# *Adaptatie Duodecim richtlijn: 'Traveller's infection profylaxis'*

# Deel: Malaria profylaxe

**Dr. Casper van der Veer, Universiteit Antwerpen**

**Promotoren:**

**prof. dr. F. Van Gompel, Instituut voor Tropische Geneeskunde Antwerpen**

**prof. dr. P. Van Royen, Universiteit Antwerpen**

**Master of Family Medicine**

**Masterproef Huisartsgeneeskunde**

# Abstract

**Introductie / achtergrond:** In België werden de laatste 20 jaar ongeveer 250 tot 300 malaria gevallen van geïmporteerde malaria per jaar gerapporteerd. Omdat er geen verplichte aangifte bestaat is dit aan tal minstens 2-3 maal groter. Velen onder hen zijn reizigers. Reisgeneeskundig advies wordt vaak in de eerste lijn gegeven, of in gespecialiseerde centra zoals het Instituut voor Tropische Geneeskunde. De meeste huisartsen zijn hier niet speciaal in opgeleid, ook tijdens de studies geneeskunde wordt er aan reisgeneeskunde weinig aandacht geschonken. In België bestaat er voor het medisch korps een uitgebreide richtlijn opgesteld door de Belgische Wetenschappelijke Studiegroep Reizigersgeneeskunde, onder de auspiciën van het Hoge Gezondheidsraad én het Instituut voor Tropische Geneeskunde. In opdracht van EBM*Practice*Net wordt een geadapteerde EBM richtlijn opgesteld, waarbij een set korte aanbevelingen wordt opgesteld, die aanvullend is op de al bestaande bronnen en een snelle raadpleging, door koppeling aan het EMD, mogelijk maakt. In deze masterthesis zal het onderdeel malariaprofylaxe worden uitgediept.

**Doel:** Het doel is om de volgende klinische vragen te beantwoorden: Welk niet-medicamenteus advies en welk medicamenteus advies geef je aan de reiziger om malaria te voorkomen bij een reis naar een malaria-endemisch gebied?

**Methode:** Er wordt gewerkt met een draaiboek van EBM*Practice*Net, specifiek opgesteld ter adaptatie van Duodecim richtlijnen. De basis voor de richtlijn wordt gelegd door een Duodecim richtlijn, waarna een literatuur onderzoek plaatsvindt om deze te updaten en aan te passen aan Belgische context. Zoektermen zijn beperkt naar 'malaria' en 'prevention'. Er werd gezocht in meer dan 20 gangbare nationale en internationale databases. Alle relevante richtlijn werden gescreend door twee onafhankelijke reviewers en gescoord middels het AGREE II instrument. Vervolgens werd de richtlijnen ook nagekeken qua inhoud en courantheid, samenhang en toepasbaarheid, en dit in vergelijking met de Duodecim richtlijn. Nadien worden de geadapteerde aanbevelingen voorgelegd aan twee LOK groepen.

**Resultaten:** Na uitgebreide review van alle beschikbare en relevante literatuur, voornamelijk richtlijnen, blijkt dat de oorspronkelijke Duodecim richtlijn een goed vertrekpunt is en toepasbaar in Belgische context. Echter blijkt ook dat deze richtlijn summier is en uitbreiding voor praktische toepasbaarheid vereist. Er werden aanpassingen gedaan aan de aanbevelingen en elke aanbeveling kreeg een graad van aanbeveling (GRADE). Het ABCD van malaria (Awareness, Bite prevention, Chemoprophylaxis, Diagnosis) is samen met risico inventarisatie van de individuele reiziger een belangrijk vertrekpunt voor profylaxe. Gebruik van geïmpregneerde bednetten en DEET-applicatie op de huid worden sterk aanbevolen. Voor gebieden met hoog risico op malaria infectie wordt chemoprofylaxe sterk aanbevolen met keuze uit atovaquone-proguanil, doxycycline of mefloquine. Voor zwangeren en kinderen geldt dat ze extra at-risk zijn voor een ernstig verlopende malaria infectie en daarom nog strenger de malariaprofylaxe dienen te volgen. Ten slotte werd een noodbehandeling voorgesteld, voor wanneer men niet tijdig door een arts geholpen kan worden.

**Conclusie:** De richtlijn werd herzien en gebruiksklaar gemaakt voor de Belgische huisartsengeneeskunde. Toekomstige veranderingen in de snel ontwikkelende reisgeneeskunde kunnen vlot worden geïmplementeerd in deze transparante richtlijn.

# Inhoudsopgave

Abstract ..... 2
Inhoudsopgave ..... 3
Inleiding / achtergrond ..... 4
Methode ..... 6
Resultaten – beschrijving adaptatieproces ..... 7
1. Screeningsfase ..... 7
1.1 Stap 1. Definiëren van scope aanbevelingen, PIPOH elementen en klinische vragen ..... 8
PIPOH 1 ..... 8
PIPOH 2 ..... 8
1.2 Stap 2: Systematische zoektocht naar relevante richtlijnen en literatuur ..... 9
1.3 Screenen gevonden literatuur ..... 10
1.4 Waarderen van de geselecteerde richtlijnen ..... 11
1.5 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptie ..... 28
2. Adaptatiefase ..... 32
2.1 Overzicht materiaal ..... 32
2.2 Doelstelling ..... 32
2.3 Doelgroep voor de richtlijn ..... 32
2.4 Patiëntenpopulatie ..... 32
2.5 Klinische vraag of vragen ..... 32
2.6 Kernboodschap ..... 33
2.7 Toelichting tot de aanbeveling ..... 38
3. Implementatiefase ..... 39
3.1 Peer Review ..... 39
Discussie ..... 43
Conclusie ..... 44
Dankwoord ..... 44
Referenties ..... 45
Bijlage 1: GRADE ..... 46
Bijlage 2: Tekst monitor ..... 47
Bijlage 3: Feedback formulier ..... 47
Feedback Richtlijnen: Reizigersprofylaxe, Malaria, Reizigersdiarree ..... 47
Vragen in te vullen VOOR de presentatie: ..... 48
Vragen in te vullen NA de presentatie: ..... 48
Vrije opmerkingen – Wat kan er verbeterd worden aan deze LOK? ..... 48
Bijlage 4: ITG vragenlijst ..... 49

# Inleiding / achtergrond

In 2010 neemt het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) initiatief om samen met een consortium van Belgische Evidence Based Medicine (EBM) organisaties een databank met richtlijnen op te richten genaamd EBM*Practice*Net. Het doel is om een online platform te creëren, met daarin EBM-praktijkrichtlijnen voor zorgverleners. De coördinatie van EBM*Practice*Net wordt toevertrouwd aan CEBAM[1] om, samen met de Belgische producenten van evidence-based informatie en de Nationale Raad voor Kwaliteitspromotie (NRKP), een uitgebreide en op de Belgische zorgorganisatie afgestemde databank van praktijkrichtlijnen ter beschikking te stellen. Deze richtlijnen zijn beschikbaar via www.ebmpracticenet.be. Vanuit het EMD zijn er rechtstreeks koppelingen naar de database (Evidence Linker) om de wetenschappelijke onderbouwing te kunnen raadplegen. Daarnaast wordt er ook een koppeling voorzien tussen EBM*Practice*Net en het EMD met een systeem voor elektronische beslissingsondersteuning (Electronic Clinical Decision Support System).

Om deze richtlijnen te ontwikkelen werkt EBM*Practice*Net samen met de werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn en met de Finse huisartsenorganisatie Duodecim. De EBM richtlijnen van Duodecim zijn een verzameling van 1000 betrouwbare, probleem-georiënteerde richtlijnen en daarnaast bevat de collectie ook 4000 'evidence summaries'. De verzameling bevat afbeeldingen, video's en audiomateriaal van hoge kwaliteit. Dit geheel wordt samengevoegd met informatie van andere Belgische EBM-producenten en de CEBAM Digital Library for Health.

De richtlijnen van Duodecim zijn internationaal geaccrediteerd en gewaardeerd, maar zijn niet aangepast aan de Belgische context. Alle richtlijnen worden door de EBM*Practice*Net redactie beoordeeld op inhoud en toepasbaarheid in de Belgische context en worden zo nodig herzien. De werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn adapteerde al meer dan 200 richtlijnen, daarnaast worden ook Huisartsen in opleiding (HAIO's) hiervoor gevraagd en kan deze richtlijn-adaptatie dienen als masterproef.

Bij aanvang van de opleiding tot huisarts in 2013 werd de HAIO's aangeboden om mee te werken aan herziening van Duodecim richtlijnen, om zo doende een nuttige en leerrijke master-na-master thesis te kunnen uitvoeren. Het hele proces van adaptatie is heel goed omkaderd en we worden ondersteund door promotoren en een leescommissie. Voor mij zijn richtlijnen heel nuttig gebleken. Tijdens de theoretische jaren van de geneeskunde studie maakten we sporadisch kennis met richtlijnen, maar tijdens de stages, coassistentschappen en uiteindelijk het werk als HAIO werden richtlijnen belangrijk en onmisbaar om praktijk te kunnen voeren. Een richtlijn biedt houvast, geeft tips voor de consultatie en kan praktijkvoering stroomlijnen. Evidence based medicine praktiseren is voor mij zeker geen '*cookbook medicine*', maar het is een mix tussen een extractie van wetenschappelijk bewijs, mijn persoonlijke werkervaring (en die van collega's) en de noden van een individuele patiënt. Het uitgangspunt is dat een patiënt de best mogelijke zorg op maat krijgt, waarbij de arts rekening houdt met de huidige wetenschappelijk stand van zaken en zorgt dat de patiënt een maximum aan *benefit* heeft en een

[1] CEBAM, het Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine (EBM), is een onafhankelijk, multidisciplinair en interuniversitair medisch wetenschappelijk instituut dat zich richt tot zorgverleners, patiënten en gezonde burgers.

minimum aan *harm*. Voor mij is het daarom heel interessant om te leren hoe men richtlijnen opstelt en hoe deze kunnen bijdragen aan kwalitatieve geneeskunde.
Ik meldde me aan voor de Duodecim adaptatie en koos voor richtlijn 'Traveller's infection profylaxis'. Ik koos omwille van persoonlijke interesse voor dit onderwerp, omdat tropische geneeskunde boeiend is en ik zelf al veel gereisd heb. Ik werkte samen met collega HAIO Dr. Flip Van de Plas, ook een fervent reiziger. We spraken af dat we allebei een deel van de richtlijn zouden adapteren en elkaar ondersteunen waar nodig. Flip werkte het deel 'Reizigersdiarree' uit en ik werkte 'Malaria profylaxe' uit.

Mijn doelstellingen voor deze masterproef is om huisartsen een simpele richtlijn te geven waarmee efficiënt een basis reisadvies gegeven kan worden aan een reiziger. Reizigers met speciale noden, die een complexer, of meer internistisch reisadvies nodig hebben, vallen buiten beschouwing van de richtlijn en moeten doorverwezen worden naar specialistische centra zoals de Reiskliniek in het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG). De doelgroepen voor de richtlijn zijn kinderen, volwassenen en zwangeren.

In België worden jaarlijks ongeveer 200 tot 300 malaria diagnoses gesteld, waarvan een groot deel onder reizigers. Ieder jaar sterven er nog reizigers aan malaria, dit zijn 'preventable deaths'. Meestal ten gevolge van een 'doctor's delay' of 'patient's delay'. Dat betekent dus dat zowel de arts als de patiënt malaria sneller moet herkennen en bovendien goede kennis moet hebben van alle mogelijke profylactische maatregelen, medicamenteus en niet-medicamenteus. Veel reisgeneeskundig advies wordt in de eerste lijn gegeven, zonder dat hier eigenlijk een training voor is voorzien. Tijdens de studies geneeskunde wordt er aan reisgeneeskunde niet voldoende aandacht geschonken. Specifiek voor de eerste lijn of huisartspraktijk bestaat er geen duidelijke richtlijn, anders dan de uitgebreide consensus en naslagwerken die beschikbaar zijn via gespecialiseerde centra zoals het Instituut voor Tropische Geneeskunde in Antwerpen.

Intussen werd ook door het ITG een initiatief gestart om in samenwerking met het Domus Medica reisgeneeskunde naar de eerste lijn te brengen. Het doel is daarbij om artsen op te leiden in reisgeneeskundige advisering. De thesis valt dus gelukkigerwijs samen met dit initiatief, beide onder supervisie door prof. dr. A. Van Gompel, diensthoofd van de Reiskliniek.

Het lijkt me daarom zeer zinvol om een richtlijn te schrijven die kort en bondig aanbevelingen geeft rondom infectieprofylaxe bij reizigers.

Ten einde engageren Flip en ik ons om onze bevindingen via seminarie en LOK-trainingen over te brengen op collega's. Bij deze training leren we in enkele uren hoe een goed consult reisgeneeskunde gevoerd kan worden.

# Methode

Het adapteren van een Duodecim richtlijn verloopt systematisch. Via het draaiboek[1] worden 5 fasen gevolgd, onderverdeeld in totaal 10 stappen. Beginnend met stap 1, de screeningsfase, en eindigend bij stap 10, waarbij stap 6 en 10 de beoordeling door de leescommissie inhoudt. Elk van de stappen wordt gedetailleerd uiteengezet in het handboek. Daarnaast bestaat er een matrix instrument, een uitgebreide Microsoft Excel werkmap, waarin voor elke stap op een apart werkblad de resultaten systematisch worden weergegeven. De matrix maakt het mogelijk om op systematische wijze en transparant het adaptatieproces weer te geven en bij te houden. Niet elk detail uit de matrix wordt besproken in de masterthesis, maar de matrix is altijd raadpleegbaar en natuurlijk ook aanpasbaar, zodoende kan de richtlijn eenvoudig worden geactualiseerd naar nieuwe evidentie en consensus.

**Fase 1: Screeningsfase**

In deze fase wordt de te adapteren richtlijn gekozen en worden twee thema's geselecteerd, waarna er een PIPOH wordt opgesteld om vervolgens klinische vragen mee te formuleren. PIPOH is een acroniem dat staat voor: Patient/population; Intervention, Professional, Outcome, Healtcare setting. Dit is stap 1. In stap 2 worden vervolgens met behulp van de klinische vragen zoektermen geformuleerd waarmee in verschillende databases wordt gezocht. In stap 3 worden deze richtlijnen gescreend om te kijken of gevonden informatie antwoord geeft op de klinische vragen. Hier wordt gebruik gemaakt van het AGREE II instrument [2, 3]. Item 7, 9 en 23 zijn belangrijk om te controleren of de richtlijnen van goede kwaliteit zijn:

- 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?

Belangrijk is ook dat bij stap 3 op de website van de richtlijn door de auteurs wordt nagegaan dat we zeker de laatste update gebruiken voor verdere beoordeling.

In stap 4 wordt nadien elke weerhouden richtlijn gewaardeerd in vijftal tussenstappen. Dit begint met een volledige evaluatie aan de hand van het AGREE II instrument [2, 3]. Dit is een internationaal gebruikte en gevalideerde tool om de methodologie en transparantie van de richtlijnontwikkeling te beoordelen. Hierbij worden alle 23 items binnen 6 domeinen gecontroleerd en beoordeeld. Deze controle wordt tweemaal uitgevoerd, zowel door mij als door de thesis-partner.

Daarna worden de aanbevelingen per klinische vraag weerhouden en opgelijst in de matrix. Hierbij worden nauwkeurig de onderliggende evidentie en de gegeven graad van aanbeveling genoteerd. Idealiter wordt hier GRADE[4-6] voor gebruikt. 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. Hieronder een korte uitleg van deze manier van codering (zie bijlage 1). Indien geen GRADE kan worden toegepast werd soms een waardering in de vorm van 'Good Practice Point' gegeven, afgekort GPP.

In de volgende tussenstap wordt de richtlijn gewaardeerd op courantheid, voornamelijk wordt er dan gekeken of er recentere informatie is, of de richtlijn momenteel in herziening is, en of er eventuele nieuwe evidentie bestaat die de aanbevelingen in de richtlijn beïnvloeden.

Nadien wordt er gekeken naar samenhang van de aanbevelingen, dit is een beoordeling van de samenvatting en interpretatie van de onderliggende evidentie.

Ten slotte wordt ook gekeken naar toepasbaarheid van de aanbevelingen. Dit omvat een nazicht van de doelgroep en patiëntengroep besproken in de geselecteerde richtlijnen, beoordeling van de wijze waarop de richtlijn tegemoet komt aan de verwachtingen en voorkeuren van patiënten, beoordeling of de richtlijn toepasbaar is in de Belgische praktijk (nodige expertise, organisatie van de praktijk, terugbetaling, ondersteuning) en beoordeling of er geen culturele conflicten zijn die implementatie van de aanbeveling bemoeilijken.

Daarna wordt in stap 5 op basis van alle evaluaties besloten of de Duodecim aanbeveling al of niet dient te worden geadapteerd. De richtlijnen die worden gebruikt voor adaptatie worden verder meegenomen in het adaptatieproces.

Hierna volgt stap 6 waarbij de leescommissie een tussenevaluatie geeft van de matrix.

**Fase 2: Adaptatiefase**
In de adaptatiefase wordt een eerste versie van de aanbeveling geschreven, waarbij wordt vertrokken van de bestaande aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn. Indien nodig wordt deze geadapteerd en herschreven.

**Fase 3: Implementatiefase**
Stap 8 omvat de peer review, waarbij de aanbevelingen worden voorgelegd aan een groep van gebruikers, de eigenlijke doelgroep. De opmerkingen van deze groep worden daarbij gebruikt voor verdere aanpassing van de tekst. De aanbevelingen worden hierbij voorgelegd aan artsen uit de opleidingspraktijk, seminariegroepen en in LOK-groepen.

In stap 9 volgt toetsing in de eigen praktijk. Dit valt samen met de peer review. Daarna volgt in stap 10 het finale nazicht door de leescommissie.

# Resultaten – beschrijving adaptatieproces

## 1. Screeningsfase

De screeningsfase omvat stap 1-6 kort samengevat:

- Stap 1. Definieer de scope van de aanbevelingen die gescreend / geadapteerd worden en specifieer de PIPOH-elementen
- Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen
- Stap 3: Screen gevonden richtlijnen
- Stap 4: Waardeer geselecteerde richtlijnen
    - Stap 4.1 Evalueer richtlijnen met AGREE II
    - Stap 4.2: Inventariseer inhoud van de aanbevelingen
    - Stap 4.3: Waardeer aanbeveling op courantheid
    - Stap 4.4: Waardeer aanbevelingen op samenhang
    - Stap 4.5: Waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid
- Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

- Stap 6: Nazicht door leescommissie

## 1.1 Stap 1. Definiëren van scope aanbevelingen, PIPOH elementen en klinische vragen

Na de keuze van het onderwerp 'Traveller's infection profylaxis' werden de relevante thema's binnen deze richtlijn geselecteerd. Met de thesispartner besloten we twee belangrijke onderdelen uit de richtlijn te behandelen: Malaria profylaxe enerzijds en preventie en behandeling van reizigersdiarree anderzijds. Ik werkte twee subthema's uit binnen het preventieve domein: niet-medicamenteuze preventie van malaria en chemoprofylaxis. Deze sub thema's werden beide vertaald in een PIPOH. Zodoende werd de scope van de aanbevelingen die gescreend en zo nodig geadapteerd moeten worden, bepaald. De PIPOH elementen werden gebruik om klinische vragen te formuleren.

### PIPOH 1

| PIPOH-elementen | Inclusie criteria | Exclusie criteria |
|---|---|---|
| **Patient/Population:** Reiziger die naar een malaria-endemisch gebied reist | Publicatiedatum: >1-1-2005 (Maximaal 10 jaar oud) | Publicatiedatum: <1-1-2005 |
| **Interventions:** Preventieve niet-medicamenteuze maatregelen | Toepasbaarheid: 1e lijn / huisartspraktijk, extrapoleerbaar naar Belgische context. | Toepasbaarheid: enkel toepasbaar in één specifiek land |
| **Professionals:** Huisarts | Publicatietype: Tekstboek / guideline / meta-analyse / review / grijze literatuur / consensus documenten | |
| **Outcomes:** Ontstaan van malaria infectie | Bron: Gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften / opgesteld door officiële organisaties (WHO / MoH / lokale referentiecentra) | |
| **Healthcare Setting:** 1e lijn, huisartspraktijk / travel clinic | Taal: Engels, Frans Nederlands | Taal: Elke andere taal dan Engels, Frans of Nederlands |
| | Populatie: Volwassenen, kinderen en zwangeren | Populatie: Speciale doelgroepen. |

**Klinische vraag 1: Welk niet-medicamenteus advies geef je aan de reiziger om malaria te voorkomen bij een reis naar een malaria-endemisch gebied?**

### PIPOH 2

| PIPOH-elementen | Inclusie criteria | Exclusie criteria |
|---|---|---|
| **Patient/Population:** Reiziger die naar een malaria-endemisch gebied reist | Publicatiedatum: >1-1-2005 (Maximaal 10 jaar oud) | Publicatiedatum: <1-1-2005 |
| **Interventions:** Preventieve medicamenteuze maatregelen / chemoprofylaxis | Toepasbaarheid: 1e lijn / huisartspraktijk, extrapoleerbaar naar Belgische context. | Toepasbaarheid: enkel toepasbaar in één specifiek land |
| **Professionals:** Huisarts | Publicatietype: Tekstboek / guideline / meta-analyse / review / grijze literatuur / consensus documenten | |
| **Outcomes:** Ontstaan van malaria infectie | Bron: Gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften / opgesteld door officiële organisaties (WHO / MoH / lokale referentiecentra) | |
| **Healthcare Setting:** 1e lijn, huisartspraktijk / travel clinic | Taal: Engels, Frans Nederlands | Taal: Elke andere taal dan Engels, Frans of Nederlands |
| | Populatie: Volwassenen, kinderen en zwangeren | Populatie: Speciale doelgroepen. |

**Klinische vraag 2: Welke medicamenteuze maatregelen kan de reiziger, die naar een malaria-endemisch gebied reist, nemen om malaria te voorkomen en wanneer is chemoprofylaxe vereist?**

## 1.2 Stap 2: Systematische zoektocht naar relevante richtlijnen en literatuur

Op basis van de klinische vragen werden MeSH[2] termen geformuleerd voor mijn zoekopdracht. Om de resultaten niet teveel te beperken gebruikte ik enkel:

1. Exp. Malaria [MeSH] (AND Prevention and control [MeSH Subheading][3])

Er werd gezocht in een uitgebreide lijst van databases, internationaal en nationaal:

- PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
- World Health Organization: http://www.who.int/publications/guidelines/en/
- Instituut voor Tropische Geneeskunde Antwerpen: www.itg.be
- Centers for Disease Control and Prevention: http://wwwnc.cdc.gov/
- International Society for Travel Medicine: http://www.istm.org/
- G-I-N: http://www.g-i-n.net/
- Guideline.gov: www.guideline.gov
- Evidence.nhs.uk: www.evidence.nhs.uk
- Trip Database: http://www.tripdatabase.com/
- Cochrane: http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html
- Domus Medica: www.domusmedica.be
- Nederlands Huisartsengenootschap: www.nhg.org
- Artsennet: http://www.artsennet.nl/Richtlijnen.htm
- GuidelineCentral: https://www.guidelinecentral.com/guideline-library/links
- KCE: www.kce.fgov.be
- Hoge Gezondheids Raad HGR-CSS: www.hgr-css.be
- Minerva: http://www.minerva-ebm.be/nl/home.asp
- Farmaka: www.farmaka.be
- Riziv: http://www.riziv.fgov.be/nl/result.asp
- BCFI: www.bcfi.be
- FOD Volksgezondheid: http://www.health.belgium.be/eportal/index.htm

Inclusie en exclusie criteria werden systematisch toegepast in de zoekopdrachten:

- Inclusie taal: Engels, Frans, Nederlands
- Inclusie publicatiedatum: >1/1/2005

Ook hier wilde ik niet teveel beperkingen opleggen, omdat het zoekresultaat zo omvattend mogelijk te houden.

Dit leidde tot een beheersbaar zoekresultaat van ongeveer 20.000 hits, hieruit werd een ruwe selectie gemaakt, waarvan een 9-tal richtlijnen konden worden weerhouden.

De ruwe selectie gebeurde op volgende punten:

- Toepasbaar in de eerste lijn

[2] Medical Subject Headings: thesaurus gebruikt voor indexering van medische databases.
[3] De tweede MeSH term werd enkel in de PubMed search gebruikt.

- Gepubliceerd in erkende tijdschriften/ opgesteld door officiële organisaties
- Engels, Frans of Nederlands
- Publicatietype: Richtlijn, guideline, meta-analyse, evidence summary, consensus documenten van nationale referentiecentra.

Geselecteerde richtlijnen:

1. Duodecim. 2013. Traveller's infection prophylaxis (http://www.ebm-guidelines.com)
2. Duodecim. 2014. Malaria. (http://www.ebm-guidelines.com)
3. WHO. 2014. Chapter 7 - Malaria. International Travel and Health 2014 – latest edition (http://www.who.int/ith/en/)
4. CDC. 2014. Chapter 3. Infectious diseases related to travel - Malaria. CDC Health Information for International Travel 2014 (http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home-2014)
5. NICE. 2012. Clinical Knowledge Summaries - Malaria Prophylaxis (http://cks.nice.org.uk/malaria-prophylaxis)
6. LCR. Malaria profylaxe bulletin 2014 (http://www.lcr.nl/)
7. Public Health England. 2013. Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK (https://www.gov.uk/government/publications/malaria-prevention-guidelines-for-travellers-from-the-uk)
8. BEH. 2014. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2014 (http://www.invs.sante.fr/beh/2014/reco/)

Belgische EBM informatie:

9. ITG. 2014. Gezondheidsadviezen voor reizigers. Medasso headlines. Uitgave 2014/2015. (http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/medasso-uitgave-2014-2015.pdf)

Evidence summaries:

10. Croft AM. Malaria: prevention in travellers. Clin Evid 2010;2010. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217660/)
11. Clin Evid 2014;2014. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25399869)
12. Duodecim evidence summaries werden meegenomen bij de aanbevelingen, deze zijn voornamelijk gebaseerd op Cochrane reviews. (http://www.ebm-guidelines.com)

### 1.3 Screenen gevonden literatuur

De 8 geselecteerde richtlijnen werden gescoord via items 7,9 en 23 van AGREE II instrument voor waardering van richtlijnen. Richtlijn 7 'Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK' werd niet opgenomen, omdat deze al is vertaald naar de veel beter systematisch onderbouwde NICE guideline 'Malaria profylaxis'. Na screening blijven een vijftal richtlijnen over:

1. Duodecim. 2013. Traveller's infection prophylaxis
2. Duodecim. 2014. Malaria.
3. WHO. 2014. Chapter 7 - Malaria. International Travel and Health 2014 – latest edition
4. NICE. 2012. Clinical Knowledge Summaries - Malaria Prophylaxis

Daarnaast wordt als Belgische EBM informatie gebruikt:

5. ITG. 2014. Gezondheidsadviezen voor reizigers. Medasso headlines. Uitgave 2014/2015.

De volgende evidence summaries weerhouden:

6. Croft AM. Malaria: prevention in travellers. Clin Evid 2010;2010.
7. Croft AM. Malaria: prevention in travellers (non-drug interventions). Clin Evid 2014;2014.

## 1.4 Waarderen van de geselecteerde richtlijnen

### 1.4.1 Evaluatie richtlijnen met AGREE II

De richtlijnen werden door mezelf en mijn thesispartner onafhankelijk van elkaar gescreend aan de hand het AGREE II instrument. De resultaten werden gearchiveerd in de matrix, waarvan hieronder een weergave van de vier weerhouden richtlijnen:

**RICHTLIJN TITEL: Duodecim. 2013. Traveller's infection prophylaxis**

| | # | 1 | 2 | major remarks |
|---|---|---|---|---|
| **Scope and purpose** | 1 | 0 | 1 | Dit wordt niet expliciet genoemd |
| | 2 | 0 | 1 | Dit wordt niet expliciet genoemd |
| | 3 | 0 | 1 | Dit wordt niet expliciet genoemd |
| TOTAAL /21 | | 0 | 3 | |
| **Stakeholder involvement** | 4 | 4 | 3 | De auteur van de richtlijn wordt vermeld. Maar zijn specialisatie is niet gekend. |
| | 5 | 0 | 0 | Dit wordt niet nader omschreven |
| | 6 | 7 | 7 | De huisarts is de beoogde gebruiker van de Duodecim EBM guidelines |
| TOTAAL /21 | | 11 | 10 | |
| **Rigour of development** | **7** | **1** | **1** | **Geen informatie** |
| | 8 | 1 | 1 | Geen informatie |
| | **9** | **1** | **1** | Geen informatie |
| | 10 | 1 | 1 | Geen informatie |
| | 11 | 2 | 1 | Zeer summier |
| | 12 | 5 | 3 | Zeer summier qua bibliografie. Er wordt vooral doorverwezen naar de grotere richtlijn 'Malaria', waarin wel een goede evidence onderbouwing is. |
| | 13 | 1 | 1 | Geen informatie |
| | 14 | 1 | 1 | Geen informatie |
| TOTAAL /56 | | 13 | 10 | |
| **Clarity and presentation** | 15 | 2 | 1 | Er wordt een basale aanbeveling gedaan, maar deze is slecht bruikbaar en niet specifiek genoeg. |
| | 16 | 2 | 1 | Er wordt een basale aanbeveling gedaan, maar deze is slecht bruikbaar en niet specifiek genoeg. |
| | 17 | 7 | 6 | Dit is duidelijk in de beginsectie 'essentials' |
| TOTAAL /21 | | 11 | 8 | |
| **Applicability** | 18 | 1 | 1 | Geen expliciete informatie over mogelijke belemmerende factoren |
| | 19 | 1 | 1 | Implementatie/disseminatie in de praktijk wordt niet beschreven |
| | 20 | 1 | 1 | Geen praktische paragraaf over kosten en middelen |
| | 21 | 1 | 1 | Geen informatie |
| TOTAAL /28 | | 4 | 4 | |
| **Editorial independence** | 22 | 1 | 1 | Er is op de Duodecim website een 'editorial section', maar de auteur van deze guideline staat er niet bij. |
| | **23** | **1** | **1** | Er is op Duodecim een 'editorial section', maar de auteur van deze guideline staat er niet bij. |
| TOTAAL /14 | | 2 | 2 | |
| **OVERALL ASSESSMENT** | | 41 | 37 | **REMARKS** |

| | |
|---|---|
| Strongly recommend | Beoordelaar 1: Geen goede omschreven methodologie, sterkte/zwakte en disclaimer. Deze richtlijn is eigenlijk niet echt een richtlijn, eerder een overzicht van de belangrijkste reisgeneeskunde items, zonder echte specifieke adviezen. Het is een vertrekpunt voor verdere adaptatie.<br><br>Beoordelaar 2: Deze richtlijn is zeer beknopt in vergelijking met de andere. Ze geeft een zeer algemeen advies voor reizigers. Ze verwijst wel naar de uitgebreidere richtlijn over Malaria waarin veel meer informatie wordt gegeven over profylaxe en therapie. Deze richtlijn zou ik niet aanbevelen als alleenstaande richtlijn, maar geldt wel als vertrekpunt. |

## RICHTLIJN TITEL: Duodecim. 2014. Malaria.

| | # | 1 | 2 | major remarks |
|---|---|---|---|---|
| **Scope and purpose** | 1 | 0 | 1 | Dit wordt niet expliciet genoemd |
| | 2 | 0 | 1 | Dit wordt niet expliciet genoemd |
| | 3 | 7 | 7 | Ja, er wordt onderscheid gemaakt tussen reizigers: volwassenen, kinderen en zwangeren. |
| TOTAAL /21 | | 7 | 9 | |
| **Stakeholder involvement** | 4 | 4 | 3 | De auteur van de richtlijn wordt vermeld. Maar zijn specialisatie is niet gekend. |
| | 5 | 1 | 1 | Dit wordt niet nader omschreven |
| | 6 | 7 | 7 | De huisarts is de beoogde gebruiker van de Duodecim EBM guidelines |
| TOTAAL /21 | | 12 | 11 | |
| **Rigour of development** | **7** | **1** | **1** | **Geen informatie** |
| | 8 | 1 | 1 | Geen informatie |
| | **9** | **7** | **7** | **Dit wordt weergegeven met een evidentie graad A-D** |
| | 10 | 1 | 1 | Geen informatie |
| | 11 | 7 | 6 | Ja, dit wordt kort genoemd en is af te leiden uit de aanbeveling. Vooral de verschillende factoren die invloed hebben op de keuze voor welk type chemoprofylaxis, worden benoemd. |
| | 12 | 7 | 7 | Zeer duidelijk. Er wordt goed gerefereerd, naar vooral Cochrane reviews |
| | 13 | 1 | 1 | Geen informatie |
| | 14 | 1 | 1 | Geen informatie |
| TOTAAL /56 | | 26 | 25 | |
| **Clarity and presentation** | 15 | 7 | 7 | De aanbevolen interventies, doel daarvan, populatie en eventuele uitzonderlijke situaties/waarschuwingen worden gegeven. |
| | 16 | 7 | 7 | Er worden keuzemogelijkheden beschreven voor de chemoprofylaxe en in welke situaties die keuzes te verantwoorden zijn. |
| | 17 | 7 | 7 | Dit is duidelijk in de beginsectie 'essentials' |
| TOTAAL /21 | | 21 | 21 | |
| **Applicability** | 18 | 1 | 2 | Geen expliciete informatie over mogelijke belemmerende factoren |
| | 19 | 1 | 1 | Implementatie/disseminatie in de praktijk wordt niet beschreven |
| | 20 | 2 | 3 | Geen praktische paragraaf over kosten en middelen, er wordt wel 1 x gesproken over kosten, als zijnde één van de factoren die invloed hebben op de keuze voor een bepaalde chemoprofylaxe |
| | 21 | | 1 | Geen informatie |
| TOTAAL /28 | | 4 | 7 | |
| **Editorial independence** | 22 | 1 | 1 | Er is op de Duodecim website een 'editorial section', maar de auteur van deze guideline staat er niet bij. |
| | **23** | **1** | **1** | Er is op Duodecim een 'editorial section', maar de auteur van deze guideline staat er niet bij. |
| TOTAAL /14 | | 2 | 2 | |
| **OVERALL ASSESSMENT** | | 72 | 75 | **REMARKS** |

| | |
|---|---|
| Strongly recommend | Beoordelaar 1: Geen goede omschreven methodologie, sterkte/zwakte en disclaimer. Dit is een duidelijke richtlijn, eenvoudig toe te passen in 1e lijn. Dit is samen met de andere Duodecim 'Traveller's infection profylaxis' het vertrekpunt voor verdere adaptatie.<br><br>Beoordelaar 2: Het is een praktische richtlijn. Ze is in vergelijking met andere richtlijnen meer beperkt in informatie. Maar de evidentie is zeer goed uitgewerkt waardoor ze toch hoog scoort. Daze richtlijn is zeker aan te bevelen. |

| **RICHTLIJN TITEL: 3. WHO. 2014. Chapter 7 - Malaria. International Travel and Health 2014 – latest edition** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | # | 1 | 2 | **major remarks** |
| **Scope and purpose** | 1 | 4 | 3 | Geen concrete doelen geformuleerd, je kunt echter uit de inleiding wel opmaken dat malaria een heel belangrijke, te voorkomen en te behandelen ziekte is voor zo'n 125 miljoen reizigers die jaarlijks door een 100tal malarialanden reizen |
| | 2 | 3 | 2 | In de inleiding (background) worden geen concrete vragen beschreven, er worden geen klinische vragen gesteld, die dan in latere paragrafen worden toegelicht. Nochtans blijkt dat het gaat om de volgende doelgroep: internationale reizigers; uitkomst: malaria. Er wordt geen setting of interventie gegeven. De context wordt wel duidelijk geschetst. |
| | 3 | 5 | 7 | Doelpopulatie wordt beschreven als de internationale reiziger, zonder verdere specificatie als volwassene of kind of zwangere.<br>Klinisch probleem: duidelijk |
| TOTAAL /21 | | 12 | 12 | |
| **Stakeholder involvement** | 4 | 1 | 1 | GEEN WERKGROEP |
| | 5 | 1 | 1 | Niet beschreven |
| | 6 | 1 | 1 | Niet beschreven |
| TOTAAL /21 | | 3 | 3 | |
| **Rigour of development** | **7** | **1** | 1 | **GEEN METHODOLOGIE**<br>**Zeer korte bibliografie** |
| | 8 | 1 | 1 | Niet beschreven |
| | **9** | **1** | 1 | **Niet beschreven** |
| | 10 | 1 | 1 | Niet beschreven |
| | 11 | 1 | 1 | Niet beschreven |
| | 12 | 1 | 1 | Niet beschreven |
| | 13 | 1 | 1 | Niet beschreven |
| | 14 | 1 | 1 | Niet beschreven |
| TOTAAL /56 | | 8 | 8 | |
| **Clarity and presentation** | 15 | 7 | 7 | Zeer duidelijk aanbevolen acties, duidelijke doelstelling daarvan, waar nodig met verduidelijking, populatie ook duidelijk. Beknopt |
| | 16 | 7 | 7 | Zeer duidelijk onderscheid tussen de verschillende risico niveaus en bijbehorende acties. Beknopt |
| | 17 | 4 | 6 | De aanbevelingen zijn beknopt en iets gedetailleerder waar de specifieke situatie erom vraagt. De tabel met malaria risico en type preventie kan worden beschouwd als de kernaanbevling |
| TOTAAL /21 | | 18 | 20 | |
| **Applicability** | 18 | 4 | 5 | Er worden duidelijk beschreven welke limitaties of beperkingen er zijn voor de medicamenteuze profylaxe. Ook bijwerkingen worden beknopt weergegeven. GEEN METHODOLOGIE |
| | 19 | 1 | 4 | Er is geen specifieke implementatie paragraaf. Er worden geen instrumenten en middelen beschreven om de toepassing van de richtlijn te faciliteren. |
| | 20 | 1 | 1 | Geen praktische paragraaf over kosten en middelen. |
| | 21 | 1 | 1 | Geen criteria om de richtlijn te toetsen |
| TOTAAL /28 | | 7 | 11 | |
| **Editorial independence** | 22 | 1 | 1 | Niet beschreven |
| | **23** | **1** | 1 | **Niet beschreven** |
| TOTAAL /14 | | 2 | 2 | |
| **OVERALL ASSESSMENT** | | 50 | 56 | **REMARKS** |

| | |
|---|---|
| **Strongly recommend** | Beoordelaar 1: Voor het schrijven van deze richtlijn werd niet voldaan aan de internationaal geldende standaarden voor richtlijn ontwikkeling (zeer zwak gescoord op methodologie en editoriale onafhankelijkheid). Deze WHO richtlijn moet worden meegenomen als basisrichtlijn, omdat alle richtlijnen WHO informatie gebruiken als kapstok.<br><br>Beoordelaar 2: Ik ga akkoord met de opmerkingen hierboven. Belangrijke criteria zijn niet uitgewerkt: methodologie, evidentie. Waardoor het zeer moeilijk is om de objectieve waarde van deze richtlijn te bepalen. Ze is wel zeer duidelijk en praktisch opgesteld met enkele samenvattende schema's. |

## RICHTLIJN TITEL: NICE. 2012. CKS - Malaria Prophylaxis

| | # | 1 | 2 | major remarks |
|---|---|---|---|---|
| **Scope and purpose** | 1 | 7 | 7 | Paragraaf 'Have I the right topic?' This CKS topic covers the management of a person travelling to areas endemic with malaria<br>Paragraaf 'Goals and outcome Measures' : To support primary healthcare professionals:<br>To advise on preventing mosquito bites<br>To provide suitable drugs to prevent malaria |
| | 2 | 7 | 7 | Paragraaf 'Have i got the right topic?': Doelgroep: Age from 1 month onwards;<br>Paragraaf 'Goals and outcome Measures' : To support primary healthcare professionals:<br>To advise on preventing mosquito bites<br>To provide suitable drugs to prevent malaria |
| | 3 | 7 | 7 | Paragraaf 'Have i got the right topic?': Doelgroep: Age from 1 month onwards;<br>Het klinisch probleem en de ernst/complicaties worden uitgebreid beschreven in de paragraaf 'Background'. |
| TOTAAL /21 | | 21 | 21 | |
| **Stakeholder involvement** | 4 | 7 | 7 | De werkgroep staat goed beschreven in de onderliggende richtlijn van Chiodini et al. Deze bestaat uit diverse relevante beroepsgroepen en belanghebbende oganisaties en academische instellingen. Namen, disciplines, organisatie, plaats en rol in de werkgroep worden gegeven. Dit geld ook voor de update van 2013. |
| | 5 | 1 | 1 | Niet beschreven |
| | 6 | 7 | 7 | Duidelijk beschreven in paragraaf 'Have I got the right topic?': The target audience for this CKS topic is healthcare professionals working within the NHS in the UK, and providing first contact or primary health care. |
| TOTAAL /21 | | 15 | 15 | |
| **Rigour of development** | **7** | **7** | 7 | **Paragraaf 'Evidence' geeft dit goed weer. Bijvoorbeeld de goede opgezette hiërarchisce zoekstrategie: A literature search was conducted for guidelines, systematic reviews and randomized controlled trials on primary care management of Malaria prophylaxis.<br>Zoektermen, datum/periode, bronnen worden weergegeven. Dit is reproduceerbaar.** |
| | 8 | 5 | 5 | Zeer duidelijk beschreven. |
| | **9** | **4** | 5 | **Bij elke aanbeveling wordt een paragraafje toegevoegd met 'base for recommendation', hierin wordt vooral verwezen naar de 'expert opinions' uit onderliggende guideline van Chiodini** |
| | 10 | 7 | 7 | De methode is niet direct duidelijk, dit is eerder een algemene format voor elke CKS, een format dat hoog gewaardeerd wordt. Zeer praktisch, helder. |
| | 11 | 5 | 4 | Er is geen duidelijke balans oefening gedaan of een kosten-baten analyse. Wel is het duidelijk dat de juiste chemoprofylaxe en niet-medicamenteuze aanbevelingen gezondheidswinst bieden. |
| | 12 | 6 | 7 | Dit verband is zeer duidelijk. Elke aanbeveling krijgt een korte 'base for recommendation', veelal betreft dit een doorverwijzing naar de onderliggende guideline. |
| | 13 | 1 | 1 | Niet beschreven, ook niet in de onderliggende guideline en de update daarvan uit 2013. |
| | 14 | 1 | 1 | Niet beschreven |
| TOTAAL /56 | | 32 | 37 | |
| **Clarity and presentation** | 15 | 7 | 7 | De aanbevolen interventies, doel daarvan, populatie en eventuele uitzonderlijke situaties/waarschuwingen worden gegeven. |
| | 16 | 7 | 7 | Er worden keuzemogelijkheden beschreven voor de chemoprofylaxe en in welke situaties die keuzes te verantwoorden zijn. |
| | 17 | 7 | 7 | Er wordt een samenvatting gegeven in paragraaf 'Malaria prohpylaxis - Summary'. Deze is helder en beknopt, beschrijft de populatie. |
| TOTAAL /21 | | 21 | 21 | |
| **Applicability** | 18 | 1 | 1 | Niet beschreven |
| | 19 | 1 | 1 | Implementatie/disseminatie in de praktijk wordt niet beschreven |
| | 20 | 1 | 1 | Geen praktische paragraaf over kosten en middelen. |
| | 21 | 1 | 1 | Geen criteria om de richtlijn te toetsen |
| TOTAAL /28 | | 4 | 4 | |
| **Editorial independence** | 22 | 7 | 7 | De richtlijn is uitgegeven door een overheidsinstantie en lijkt niet beïnvloed door de financierende instelling |
| | **23** | **7** | 7 | **In de algemene methodiek van het NICE wordt besproken hoe conflicterende belangen worden aangepakt** |
| TOTAAL /14 | | 14 | 14 | |
| **OVERALL ASSESSMENT** | | 113 | 112 | **REMARKS** |

| | |
|---|---|
| Strongly recommend | Beoordelaar 1: Zeer sterke richtlijn met uitgebreide onderbouwing, dit is een belangrijke richtlijn om verder op te nemen in onze adaptatie.<br><br>Beoordelaar 2: Deze richtlijn is zeer overzichtelijk en biedt heel veel informatie. De evidence is uitgebreid onderbouwd. De evidentie wordt niet gescoord. Waardoor de uiteindelijke waarde van de literatuur moeilijk kan worden geobjectiveerd. |

De vier richtlijnen die werden weerhouden werden gebruikt voor de verdere adaptatie van de richtlijn, maar omwille van slechte en summiere toepassing van GRADE in alle richtlijnen werd ook bij elke aanbeveling gekeken naar de twee evidence summaries. De twee evidence summaries zijn zeer transparant qua methodologie en uitgebreid onderbouwd met evidentie en hebben gedetailleerde GRADE beoordelingen. Deze evidence summaries zijn echter geen richtlijnen, maar een weergave van de huidige bestaande evidentie. Bij de adaptatie werd telkens rekening gehouden met dit gegeven en enkel indien mogelijk een GRADE toegekend. Wanneer er geen goede evidentie beschikbaar is, wordt er geen graad van aanbeveling gegeven. In gevallen waar het te verwachten effect van de interventie een belangrijk voordeel inhoudt voor de reiziger, maar daar geen evidentie voor is, wordt dit beoordeeld als 'good practice point' (afgekort GPP). Daarnaast wordt telkens ook de aanbeveling in het licht gehouden van het nationale consensus document 'Gezondheidsadviezen voor reizigers' van het ITG.

### 1.4.2 Inventarisatie van de inhoud van de gevonden richtlijnen

Hieronder wordt telkens een opsomming gegeven in de volgorde van de geselecteerde richtlijnen, beginnende met de te adapteren Duodecim richtlijnen en eindigend met de evidence summaries.

#### Klinische vraag 1: Welk niet-medicamenteus advies geef je aan de reiziger om malaria te voorkomen bij een reis naar een malaria-endemisch gebied?

1. Duodecim. 2013. Traveller's infection prophylaxis
    a. General health guidance: Mosquito repellents and nets, particularly in malaria areas

2. Duodecim. 2014. Malaria.
    a. Prevention
        i. Doctors advising travellers should have detailed knowledge of the continuously changing malaria epidemiology and prophylaxis recommendations. For recommendations for specific geographical areas as regards malaria chemoprophylaxis, official internet sites should be consulted.
        ii. Anopheles mosquitoes bite between dusk and dawn. The avoidance of mosquito bites and the use of chemoprophylaxis are equally important in the prevention of malaria.
        iii. The traveller must always be reminded that no chemoprophylaxis regime can provide complete cover. Should a fever develop after the traveller returns home, medical advice should be sought and malaria samples taken.
    b. Avoidance of mosquito bites in endemic areas
        i. Mechanical prevention
        ii. Wear clothing that provides adequate coverage after dark, between dusk and dawn. Wear light-coloured clothing during the evenings and nights. Clothes can be treated with permethrin (will stay on for a few washings and does not ruin clothing).

iii. Use window and door screens, bed nets (preferably permethrin impregnated [GRADE A]) tucked in under the mattress.

c. Elimination of mosquitoes from the living quarters, insecticides particularly in the bedrooms.
d. Mosquito repellents (diethyltoluamide, DEET) should be used on exposed skin when outdoors after dark.
e. The prevention of mosquito bites during pregnancy is of particular importance; DEET repellents may be used.

3. WHO. 2014. Chapter 7 - Malaria. International Travel and Health 2014 – latest edition
    a. 7.2 Precautions
        i. Travellers and their advisers should note the four principles – the ABCD – of malaria protection:
            1. Be Aware of the risk, the incubation period, the possibility of delayed onset, and the main symptoms.
            2. Avoid being Bitten by mosquitoes, especially between dusk and dawn.
            3. Take antimalarial drugs (Chemoprophylaxis) when appropriate, to prevent infection from developing into clinical disease.
            4. Immediately seek Diagnosis and treatment if a fever develops 1 week or more after entering an area where there is a malaria risk and up to 3 months (or, rarely, later) after departure from a risk area.
    b. 7.2.1 Protection against mosquito bites
        i. All travellers should be advised that individual protection from mosquito bites between dusk and dawn is their first line of defence against malaria. Practical measures for protection are described in Chapter 3, in the section “Protection against vectors”.

4. NICE. 2012. Clinical Knowledge Summaries - Malaria Prophylaxis
    a. Cover up with clothing when practical. Consider spraying cotton clothing with insect repellents. Alternatively, impregnated clothing can be bought already prepared.
    b. Apply DEET-based insect repellents to all exposed areas of the body, especially the feet, ankles, and legs whilst outdoors. Only recommend alternative insect repellents (that are less effective) if DEET cannot be tolerated (usually because of skin reactions).
    c. Stronger preparations of DEET (highest strength 50%) provide longer protection and need less frequent applications.
    d. Apply DEET after suncream as it can reduce the efficacy of sun block protection if applied first.
    e. Spray insecticides in the bedroom before sleep to kill mosquitoes. An electrically heated device to vaporise a 'mat' (tablet) containing a synthetic pyrethroid can be used each night to provide further protection.
    f. Cover beds with mosquito nets (preferably impregnated with insecticide).
    g. Use air conditioning or ceiling fans where available to cool the room and reduce mosquito activity.

Belgische EBM informatie gebruikt:

5. ITG. 2014. Gezondheidsadviezen voor reizigers. Medasso headlines. Uitgave 2014/2015.
    a. Gebruik tussen zonsondergang en zonsopgang strikte antimuggenmaatregelen, zoals muskietennetten en insecten repellents.
    b. Geen enkele chemoprofylaxe is 100% doeltreffend, maar indien correct toegepast, is er wel een zeer sterke vermindering van het malariarisico.
    c. Het type chemoprofylaxe is afhankelijk van het bezochte land (zie kaart).
    d. Binnen een zelfde land/streek kan het type malariapreventie verschillen naargelang het seizoen, de verblijfsduur en de verblijfsomstandigheden: zie landenlijst Hoofdstuk XV (of www.itg.be) voor meer details.
    e. Bij koorts tot 3 maanden na een verblijf in de tropen moet steeds aan malaria gedacht worden: dringend malariatest vragen (EDTA-tube) en het resultaat moet binnen enkele uren gekend zijn!
    f. Tijdig herkende malaria is perfect te behandelen, zonder gevaar voor recidieven.
    g. Malariapreventie en zwangere vrouwen & kinderen: zie Hoofdstuk X en Hoofdstuk XI
    h. Principes van de malariapreventie
        i. De basisprincipes om malaria te voorkomen in malariagebied kunnen in het Engels worden SAMENGEVAT met de letters A, B, C, D (UK- & WHO-richtlijnen)
            1. A: Be **A**ware of the risk, the incubation period, and the main symptoms.
            2. B: Avoid **B**eing **B**itten by mosquitoes, especially between dusk and dawn.
            3. C: Take antimalarial drugs (**C**hemoprophylaxis) to suppress infection when appropriate.
            4. D: Immediately seek **D**iagnosis and treatment if a fever develops one week or more after entering an area where there is a malaria risk, and up to 3 months after departure.
        ii. Informatie Het verstrekken van informatie over malaria is een integraal onderdeel van de malariapreventie. Elke reiziger naar een endemisch gebied dient degelijk geïnformeerd te zijn over het wisselende maar reële risico op malaria en de verschillende te nemen preventieve maatregelen. Er dient hieraan steevast voldoende tijd te worden besteed tijdens de raadpleging. II.
        iii. Maatregelen tegen muggenbeten: prioritair!
            1. Preventieve maatregelen tegen muggenbeten vormen een eerste doeltreffende stap om de kans op infectie zeer sterk te reduceren. Ze vormen ook de belangrijkste preventieve maatregelen voor personen die langdurig in een endemische zone dienen te verblijven! Ze zijn bijzonder aangewezen voor kinderen, zwangere vrouwen en bejaarden, die extra kwetsbaar zijn met hoger risico voor ernstige malaria. In laagrisicosituaties is het dikwijls de enige te nemen maatregel. Omdat bij een besmetting door P. ovale en P. vivax het ontstaan van de slapende levervormen (hypnozoïeten) niet voorkomen wordt door de

chemoprofylaxe, is het toepassen van de maatregelen tegen muggenbeten de enige doeltreffende maatregel om de late aanvallen (na enkele maanden tot enkele jaren) te voorkomen.

i. Maatregelen tegen muggenbeten:
    i. Fysieke barrière
    ii. Chemische barrière (repellents of insecten werende huidproducten)
    iii. Impregneren van muskietennet (fysieke & chemische barrière)
    iv. Impregneren van kledij
j. Commentaar: De volledige aanbevelingen zijn heel gedetailleerd en daardoor ook praktisch toepasbaar, hiervoor is de richtlijn te raadplegen via http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/medasso-uitgave-2014-2015.pdf

Evidence summaries:

6. Croft AM. Malaria: prevention in travellers. Clin Evid 2010;2010.
7. Croft AM. Malaria: prevention in travellers (non-drug interventions). Clin Evid 2014;2014.
    a. Prevention of malaria in travellers employs an integrated treatment approach of drug prophylaxis and non-drug interventions. Drug prophylaxis is of key importance to the prevention strategy. However, this review focuses on non-drug interventions for travellers as additional options to drug interventions, but which are not intended to be used in place of antimalarial drug prophylaxis.
    b. Various non-drug preventive measures may be effective, but some may have adverse effects.
    c. Using insecticide-treated nets or clothing in non-pregnant adults may be beneficial.
    d. Long-lasting insecticidal nets (LLINs) are likely to have an extended duration of action compared with conventionally treated bed nets.
    e. There is a consensus that skin-applied chemical repellents containing diethyltoluamide (DEET) reduce the risk of insect bites. Picaridin is a newer and possibly more effective repellent than DEET, but it has not yet been evaluated against clinical outcomes.
    f. Children may be at risk of encephalopathic adverse effects from topical insect repellents containing DEET.
    g. We don't know whether insecticide sprays, lifestyle changes (such as wearing full-length clothing), dietary supplementation, use of air conditioning or electric fans, mosquito coils or vapourising mats, bath or chemical-base oils, skin-applied plant-based repellents, electronic mosquito repellents, outdoor smoke, or biological control measures can reduce the risk of malaria infection. Mosquito coils and vapourising mats should not be used in a confined space in which there are people asleep.
    h. Insecticide-treated bed nets may be effective in preventing malaria in pregnant women.
    i. We found no RCT evidence about insecticide-treated clothing in pregnant women, but evidence in non-pregnant adults that it is effective is likely to be generalisable to pregnant women. However, there are attendant risks.

j. Skin-applied insect repellents may be effective in preventing malaria in pregnant travellers (generalised from evidence in non-pregnant adults). However, there is a potential risk of mutagenicity from DEET and, therefore, plant-derived skin-applied insect repellents may be safer.
k. Commentaar: Bovenstaande aanbevelingen komen uit beide evidence summaries en worden daarom maar eenmalig opgesomd. Voor de GRADE tabellen en verdere onderbouwing zijn de originele artikelen te raadplegen in BMJ ClinicalEvidence.

**Klinische vraag 2: Welke medicamenteuze maatregelen kan de reiziger, die naar een malaria-endemisch gebied reist, nemen om malaria te voorkomen en wanneer is chemoprofylaxe vereist?**

1. Duodecim. 2013. Traveller's infection prophylaxis
   Malaria prophylaxis:
   a. Initiated, depending on the medication, one day to one week before the journey and continued for 1 to 4 weeks after the journey.
   b. The choice of proper prophylactic medication varies from country to country, and up-to-date recommendations for the medication should always be checked. Prophylactic antimalarial drugs suitable for most regions include mefloquine (Lariam®), atovaquone-proguanil (Malarone®or Rumbabor®) and doxycycline.
   c. A traveller should never enter the malarial regions in Africa without prophylactic medication. In most other malarial regions of the world, the need for prophylactic medication depends on the destination and length of the travel, as well as on the time of the year.

2. Duodecim. 2014. Malaria.
   Adult dosage of chemoprophylaxis
   a. Country specific guidelines regarding chemoprophylaxis should be consulted.
   b. The risk of malaria is highest in tropical Africa.
   c. The choices of antimalarial drugs for chemoprophylaxis in the majority of endemic areas are mefloquine, combination products of atovaquone and proguanil, and doxycycline; these products are all of equal efficacy [GRADE A].
   d. The factors that influence the individual choice of the antimalarial drug include: the duration of travel, the age of the traveller, possible pregnancy, potential drug contraindications, existing chronic diseases as well as the traveller's own wishes as regards the frequency of dosage, duration of treatment and the cost of the regime.
   e. Mefloquine
      i. 250 mg tablet: 1 tablet/week for adults, one pack contains 8 tablets
      ii. Start 1 week before exposure and continue for 4 weeks after exposure.
      iii. Not to be prescribed if the person has a history of psychological disorders or convulsions [GRADE A].
      iv. For regions where chloroquine-resistant P. falciparum malaria occurs.
   f. Combination products of atovaquone and proguanil

i. Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg: 1 tablet/day for adults, one pack contains 12 tablets
ii. Start 1 day before exposure and continue for 1 week after exposure.
iii. Should be taken with fatty food.
iv. For regions where chloroquine- or mefloquine-resistant P. falciparum malaria occurs.

g. Doxycycline
i. 100 mg tablet: 1 tablet/day for adults
ii. Start 1 day before exposure and continue for 4 weeks after exposure.
iii. For regions where chloroquine- or mefloquine-resistant P. falciparum malaria occurs.

h. Chloroquine
i. Effective against P. falciparum only in Central America, the Caribbean islands, the Middle East and certain parts of Asia.
ii. 250 mg tablet: 2 tablets/week for adults
iii. Start 1 week before exposure and continue for 4 weeks after exposure.

i. The use of chemoprophylaxis is particularly important during pregnancy since during pregnancy malaria can quickly become severely symptomatic and result in miscarriage or preterm birth. Safe drugs are mefloquine, chloroquine and a combination of chloroquine and proguanil (the latter are effective only in a few regions) [GRADE C].

3. WHO. 2014. Chapter 7 - Malaria. International Travel and Health 2014 – latest edition
a. The most appropriate chemoprophylactic antimalarial drug(s) (if any) for the destination(s) should be prescribed in the correct dosages (see Country list and Table 7.2).
b. Travellers and their doctors should be aware that no antimalarial prophylactic regimen gives complete protection, but good chemoprophylaxis (adherence to the recommended drug regimen) significantly reduces the risk of fatal disease. The following should also be taken into account:
i. Dosing schedules for children should be based on body weight.
ii. Antimalarials that have to be taken daily should be started the day before arrival in the risk area (or earlier if drug tolerability needs to be checked before departure).
iii. Weekly chloroquine should be started 1 week before arrival.
iv. Weekly mefloquine should preferably be started 2–3 weeks before departure, to achieve higher pre-travel blood levels and to allow side-effects to be detected before travel so that possible alternatives can be considered.
v. All prophylactic drugs should be taken with unfailing regularity for the duration of the stay in the malaria risk area, and should be continued for 4 weeks after the last possible exposure to infection, since parasites may still emerge from the liver during this period. The single exception is atovaquone–proguanil, which can be stopped 1 week after return because of its effect on early liver-

stage parasites (liver schizonts). However, in case daily doses are skipped while the traveller is exposed to malaria risk, atovaquone–proguanil prophylaxis should also be taken for 4 weeks after return.

vi. Depending on the type of malaria at the destination, travellers should be advised about possible late-onset P. ovale and P. vivax.

vii. Depending on the type of malaria risk in the country or area visited (see Country list), the recommended prevention method may be mosquito bite prevention only, or mosquito bite prevention in combination with chemoprophylaxis or standby emergency treatment, as shown in Table 7.1 (see also Table 7.2 for details of individual drugs).

viii. Tabel 7.2 en 7.3 zijn terug te vinden in de originele publicatie op http://www.who.int/ith/ITH_chapter_7.pdf?ua=1

Table 7.1 **Malaria risk and type of prevention**

| | Malaria risk | Type of prevention |
|---|---|---|
| Type I | Very limited risk of malaria transmission | Mosquito bite prevention only |
| Type II | Risk of *P. vivax* malaria only; or fully chloroquine-sensitive *P. falciparum* | Mosquito bite prevention plus chloroquine chemoprophylaxis |
| Type III[a] | Risk of *P. vivax* and *P. falciparum* malaria transmission, combined with emerging chloroquine resistance | Mosquito bite prevention plus chloroquine+proguanil chemoprophylaxis |
| Type IV | (1) High risk of *P. falciparum* malaria, in combination with reported antimalarial drug resistance; or<br>(2) Moderate/low risk of *P. falciparum* malaria, in combination with reported high levels of drug resistance[b] | Mosquito bite prevention plus atovaquone–proguanil, doxycycline or mefloquine chemoprophylaxis (select according to reported resistance pattern) |

[a] The areas where Type III prevention is still an option are limited to Nepal, Sri Lanka and Tajikistan, and parts of Colombia and India. Type IV prevention can be used instead.

[b] Alternatively, when travelling to rural areas with multidrug-resistant malaria and only a very low risk of *P. falciparum* infection, mosquito bite prevention can be combined with stand-by emergency treatment (SBET).

4. NICE. 2012. Clinical Knowledge Summaries - Malaria Prophylaxis
   a. Look up the recommended treatment options for the area to be visited (including stop-overs) from either:
   b. The National Travel Health Network and Centre (NaTHNaC) website. Select the country in the country information section and scroll down to the section on malaria. This information is free.
   c. Or the Health Protection Scotland TRAVAX website. Registration is required to use this site. It is free to NHS users in Scotland and available by subscription elsewhere.

d. Exclude treatment options that are contraindicated for the individual— see Table 1. A list version of contraindications is available for people using mobile devices.
e. Check for interactions if the person is taking other drugs. See the electronic Medicines Compendium (eMC) or the British National Formulary (BNF) for up-to-date information.
f. Seek specialist advice if all recommended treatments for the area to be visited are contraindicated — see Table 2 for sources of specialist advice.
g. Discuss the advantages and disadvantages of the remaining treatment options and prescribe the preferred option — see Table 3. A list version of the advantages and disadvantages of different regimes is available for people using mobile devices.

**Table 1 .** Contraindications to anti-malaria chemoprophylaxis in children.

| | Contraindicated drugs | Drugs that are not contraindicated |
|---|---|---|
| **Children** | Doxycline (children under 12 years of age) | Chloroquine and proguanil Mefloquine (for children over 5 kg) Malarone®† (for children over 11 kg) |
| **Children with epilepsy** | Mefloquine and chloroquine Doxycline (children under 12 years of age) | Malarone®† and proguanil |

† Combination of proguanil and atovaquone.

**Data from:** [ABPI Medicines Compendium, 2010ee (/malaria-prophylaxis#!references/A68527), ABPI Medicines Compendium, 2011v (/malaria-prophylaxis#!references/A68526), ABPI Medicines Compendium, 2011w (/malaria-prophylaxis#!references/A68528), ABPI Medicines Compendium, 2011u (/malaria-prophylaxis#!references/A68525); ABPI Medicines Compendium, 2013eg (/malaria-prophylaxis#!references/A76905)]

**Table 2 .** Sources of expert advice on preventing malaria.

| Source | Website address | Comment |
|---|---|---|
| National Travel Health Network and Centre (NaTHNaC) | www.nathnac.org (http://www.nathnac.org) | Advice line: 0845 602 6712 |
| Liverpool School of Tropical Medicine (LSTM) | www.liv.ac.uk/lstm (http://www.liv.ac.uk/lstm) | Can give pre-travel advice when NaTHNaC is unavailable. Telephone (0151) 7053100 |
| Malaria Reference Laboratory (MRL) | www.malaria-reference.co.uk (http://www.malaria-reference.co.uk) | Provides 'advice for healthcare professionals' |
| TRAVAX (Health Protection Scotland) | www.travax.nhs.uk (http://www.travax.nhs.uk) | Registration is required to use the website or access telephone advice. This is free to NHS users in Scotland; there is a subscription charge for NHS users in other parts of the UK. |

**Information sources recommended by the Advisory Committee on Malaria Prevention in UK travellers: [Chiodini et al, 2007 (/malaria-prophylaxis#!references/A25610)]**

**Table 3 .** Advantage and disadvantages of drug regimens used to prevent malaria in children.

| Drug regimen | Advantages | Disadvantages |
|---|---|---|
| Chloroquine and proguanil* | Low cost Chloroquine is available as a sweetened solution. | Complicated dosing regimen may reduce compliance. Chloroquine tablets are bitter-tasting and must be swallowed whole. Toxic in overdose, especially in children. |
| Mefloquine | Convenient weekly dosing | Only available as tablets, making child doses difficult. Adverse effects: mefloquine (/malaria-prophylaxis#!prescribinginfosub:15) , if they occur, tend to persist for weeks to months because of the long half-life of the drug. Needs to be started 10 days before departure to ensure it is well tolerated before travelling. |
| Malarone®† | Only requires dosing for 1 week after return Generally well tolerated | Expensive. |

* Chloroquine is rarely used alone. † Combination of proguanil and atovaquone.

**Data adapted from: [Chiodini et al. 2007 (/malaria-prophylaxis#!references/A25610)]**

Belgische EBM informatie gebruikt:

5. ITG. 2014. Gezondheidsadviezen voor reizigers. Medasso headlines. Uitgave 2014/2015.
    a. Er bestaat geen 100% doeltreffende chemoprofylaxe meer, maar chemoprofylaxe betekent wel een zeer belangrijke risicoreductie!
    b. Het is van groot belang dat de geneesmiddelen strikt worden ingenomen zoals voorgeschreven omdat de werkzaamheid bij onregelmatige inname een stuk lager ligt.
    c. Het type chemoprofylaxe zal vooral bepaald worden door het al dan niet voorkomen van Plasmodium falciparum en door de graad van resistentie tegenover malariamiddelen.
    d. Het type chemoprofylaxe is afhankelijk van het bezochte land (zie kaart). Binnen een zelfde land/streek kan het type malariapreventie verschillen naargelang het seizoen, de verblijfsduur en de verblijfsomstandigheden: zie landenlijst Hoofdstuk XV (of www.itg.be) voor meer details.
    e. Behalve Atovaquone/Proguanil - Malarone® zijn de profylactische geneesmiddelen niet of nauwelijks actief tijdens de incubatiefase (leverfase), maar wel vanaf de erythrocytaire fase. Daarom moeten ze allemaal 28 dagen na het verlaten van het malariagebied blijven ingenomen worden. Atovaquone/Proguanil - Malarone® moet dan ook maar gedurende 7 dagen na terugkeer worden ingenomen.
    f. Chemoprofylaxe is maar gedeeltelijk in staat om besmetting met Plasmodium vivax of ovale te voorkomen (hier helpen alleen de fysische maatregelen ter preventie van de muggenbeten op het ogenblik van de reis). Zolang men de chemoprofylaxe inneemt, zal er zich geen aanval voordoen, maar de uitgestelde aanvallen, enkele maanden tot 3-5 jaar na het stopzetten van de chemoprofylaxe (zeer uitzonderlijk langer), worden niet voorkomen.
    g. Bijzondere risicogroepen zijn: zwangere vrouwen (Hoofdstuk X), kinderen (Hoofdstuk XI) en personen zonder (functionerende) milt (Hoofdstuk XII). Immigranten die al een tijd in België wonen, gaan nogal eens onvoorbereid

op reis naar het land van herkomst. Als huisarts is men het best geplaatst om actief allochtone patiënten in te lichten over dit risico en het is belangrijk om erop bedacht te zijn tijdens routineconsultaties vooral vóór of gedurende de vakantieperioden.

h. Keuze chemoprofylaxe en malaria distributie map: zie pagina 20-24 publicatie: ITG. 2014. Gezondheidsadviezen voor reizigers. Medasso headlines. Uitgave 2014/2015. www.itg.be

Evidence summaries:

6. Croft AM. Malaria: prevention in travellers. Clin Evid 2010;2010.
   a. Various drug treatments may be effective in preventing malaria, but we cannot be sure which is the most effective drug regimen, and most have adverse effects that can sometimes be serious.
   b. Resistance to individual drugs varies between geographical areas and also over time at the same location.Travellers should be guided by the most up-to-date information on resistance patterns and recommendations for drug prophylaxis for the area that they are travelling to.
   c. Atovaquone–proguanil and doxycycline may be beneficial, and doxycycline protects against other travel-associated infections besides malaria.
   d. Chloroquine is considered to reduce the risk of malaria in travellers to areas where chloroquine resistance is low, although we found few studies.
   e. Mefloquine and chloroquine–proguanil may be beneficial, but their adverse effects (including neuropsychiatric adverse events, in the case of mefloquine) must also be considered.
   f. We don't know whether pyrimethamine–dapsone or pyrimethamine–sulfadoxine are effective.
   g. CAUTION: Adverse effects of primaquine and amodiaquine limit their use in preventing malaria

7. Croft AM. Malaria: prevention in travellers (non-drug interventions). Clin Evid 2014;2014.
   Geen info over chemoprofylaxis.

Hieruit blijkt dat we vertrekken van een heel summiere aanbeveling waarbij in alle richtlijnen voor alle niet-medicamenteuze interventies eigenlijk zeer weinig kwalitatief goede evidentie beschikbaar is. De evidence summaries hebben echter wel een beoordeling gegeven: 'very low' voor alle mogelijke niet-medicamenteuze interventies, voornamelijk omwille van slechte kwaliteit van de evidentie. Daarnaast is er voldoende informatie uit nationale consensus. Voor wat betreft de chemoprylaxis is er een sterkere 'body of evidence'. De klassieke chemoprofylaxe die in België beschikbaar zijn worden sterk aanbevolen en krijgen ook in de clinical evidence een 'high grade of reccommendation'.

### 1.4.3 Waardering van de aanbeveling op courantheid

Elke richtlijn wordt gecontroleerd op mogelijke veroudering, dit wordt gedaan om per aanbeveling naar de publicatiedatum van de geraadpleegde literatuur te kijken. Indien de richtlijn daardoor verouderd lijkt te zijn, wordt eerst gezocht naar een update rapport. Indien niet beschikbaar zal worden gezocht in de Cochrane Library (www.cochrane.org) en via een search via PubMed (www.pubmed.com). Indien er nieuwe informatie beschikbaar is waardoor de aanbeveling dient te worden aangepast, dan zal worden overwogen de betreffende aanbeveling te excluderen.

Geselecteerde richtlijnen:

1. Duodecim. 2013. Traveller's infection prophylaxis

   a. Laatste herziening: 09-12-2013 laatste wijziging 11-11-2013
   b. Internet bronnen:
      i. Centers for Disease Control: CDC Health Information for International Travel 1
      ii. World Health Organization: International travel and health 2
   c. Literatuur: geen literatuur over malaria vermeld
   d. Conclusie: recente herziening, gebaseerd op WHO en CDC.

2. Duodecim. 2014. Malaria.
   a. Laatste herziening: 28-03-2014 volledig geüpdatet
   b. Cochrane reviews
      i. Electronic mosquito repellents appear not to be effective in preventing mosquito bites and malaria infection [GRADE B].
   c. Internet bronnen
      i. Malaria. ORPHA673 1
   d. Literatuur
      i. Lalloo DG, Hill DR. Preventing malaria in travellers. BMJ 2008 Jun 14;336(7657):1362-6. PubMed
      ii. Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers. JAMA 2007 May 23;297(20):2251-63. PubMed
   e. Conclusie: recente herziening, gebaseerd op Cochrane en PubMed literatuur.

3. WHO. 2014. Chapter 7 - Malaria. International Travel and Health 2014 – latest edition
   a. Laatste herziening: 2014
   b. Geen bronvermelding
   c. Conclusie: recente herziening, maar de onderliggende literatuur kan niet direct worden gewaardeerd op courantheid.

4. NICE. 2012. Clinical Knowledge Summaries - Malaria Prophylaxis
   a. Laatste herziening: Februari 2012, kleine updates mei en november 2013. Voor een belangrijk deel is de NICE richtlijn gebaseerd op de richtlijn van Chiodini et al. uit 2007. Hiervan verschenen al twee updates in 2013 en 2014, die nog niet werd geïntegreerd in de huidige NICE richtlijn[7, 8]. Voor de adaptatie werd rekening gehouden met de wijzigingen uit de nieuwe richtlijnen ten opzichte van de 2007 en 2013 richtlijn[9, 10]. De NICE richtlijn kwam niet te vervallen, omdat ze in principe veel beter is onderbouwd en de evidentie duidelijker gewaardeerd werd en gelinkt werd met de aanbevelingen.
   b. Volledige bronvermelding, gelinkt telkens aan de aanbevelingen. Veel recente bronnen (2005-2013).
   c. Conclusie: hoge score op courantheid, mits een set wijziging uit de nieuwere guidelines van Chiodini et al.

Belgische EBM informatie gebruikt:

5. ITG. 2014. Gezondheidsadviezen voor reizigers. Medasso headlines. Uitgave 2014/2015.
   a. Laatste herziening: 2014

   b. Geen bronvermelding
   c. Conclusie: recente herziening, dit wordt jaarlijks uitgevoerd. De onderliggende literatuur kan niet direct worden gewaardeerd op courantheid

Evidence summaries:

6. Croft AM. Malaria: prevention in travellers. Clin Evid 2010;2010.
   a. Laatste herziening: Zoekopdracht dateert van november 2009
   b. Literatuur dateert van begin jaren ’90 tot november 2009.
   c. Zeer courant, maar dreigt wel zijn courantheid te verliezen in de komende jaren, omdat er dringend een update gedaan moet worden.

7. Croft AM. Malaria: prevention in travellers (non-drug interventions). Clin Evid 2014;2014.
   a. Laatste herziening: Zoekopdracht dateert van november 2013
   b. Literatuur dateert van begin jaren ’90 tot november 2013.
   c. Zeer courant.

### 1.4.4 Waardering van de richtlijn op samenhang

De beoordeling van de samenhang van een aanbeveling omvat een nazicht van de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag. Het is een evaluatie van de geselecteerde evidentie en hoe de interpretatie hiervan tot een aanbeveling heeft geleid. Hierbij houden we dus steeds onze twee klinische vragen in het achterhoofd.

In geen enkele richtlijn, behalve de NICE (2012), wordt een zoekstrategie vermeld. De aanbevelingen geven echter wel een antwoord op de klinische vragen en de onderliggende evidentie lijkt consistent met de aanbevelingen voor elk van de richtlijnen. De NICE richtlijn scoort hier hoog, omdat de zoekopdracht heel gedetailleerd wordt weergegeven. De evidence summaries zijn ook sterk, omdat ze heel sterk werken vanuit de klinische vragen. De klinische vragen zijn hier nog verder onderverdeeld in kortere concretere klinische vragen.

Geselecteerde richtlijnen:

1. Duodecim. 2013. Traveller's infection prophylaxis
2. Duodecim. 2014. Malaria.
   a. De zoekstrategie voor beide Duodecim richtlijnen is eerder beperkt vermeld, daardoor is het ook moeilijk om te beoordelen of er telkens consistentie is tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs die interpreteren en samenvatten.
3. WHO. 2014. Chapter 7 - Malaria. International Traval and Health 2014 – latest edition
   a. Er is geen informatie gegeven over de zoekstrategie. Er lijkt consistentie te zijn tussen de boodschappen en de onderliggende evidentie. Er is een slechte onderbouwing qua methodologie. Het is hier duidelijk dat veel kennis omtrent malaria profylaxe vooral expert opinies betreft.
4. NICE. 2012. Clinical Knowledge Summaries - Malaria Prophylaxis
   a. Er is geen zeer duidelijk beschreven zoekopdracht, waarin alle zoektermen en geraadpleegde databases zijn weergeven. Ook de zoekdatum werd vermeld. Er is goede consistentie tussen de onderliggende literatuur en de weergegeven interpretatie/samenvatting in de guideline.

Belgische EBM informatie gebruikt:

5. ITG. 2014. Gezondheidsadviezen voor reizigers. Medasso headlines. Uitgave 2014/2015.
    a. Er is geen informatie gegeven over de zoekstrategie. Er lijkt consistentie te zijn tussen de boodschappen en de onderliggende evidentie. Er is geen onderbouwing qua methodologie.

Evidence summaries:

6. Croft AM. Malaria: prevention in travellers. Clin Evid 2010;2010.
7. Croft AM. Malaria: prevention in travellers (non-drug interventions). Clin Evid 2014;2014.
    a. Duidelijk weergegeven zoekstrategie en methodologie. Systematisch weergegeven aanbevelingen met link naar de evidentie en waardering daarvan.

### 1.4.5 Waardering van de aanbeveling op toepasbaarheid

Elke van de geselecteerde richtlijnen is zonder meer toepasbaar in de Belgische context, de richtlijnen zijn bruikbaar in de eerste lijn. De populatie is reizigers: volwassenen, kinderen en zwangeren. De richtlijn van het ITG is wel veel uitgebreider en ook geschikt voor tweede lijn of in de reiskliniek en heeft een breder doelpubliek. In België is een belangrijke expertise op het gebied van reisgeneeskunde aanwezig, ook onder huisartsen, natuurlijk is niet iedereen even goed opgeleid hierin, of heeft reisgeneeskunde als expertise / interesse gebied. In een huisartspraktijk kan echter eenvoudig reisgeneeskunde uitgeoefend worden en er is voldoende ondersteuning aanwezig, in de vorm van naslagwerken, internet bronnen, financiële mogelijkheden.

Geselecteerde richtlijnen:

1. Duodecim. 2013. Traveller's infection prophylaxis
2. Duodecim. 2014. Malaria.
    a. Ja, de aanbeveling is volledig toepasbaar in de Belgische zorgcontext, maar is summier zoals ze nu is. De praktische toepasbaarheid is daardoor eerder wat beperkt. Er zijn tussen Finland en België veel overeenkomsten in zowel cultuur, klimaat, populatie als zorgsysteem. Het type reizigers is vergelijkbaar met deze uit België.
3. WHO. 2014. Chapter 7 - Malaria. International Traval and Health 2014 – latest edition
    a. De grove lijnen van de aanbeveling zijn zeker toepasbaar, omdat deze ook veralgemeend zijn geschreven. Specifieke details zoals beschikbaarheid van medicatie in België zullen uit andere richtlijnen moeten komen, zoals de ITG richtlijn, die in de Belgische EBM informatie wordt gebruikt.
4. NICE. 2012. Clinical Knowledge Summaries - Malaria Prophylaxis
    a. Deze UK guideline is toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Er zijn veel overeenkomsten in zowel cultuur, klimaat, populatie als zorgsysteem.

Belgische EBM informatie gebruikt:

5. ITG. 2014. Gezondheidsadviezen voor reizigers. Medasso headlines. Uitgave 2014/2015.

a. Het spreekt voor zich dat deze richtlijn toepasbaar is Belgische context. Ze is ontwikkeld voor en door het Instituut voor Tropische Geneeskunde, het Belgische expertisecentrum op vlak van reisgeneeskunde.

Evidence summaries:

6. Croft AM. Malaria: prevention in travellers. Clin Evid 2010;2010.
7. Croft AM. Malaria: prevention in travellers (non-drug interventions). Clin Evid 2014;2014.
    a. Dit zijn geen guidelines, maar opsommingen van de meest recente evidentie. Deze evidence summaries zijn echter wel gebaseerd op een uitgebreide set klinische vragen die goed overeen komen met de twee overkoepelende klinische vragen van de thesis. Voor elke klinische vraag werd een 'Clinical guide' aanbeveling geformuleerd. Ze zijn zeer bruikbaar en kunnen grotendeels worden toegepast in de Belgische zorgcontext en voor de Belgische populatie reizigers.

## 1.5 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptie

Na de inventarisatie en waardering daarvan blijkt dat de selectie van aanbevelingen moet worden aangepast. Enerzijds omdat deze veel te summier zijn en daardoor niet praktisch toepasbaar, anderzijds omdat er ook enkele zaken ontbreken. De matrix werd daarna door de leescommissie nagekeken en kon worden gebruikt voor de eigenlijke adaptatie. Hieronder worden de aanbevelingen genummerd weergegeven en de daarbij horende adaptatie met onderbouwing. Er is gekozen voor een logische onderverdeling. Klinische vraag 1: algemene aanbevelingen, niet-medicamenteuze maatregelen, aanvullende aanbevelingen voor zwangeren en kinderen. Klinische vraag 2: algemene aanbevelingen, beschikbare chemoprofylaxe, chemoprofylaxe voor volwassenen, aanvullende aanbevelingen voor zwangeren, chemoprofylaxe kinderen, noodbehandeling.

### Klinische vraag 1: Welk niet-medicamenteus advies geef je aan de reiziger om malaria te voorkomen bij een reis naar een malaria-endemisch gebied?

**Algemene aanbevelingen – oorspronkelijke aanbeveling:**

1. Mosquito repellents and nets
1.1 Particularly in malaria areas.
2. Doctors advising travellers should have detailed knowledge of the continuously changing malaria epidemiology and prophylaxis recommendations. For recommendations for specific geographical areas as regards malaria chemoprophylaxis, official internet sites should be consulted.
3. Anopheles mosquitoes bite between dusk and dawn. The avoidance of mosquito bites and the use of chemoprophylaxis are equally important in the prevention of malaria.
4. The traveller must always be reminded that no chemoprophylaxis regime can provide complete cover.
5. Should a fever develop after the traveller returns home, medical advice should be sought and malaria samples taken.

**Algemene aanbevelingen – EBM informatie geselecteerd voor adaptatie:**

2-5. Toevoeging aan algemeen advies: Emphasize to the traveller the ABCD of malaria prevention (Awareness of risk, Bite prevention, Chemoprophylaxis, Diagnose promptly and treat without delay). Ook risico-inventarisatie van de individuele reiziger.
2-5. Toevoeging aan algemeen advies: Goede risico analyse van de individuele reiziger.
3. Toevoeging aan dusk-till-dawn: andere muggen die gele koorts, dengue etc. overbrengen, steken overdag, dus ook dan is protectie vaak gewenst.

**Algemene aanbevelingen – toelichting:**
2-5. Deze toevoeging is belangrijk omdat op deze wijze kort en bondig een introductie kan gemaakt worden naar de consulterende patiënt.
2-5. Een risico-analyse is snel uitgevoerd en maakt de afweging tot preventieve maatregelen eenvoudiger.
3. De patiënt mag niet misleid worden dat enkel de malaria-vector gevaarlijk is, maar moet er op attent gemaakt worden zich met dezelfde maatregelen ook overdag te beschermen tegen andere ziekten.

**Aanbevelingen voor niet-medicamenteuze maatregelen – oorspronkelijke aanbevling:**
Avoidance of mosquito bites in endemic areas:
6. Mechanical prevention
6.1. Wear clothing that provides adequate coverage after dark, between dusk and dawn. Wear lightcoloured clothing during the evenings and nights. Clothes can be treated with permethrin (will stay on for a few washings and does not ruin clothing).
6.2. Use window and door screens, bed nets (preferably permethrin impregnated [A]) tucked in under the mattress.
6.3. Elimination of mosquitoes from the living quarters, insecticides particularly in the bedrooms.
7. Mosquito repellents (diethyltoluamide, DEET) should be used on exposed skin when outdoors after dark.

**Aanbevelingen voor niet-medicamenteuze maatregelen – EBM informatie geselecteerd voor adaptatie:**
6.1 Verwijdering van de aanbeveling om lichte kleuren kleding te dragen, hiervoor is geen evidentie.
6.2 Toevoeging aan bescherming van de (slaap) kamer: airconditioning, (plafond) ventilator en verdampers met een reservoir of tablet werken goed. Zolang er pyrethroid als werkzame stof in zit.
6.4 Toevoeging van informatie over valkuilen oftewel maatregelen die niet werken: kruiden, homeopathie, zoemers, Vit B1-B12, knoflook, etc.
7.1 Toevoeging aan DEET aanbeveling: 50% is de aanbevolen concentratie, wegens lange werkzaamheid. Onder de 20% concentratie DEET is onbruikbaar.
7.1 Toevoeging aan aanbeveling 'mosquito repellents': Andere muggen afweermiddelen zijn minder goed onderzocht. Producten op basis van (p)icardine (>20%) zijn goede en veilige producten. Producten op basis van IR3535 en op basis van citrodiol-extract van eucalyptusolie werken kort en moet frequenter worden aangebracht.

**Aanbevelingen voor niet-medicamenteuze maatregelen – toelichting:**
6.1 Als hieromtrent geen evidentie is, kunnen we het weglaten en is het een stuk eenvoudiger voor de reizigers.
6.2 De methodes die malaria-transmissie kunnen reduceren moet natuurlijk vermeld worden, hoewel ze beperkt zijn.
6.4 Slecht geïnformeerde patiënten geven veel geld uit aan deze niet-werkzame maatregelen en lopen bovendien risico op malaria-infectie.
7.1 Er zijn heel veel repellents op de markt, velen zonder DEET en velen met DEET in te lage concentratie. De patiënt moet hierover geïnformeerd worden.
7.1 Naast DEET zijn er nog andere werkzame producten beschikbaar.
6.4 Slecht geïnformeerde patiënten geven veel geld uit aan deze niet-werkzame maatregelen en lopen bovendien risico op malaria-infectie.

**Aanbevelingen niet-medicamenteuze maatregelen voor zwangeren – oorspronkelijke aanbeveling:**

8. The prevention of mosquito bites during pregnancy is of particular importance; DEET repellents may be used.

**Aanbevelingen niet-medicamenteuze maatregelen voor zwangeren – EBM informatie geselecteerd voor adaptatie:**

8.1 Toevoeging zwangeren: zwangeren worden vaker door muggen gebeten, de beet-preventie maatregelen moeten rigoreus worden toegepast. DEET niet hoger dan 50%, na applicatie de handen en borsten wassen alvorens de zuigeling te hanteren.

**Aanbevelingen niet-medicamenteuze maatregelen voor zwangeren – toelichting:**

8.1 Praktisch advies voor de zwangere en het creëert meer awareness voor het verhoogde risico bij zwangerschap.

**Aanbevelingen niet-medicamenteuze maatregelen voor kinderen – oorspronkelijke aanbeveling:**

9. DEET repellents can be used from the age of 2 months onwards.

**Aanbevelingen niet-medicamenteuze maatregelen voor kinderen – EBM informatie geselecteerd voor adaptatie:**

9.1 Aanvulling bij gebruik DEET: kinderen jonger dan 2 jaar mogen geen concentraties hoger dan 30% DEET gebruiken. Daarnaast eerst zonnebrandcreme aanbrengen en pas later DEET.

**Aanbevelingen niet-medicamenteuze maatregelen voor kinderen – toelichting:**

9.1 Praktische informatie en belangrijk dat bij kleine kinderen geen 50% DEET concentraties worden gebruikt.

### Klinische vraag 2: Welke medicamenteuze maatregelen kan de reiziger, die naar een malaria-endemisch gebied reist, nemen om malaria te voorkomen en wanneer is chemoprofylaxe vereist?

**Algemene aanbevelingen – oorspronkelijke aanbeveling:**

Aanbevelingen uit Traveller's infection prophylaxis (2013):

1. Initiated, depending on the medication, one day to one week before the journey and continued for 1 to 4 weeks after the journey
2. The choice of proper prophylactic medication varies from country to country, and up-to-date recommendations for the medication should always be checked. Prophylactic antimalarial drugs suitable for most regions include mefloquine (Lariam®), atovaquone-proguanil (Malarone®or Rumbabor®) and doxycycline.
3. A traveller should never enter the malarial regions in Africa without prophylactic medication. In most other malarial regions of the world, the need for prophylactic medication depends on the destination and length of the travel, as well as on the time of the year.

Aanbevelingen uit Malaria (2014):

Volwassenen

4. Country specific guidelines regarding chemoprophylaxis should be consulted.
5. The risk of malaria is highest in tropical Africa.
6. The choices of antimalarial drugs for chemoprophylaxis in the majority of endemic areas are mefloquine, combination products of atovaquone and proguanil, and doxycycline; these products are all of equal efficacy [A].
7. The factors that influence the individual choice of the antimalarial drug include: the duration of travel, the age of the traveller, possible pregnancy, potential drug contraindications, existing chronic diseases as well as the traveller’s own wishes as regards the frequency of dosage, duration of treatment and the cost of the regime.

**Algemene aanbevelingen – EBM informatie geselecteerd voor adaptatie:**

Geen, goede algemene aanbevelingen

**Beschikbare chemoprofylaxe – oorspronkelijke aanbeveling:**

8. Mefloquine
9. Combination products of atovaquone and proguanil
10. Doxycycline
11. Chloroquine

**Beschikbare chemoprofylaxe – EBM informatie geselecteerd voor adaptatie:**

8-11. Aanvulling: Voor volwassenen ontbreekt een tabel, deze kan worden toegevoegd/gekopieerd uit deze richtlijn. Enkele aanpassingen moeten worden gemaakt naar nationale richtlijnen, beschikbaarheid van de verschillende medicaties en hun individuele doseringen.

8-11. De keuze volgorde van de chemoprofylaxe in België is anders: 1. Atovaquone – proguanil; 2. Doxycycline; 3. Mefloquine; 4. Chloroquine.

**Beschikbare chemoprofylaxe – toelichting:**

8-11. Tabellen vereenvoudigen de richtlijn en verhogen de bruikbaarheid.

8-11. De volgorde is belangrijk, Malarone is eerste keuze, gebaseerd op nationale consensus.

**Aanvullende aanbevelingen voor zwangeren – oorspronkelijke aanbeveling:**

12. The use of chemoprophylaxis is particularly important during pregnancy since during pregnancy malaria can quickly become severely symptomatic and result in miscarriage or preterm birth. Safe drugs are mefloquine, chloroquine and a combination of chloroquine and proguanil (the latter are effective only in a few regions) [C] .

**Aanvullende aanbevelingen voor zwangeren – EBM informatie geselecteerd voor adaptatie:**

12.1. Aanvulling zwangeren: Mefloquine niet in eerste trimester, tenzij Sub-Sahara-Africa. Doxycycline is CI tijdens zwangerschap, tenzij de enige optie en de reis (+ 4 weken nabehandeling) valt binnen de eerste 15 weken van de zwangerschap.

12.2 Aanvulling borstvoeding: mefloquine en atovaquone-proguanil mag, doxycycyline niet. Er is geen overdraagbare protectie van de baby via borstvoeding.

**Aanvullende aanbevelingen voor zwangeren – toelichting:**

12.1 Afwijking van Duodecim richtlijn en expliciete vermelding dat doxycycline niet is toegestaan bij zwangerschap.

12.2 Idem borstvoeding

**Chemoprofylaxe kinderen – oorspronkelijke aanbeveling**

13. Prophylaxis is especially important for children since malaria can develop severe symptoms more quickly than in adults.

14. Unpalatable malaria tablets should be crushed and mixed in strongly flavoured juice etc. and be given with a syringe. Chloroquine syrups for children are available in some countries.

15. A combination product of atovaquone and proguanil may be used for children weighing over 5 kg. The manufacturer does not, however, recommend the tablets intended for adults to be used in children weighing under 40 kg. A special tablet for paediatric use (atovaquone 62.5 mg + proguanil 25 mg) is available (available on a named patient basis only).

16. Dosage table: zie originele publicatie

**Chemoprofylaxe kinderen – EBM informatie geselecteerd voor adaptatie:**

16. Aanvulling / vervanging: De tabel met dosering voor kinderen moet worden vervangen voor een tabel waarin niet leeftijd, maar gewicht bepalend is voor de dosis en het type profylactische medicatie.

**Chemoprofylaxe kinderen – toelichting:**

16. Tabellen vereenvoudigen de richtlijn en verhogen de bruikbaarheid. Indeling naar gewicht in plaats van leeftijd.

**Noodbehandeling – EBM informatie geselecteerd voor adaptatie:**

17. Aanvulling: Noodbehandeling malaria. Indien men reizen onderneemt waarbij niet binnen 24uur een dokter geraadpleegd kan worden wordt dit aanbevolen. Voorgestelde behandeling: atovaquone-proguanil 4 tabletten per dag, gedurende 3 dagen. Alternatief is Riamet.

**Noodbehandeling – toelichting**

Dit ontbrak in de oorspronkelijke aanbevelingen en wordt in praktisch alle richtlijnen tegenwoordig opgenomen.

17. Dit is een extra element van belang voor onder andere avontuurlijke reizigers.

17. Dit komt dus ook terug in Belgische EBM informatie, met concrete beschrijving daarbij.

# 2. Adaptatiefase

## 2.1 Overzicht materiaal

### A. Gestructureerde abstract met publicatiedatum en elektronische bronnen

Voor abstract zie bladzijde 2.

### B. Auteurs

Auteurs oorspronkelijke richtlijnen:

1. Katariina Kainulainen. 2013. Traveller's infection prophylaxis. Duodecim.
2. Heli Siikamäki. 2010. Diagnosis, treatment and prevention of malaria in travellers. Duodecim
3. Heli Siikamäki. 2014. Malaria. Duodecim – dit is de update van de bovenstaande oorspronkelijke richtlijn en vervangt deze.

Link: http://www.ebm-guidelines.com/

Reviewers en auteurs herziene richtlijn: Flip Van de Plas, Casper Van der Veer

Promotoren: Professor Paul Van Royen, Professor Fons Van Gompel

Instellingen: Universiteit Antwerpen, Instituut voor Tropische Geneeskunde Antwerpen.

## 2.2 Doelstelling

Het doel is om de volgende klinische vragen te beantwoorden: Welk niet-medicamenteus advies en welk medicamenteus advies geef je aan de reiziger om malaria te voorkomen bij reis naar een malaria-endemisch gebied?

## 2.3 Doelgroep voor de richtlijn

De richtlijn is bedoeld voor artsen die werken in de eerste lijn, meer bepaald de huisarts.

## 2.4 Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie bestaat uit de meest gangbare types reizigers: volwassenen, zwangeren en kinderen. Alle andere speciale groepen worden buiten beschouwing gelaten in deze richtlijn.

## 2.5 Klinische vraag of vragen

1. Welk niet-medicamenteus advies geef je aan de reiziger om malaria te voorkomen bij reis naar een malaria-endemisch gebied?
    a. Algemene aanbevelingen
    b. Maatregelen – Volwassene
    c. Maatregelen – Zwangere
    d. Maatregelen – Kind
2. Welk medicamenteus advies geef je aan de reiziger om malaria te voorkomen bij reis naar een malaria-endemisch gebied?
    a. Algemene aanbevelingen

b. Medicatie – Volwassene
c. Medicatie – Zwangere
d. Medicatie – Kind
e. Emergency stand-by treatment

## 2.6 Kernboodschap

1. Niet-medicamenteus advies voor de reiziger om malaria te voorkomen bij reis naar een malaria-endemisch gebied.
    a. Algemene aanbevelingen:
        i. Dokters die advies geven aan reizigers moeten gedetailleerde kennis hebben van de continue veranderende malaria epidemiologie en profylaxe aanbevelingen. Voor aanbevelingen over malaria profylaxe in specifieke geografische gebieden moeten officiële internet-sites worden geconsulteerd. [GPP]
        ii. Benadruk aan de reiziger het ABCD van malaria preventie: Aandacht voor het risico; Beet preventie; Compliantie naar profylaxe; Diagnose malaria tijdig herkennen en hulp zoeken. [GPP]
        iii. Een individuele risico analyse moet voor iedere reiziger worden opgemaakt, rekening houdend met: bestemming, gedetailleerde reisplanning, inclusief specifieke steden, type accommodatie, seizoen, en de aard van de reis. Condities van de reiziger zoals zwangerschap, en malaria medicatie resistentie op de plaats van bestemming kunnen de risicoanalyse verder beïnvloeden. [GPP]
        iv. Anopheles muggen bijten tussen zonsondergang en zonsopkomst. Het voorkomen van muggenbeten is net zo belangrijk als de medicamenteuze profylaxe in de preventie van malaria. Andere vector-overdraagbare ziekten zoals dengue en chikungunya worden overgedragen door de tijgermug, die ook overdag bijt. [GPP]
        v. Als er koorts ontstaat na thuiskomst moet altijd medische hulp gezocht worden en malaria diagnostiek worden uitgevoerd. [GPP]
    b. Maatregelen – Volwassene
        i. Mechanische preventie
            1. Draag voldoende bedekkende kleding tussen zonsondergang en zonsopkomst. [GRADE 1C] Kleding kan worden geïmpregneerd met permethrine. [GRADE 2B]
            2. Gebruik horren, gebruik bednetten (bij voorkeur geïmpregneerd met permehtrine of long-lasting insecticidal nets, LLINs) en stop deze goed onder de matras[11]. [GRADE 1A]
            3. Elimineer muggen in de leefruimtes en slaapkamers, hiervoor kunnen insecticiden gebruikt worden. [GRADE 2B]
            4. Airconditioning, plafondventilators, verdampers met insecticides (vloeistof, tabletten, matjes) kunnen ook gebruikt worden om binnenshuis muggen te reduceren. Brandbare spiralen met insecticides zijn een alternatief om buitenshuis muggen te reduceren. [GRADE 2C]
        ii. Muggen afweermiddelen moeten worden aangebracht aan blootgestelde huid, wanneer men nog buiten komt tijdens of na zonsdondergang. Dit moet ook overdag worden toegepast in gebieden waar overdag muggen actief zijn (eg tijgermug).

Diethyltoluamide, of DEET is het best bestudeerd en het voorkeursproduct [12]. [GRADE 1A] DEET moet worden gebruikt in concentraties van 20% tot 50%, van welke de laatste de langste effectiviteit heeft. DEET applicatie moet meestal meerdere malen worden aangebracht, gemiddeld om de 4-6 uur. Als het gecombineerd wordt met zonnebrandcrème, moet eerst de zonnebrandcrème worden aangebracht, 20 minuten laten intrekken en dan pas het afweermiddel. [GPP]

iii. Producten op basis van (p)icardine (20%) zijn goede en veilige producten [12]. [GRADE 1A]
iv. Producten op basis van IR3535 en op basis van citrodiol-extract van eucalyptusolie werken kort en moet frequenter worden aangebracht. Ze worden daarom niet aanbevolen in malaria endemische gebieden. [GRADE 2C]
v. Valkuilen. Elektronische muggen verjagers (buzzers) [13] en maatregelen zoals plantenextracten, homeopathie, vitamine B1 en B12, knoflook, bonenkruid extracten, tea-tree olie en badolie hebben hun effectiviteit niet bewezen. [GPP]

c. Maatregelen – Zwangere
   i. De preventie van malaria en andere tropische ziekten tijdens de zwangerschap is in het bijzonder belangrijk, omdat zwangere vrouwen een toegenomen risico hebben op het ontwikkelen van ernstige malaria en een hoger risico hebben op fatale malaria in vergelijking met niet-zwangere vrouwen. [GRADE 1A] Geïmpregeneerde bednetten zijn opnieuw heel effectief [14]. [GRADE 1A]
   ii. DEET afweermiddelen mogen gebruikt worden in alle stadia van de zwangerschap. [GRADE 1A]
   iii. Borstvoeding gevende moeders moeten de afweermiddelen goed van de handen en borsten wassen voordat ze het kind hanteren en voeden. [GRADE 1A]
d. Maatregelen – Kind
   i. In het kader van preventie van malaria en andere tropische ziekten kunnen DEET afweermiddelen worden gebruikt vanaf de leeftijd van 2 maanden. Kinderen jonger dan 2 gebruiken best DEET in concentraties tussen 20-30%. [GRADE 1A]

2. Welk medicamenteus advies geef je aan de reiziger om malaria te voorkomen bij reis naar een malaria-endemisch gebied?
   a. Algemene aanbevelingen
      i. Land-specifieke richtlijnen over chemoprofylaxe moeten worden geconsulteerd.[GPP]
      ii. Het risico op malaria is het grootst in tropisch Afrika. [GRADE 1A]
      iii. De keuzes van het antimalaria medicament voor chemoprofylaxe in het grootste deel van de malaria-endemische gebieden zijn: de combinatie van atovaquone en proguanil (Malarone®, generisch), doxycycline en mefloquine (Lariam®). Deze producten hebben een gelijkwaardige effectiviteit. [GRADE 1A]
      iv. De combinatie atovaquone en proguanil (Malarone®, generisch) en doxycycline worden het beste verdagen, mefloquine (Lariam®) is

geassocieerd met neuropsychiatrische bijwerkingen [15]. [GRADE 1A]

v. De factoren die de individuele keuze van het antimalaria medicament beïnvloeden zijn: duur van de reis, leeftijd van de reiziger, mogelijke zwangerschap, mogelijk medicamenteuze interacties, vooraf bestaande chronische ziekten, maar ook de wensen van de reiziger naar inname frequentie toe, duur van de behandeling en kostprijs van het product. [GPP]

vi. De reiziger moet er altijd aan herinnerd worden medicamenteuze profylaxe bijna 100% bescherming geeft en dus zeer effectief is [16]. [GRADE 1A]

b. Medicatie – Volwassene

i. Types beschikbare medicatie:

1. Combinatie producten van atovaquone en proguanil (Malarone®, generisch)
2. Doxycycline (Vibratab®, generisch)
3. Mefloquine (Lariam®)
4. Chloroquine (Nivaquine®) – kent belangrijke resistentie in grootste deel van malaria gebieden.

ii. Schema voor de volwassene en zwangere. [GRADE 1A]

iii. Voor malaria distributie map WHO/ITG zie publicatie: pagina 24 publicatie: ITG. 2014. Gezondheidsadviezen voor reizigers. Medasso headlines. Uitgave 2014/2015. www.itg.be

a. Medicatie – Zwangere

i. Het gebruik van chemoprofylaxe is bijzonder belangrijk tijdens de zwangerschap, omdat tijdens de zwangerschap malaria snel ernstige symptomen kan geven en kan resulteren in een miskraam of preterme geboorte. Veilige medicamenten zijn mefloquine (Lariam®), chloroquine (Nivaquine®) en de combinatie van atovaquone en proguanil (Malarone® of generiek), de laatste wanneer mefloquine niet mogelijk is. [GRADE 1A]

ii. Doxycycline is gecontra-indiceerd tijdens de gehele zwangerschap, tenzij het de enige opties is en niet gebruikt wordt na 15 weken zwangerschap. Doxycycline is ook gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding. [GRADE 1A]

iii. Geen van de bestaande medicamenten beschermt het kind tijdens de borstvoeding. [GPP]

b. Medicatie – Kind

i. Chemoprofylaxe is in het bijzonder belangrijk voor kinderen, omdat ze veel sneller dan volwassenen ernstige symptomen kunnen ontwikkelen. [GRADE 1A]

ii. Slecht smakende malaria medicamenten moeten worden geplet en vermengd met bijvoorbeeld confituur, chocoladepasta of sterk afsmakende dranken, zoals fruitsap. Ze worden best toegediend met optrekspuit. Chloroquine siroop voor kinderen is in sommige landen beschikbaar, maar niet in België. [GPP]

iii. Een combinatie van atovaquone en proguanil kan gebruikt worden door kinderen die meer dan 5kg wegen. Hiervoor zijn speciale tabletten in pediatrisch dosis beschikbaar (Malarone Junior® of

generiek). De volwassen dosis wordt ontraden bij kinderen onder de 40kg. [GRADE 1A]

iv. De dosering voor kinderen staat in functie van het lichaamsgewicht. Men dient eerst te bepalen welke medicament het kind nodig heeft (zone A of C) en nadien via onderstaande tabel de juiste dosis te selecteren. [GPP]

v. Schema voor het kind. [GRADE 1A]

c. Emergency stand-by treatment

i. Reizigers in hoog-risico gebieden, die geen hulp kunnen zoeken bij een arts binnen 24uur, dienen een noodbehandeling bij zich te dragen. Wanneer men malaria vermoedt, kan men beginnen met de behandeling, eventueel na (telefonisch) consult bij een arts of op eigen initiatief. Eerste keuze is atovaquone-proguanil (Malarone® of generiek), 4 tabletten per dag, gedurende 3 opeenvolgende dagen, inname met voedsel.
Een alternatief is de combinatie van artemether en lumefantrine (Riamet® of Coartem®), 6 dosissen van 4 tabletten volgens schema 0-8-24-36-48-60u, inname met voedsel. [GRADE 2C]

| Tabel 1. Malaria profylaxe, volwassenen | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Geneesmiddel | Behandelingsduur | Posologie | Contraindicaties | Bijwerkingen | Interacties | Voorzorgen |
| **Zone A: gebieden met weinig tot geen resistentie tegen chloroquine[1]** | | | | | | |
| **Chloroquine**<br>Nivaquine® 100mg<br>Niet generisch[2] | 1 week voor,<br>tijdens,<br>4 weken na | 300mg per week,<br>één dosis | Psoriasis, myasthenia gravis, epilepsie | Gastro-intestinaal ongemak; hoofdpijn; jeuk (vooral Afrikanen) | Amiodarone, ciclosporine, digoxine, mefloquine, moxifloxacine | Zeer toxisch in overdosering. Retinopathie bij langdurig gebruik |
| **Zone C: gebieden met belangrijke resistentie tegen chloroquine** | | | | | | |
| **Atovaquon / Proguanil**<br>Malarone®<br>250mg/100mg<br>Generisch[3]<br>250mg/100mg | 1 dag voor,<br>tijdens,<br>7 dagen na | 250mg/100mg per dag,<br>één dosis | Allergie aan proguanil of atovaquone; *Zwangerschap 1e trimester, borstvoeding*[4] | Gastro-intestinaal ongemak; aften en stomatitis; hoofdpijn | Warfarine, magnesium, foliumzuur, rifubutine, rifampicine, tetracyclines, metoclopramide, anti-retrovirale middelen | Nierinsufficiëntie, **zwangerschap: 5mg foliumzuur geven**,<br>Diarree en braken |
| **Doxycycline**<br>Vibratab® 100mg<br>Generisch 100mg | 1 dag voor,<br>tijdens,<br>4 weken na | 100mg per dag,<br>één dosis<br>NIET bij zwangerschap | Allergie aan tetracyclines, **zwangerschap, borstvoeding** | Oesofagitis, fotosensitiviteit, vaginale candidiasis | Carbamazepine, fenytoïne, coumarines, ciclosporine, | Leverinsufficiëntie, hepatotoxische medicatie, myasthenis gravis, SLE |
| **Mefloquine**<br>Lariam® 250mg<br>Niet generisch | 3 weken voor,<br>tijdens,<br>4 weken na | 250mg per week,<br>één dosis | Hypersensitiviteit aan kinine en kinidine, psychiatrische antecedenten, leverfunctiestoornis, Blackwater fever | Neuropsychiatrische problemen; psychose; angst | CYP3A4: itraconazole, anti-epileptica, hart-medicatie, Ritonavir | Zwangerschap, borstvoeding, hartritmestoornissen, *kinderen onder 5 jaar*[4]. |
| 1. Zie WHO/ITG map: Malaria 2012-2013<br>2. Niet generisch verkrijgbaar in België<br>3. Generisch verkrijgbaar in België | | | | | | |

| Tabel 2. Malaria profylaxe, kinderen | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Gewicht (kg) | Medicament, tablet grootte/aantal en posologie[1] | | | |
| | **Chloroquine**<br>Nivaquine®<br>100mg<br>Niet generisch[2]<br>5mg/kg | **Mefloquine**<br>Lariam®<br>250mg<br>Niet generisch<br>5mg/kg | **Atovaquon/Proguanil - Kind**<br>Malarone®<br>Junior<br>62,5mg/25mg<br>Generisch[3]<br>62,5mg/25mg | **Doxycycline**<br>Vibratab®<br>100mg<br>Generisch<br>100mg<br>>8jr: 2mg/kg |
| < 5 | ½ tablet<br>of magistraal[4] | Niet aanbevolen | Niet aanbevolen | Niet aanbevolen |
| ≥5 tot 10 | ½ tablet | ½ tablet<br>of magistraal | *5-8kg: ½ tablet*[5]<br>*8-10kg: ¾ tablet*[5] | Niet aanbevolen |
| ≥11 tot 20 | 1 tablet | ¼ tablet | 1 tablet | Niet aanbevolen |
| ≥21 tot 30 | 1½ tablet | ½ tablet | 2 tabletten | ≥8 jaar: ½ tablet[6] |
| ≥31 tot 40 | 2½ tablet | ¾ tablet | 3 tabletten | ≥12 jaar: 1 tablet |
| ≥40 tot 45 | 2½ tablet | ¾ tablet | Volwassen dosis | 1 tablet |
| > 45 | Volwassen dosis, zie tabel 1 | | | |

1. Voor selectie van medicament in Zone A of C, en posologie: zie tabel 1
2. Niet generisch verkrijgbaar in België
3. Generisch verkrijgbaar in België
4. Magistraal te bereiden door apotheker in siroop of gelule, met name bij langer verblijf.
5. Discussie over veiligheid: conflicterende guidelines BCFI & UK vs. LCR
6. Kan vlekken veroorzaken in het ontwikkelende gebit van kinderen <12 jaar.

## 2.7 Toelichting tot de aanbeveling

a. Omvat praktische toelichting tot de kernboodschap
    i. Deze richtlijn is duidelijk, conreet en overzichtelijk opgesteld.
    ii. Ze beantwoordt de klinische vragen.
    iii. Er is een duidelijke massa tekst toegevoegd om deze richtlijn bruikbaar te maken en in Belgische context te plaatsen.
    iv. De richtlijn is goed toepasbaar voor de 'gewone' reiziger, inclusief zwangere en het kind.
b. Kritische opmerking m.b.t. implementatie
    i. Deze richtlijn is slechts een onderdeel van de reizigers advisering in de eerste lijns geneeskunde. De onderdelen van een reisgeneeskundig consult zijn:
        1. Risico inventarisatie;
        2. Basis hygiëne regels;
        3. Reizigersdiarree;
        4. Malaria profylaxe;
        5. Vaccinaties;

6. Aandacht voor de bijzondere reiziger;
7. Ziekte tijdens en na de reis;

ii. Specifieke groepen en reizigers met specifieke aandoeningen worden hier niet besproken, maar bij de risicoanalyse moeten deze normaliter worden geïdentificeerd. De expertise van de huisarts bepaalt dan verder of de patiënt in eerste lijn kan blijven of word doorverwezen voor verder specialistisch reisadvies.

iii. Deze richtlijn zal worden gecombineerd met de richtlijn over reizigersdiarree, en uiteindelijk als totaalproduct worden aangeboden via EBM*Practice*Net aan de arts.

iv. Er zullen ook bijproducten afgeleverd worden die implementatie vereenvoudigen:
   1. Training: Les Reisgeneeskunde in de 1e lijn (LOK-training en seminarie-training)
   2. Risico-inventarisatie: Formulier 'Gezond op Reis' (ism ITG)
   3. Praktijkbenodigdheden: Materiaal-lijst (nog te ontwikkelen)
   4. Steekkaart: Consult reisgeneeskunde (nog te ontwikkelen)
   5. Informatie: Poster en tekst voor wachtzaal infozuil/monitor

v. Voor toekenning van de GRADE op de aanbevelingen werd beroep gedaan op de volgende bronnen:
   1. NICE. 2012. Clinical Knowledge Summaries - Malaria Prophylaxis
   2. Duodecim Evidence summaries[11, 13-15]
   3. ClinicalEvidence Evidence summaries

ii. De GRADE werd nog eens gecontroleerd met een recente publicatie van de Canadezen, die een volledige richtlijn publiceerden met EBM gewaarde aanbevelingen. De GRADE scores uit deze richtlijn blijken grotendeels overeen te komen.
   1. CATMAT. 2014. Canadian recommendations for the prevention and treatment of malaria[17]

# 3. Implementatiefase

## 3.1 Peer Review

In deze fase leggen we onze richtlijn voor aan een groep gebruikers, huisartsen. Tijdens de peer review proberen we ook telkens een expert uit te nodigen om ook mee te kijken naar onze presentatie en voor ondersteuning bij de vragenrondes.

De richtlijn en adaptatie is een onderdeel van de presentatie, want de presentatie beslaat een groter geheel, namelijk: hoe voer ik als huisarts een reisgeneeskundig consult?

Er wordt gewerkt met een Powerpoint presentatie. Iedere deelnemer krijgt een feedbackformulier waarop kort de kenmerken van de deelnemer dienen te worden ingevuld. We beginnen dan de presentatie met een korte voorstelling van twee casussen, een 'teaser', waarna we vragen aan de deelnemers enkele vragen te beantwoorden om de voorkennis in te schatten. Hiervoor werd een feedback formulier ontwikkeld, in overleg met de promotoren. (zie bijlage 3) Daarna stellen we systematisch een consult reisgeneeskunde voor waarbij onze richtlijnen uitgebreid de revue passeren. Daarna testen we de kennis nogmaals door middel van de eerder opgestarte casuïstiek. Tijdens de presentatie mogen vragen worden gesteld, deze worden genoteerd door de persoon

die dan niet aan het woord is. Tenslotte verzamelen we de opmerkingen van 2 groepen huisartsen tijdens 2 verschillende LOK vergaderingen. We leggen onze richtlijn ook voor aan een groep Haio's tijdens een seminarie.

### 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 bvb. EBMpracticenet.

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

**1. 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.

**2. Is de aanbeveling makkelijk toe te passen / haalbaar?**

De informatie die we brengen is niet nieuw voor de artsen. Ze weten vrij 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. De noodzaak hiervan werd bevestigd in projecten zoals 'Online On-the-Spot'[18].

Tijdens onze voorstelling vermeldden we ook de vragenlijst van het ITG. (zie bijlage 4) Een document dat de patiënt voor het consult kan invullen. Deze lijst bevat vragen rond: manier/duur van reizen, vaccinaties, voorafbestaande 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.

Daarnaast wordt ook een informatie tekst voorgelegd, die als poster kan worden uitgehangen in de wachtzaal of op een infozuil verschijnt (zie bijlage 2).

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.

**3. Welke barrières zijn er om de aanbeveling in de praktijk te implementeren?**
De kostprijs van de medicatie, vooral bij malaria, blijft een barrière. Momenteel bestaan er al generieken, maar toch blijft de prijs voor sommige patiënten een belangrijk struikelblok.
Een andere 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.
De HAIO's halen terecht aan dat je als arts nog veel zaken kan meegeven aan je patiënt tot 1 dag op voorhand:

- Niet medicamenteus reizigersadvies ikv preventie zowel voor malaria als reizigersdiarree
- Malarone profylaxe kan worden gestart tot 1 dag voor vertrek
- Verschillende vaccins zoals hepatitis A en tetanus boosters kunnen nog gezet worden.
- Noodmedicatie voor malaria en reizigersdiarree kan besproken en meegegeven worden

**4. 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 Verslag LOK vergadering Kontich

Deze Lok bestond uit 8 huisartsen. Naast de 8 huisartsen was er ook een coördinator van het Vlaams Agentschap Zorg&Gezondheid aanwezig. 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.

**1. Zijn de richtlijnen nuttig binnen de eerste lijn?**
In het algemeen was deze groep artsen zeer enthousiast over onze richtlijnen en de les reisgeneeskunde. Ze zien zeker het nut van richtlijnen rond reizigersdiarree en malaria binnen de eerste lijn. 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.

**2. Is de aanbeveling makkelijk toe te passen / haalbaar?**

Hierop werd geen commentaar gegeven via de feedback formulieren.

**3. Welke barrières zijn er om de aanbeveling in de praktijk te implementeren?**
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.

De belangrijkste barrières blijven het organiseren van de consultaties qua timing en qua tijdsduur van consult reizigers advisering.

**4. Wat zijn faciliterende factoren of randvoorwaarden voor implementatie?**

Hierop werd geen commentaar gegeven via de feedback formulieren.

### 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.

**1. Zijn de richtlijnen nuttig binnen de eerste lijn?**
Uit de scores bleken onze richtlijnen zeer nuttig en toepasbaar binnen de eerste lijn.

**2. Is de aanbeveling makkelijk toe te passen / haalbaar?**

Hierop werd geen commentaar gegeven via de feedback formulieren.

**3. Welke barrières zijn er om de aanbeveling in de praktijk te implementeren?**
De barrières die deze artsen vaststelden 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 bijvoorbeeld 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 wezen ook op het gebrek aan awareness bij de patiënt. Het klopt dat veel patiënten enkel advies komen vragen over bijvoorbeeld vaccins en geen idee hebben van de andere gezondheidsrisico's zoals malaria. Dit probleem proberen we op te vangen door posters in de wachtruimte waarop duidelijk staat dat bij reizen een tijdig consult is aangewezen.

**4. Wat zijn faciliterende factoren of randvoorwaarden voor implementatie?**

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.

# Discussie

Bij deze richtlijn adaptatie werd gebruik gemaakt van een transparante en systematische zoektocht, analyse en toepassing van evidence based literatuur. Het grootste struikblok bij de adaptatie blijkt vooral te bestaan uit het gebrek aan evidence based literatuur over malariaprofylaxe. Dit wil niet zeggen dat er weinig literatuur of guidelines zijn over malariaprofylaxe. Integendeel, er is heel veel consensus literatuur beschikbaar, die eigenlijk land-specifiek is, of zelfs referentiecentra-specifiek. In België zijn de Belgische Wetenschappeljike Studiegroep Reizigersgeneeskunde, onder de auspiciën van het Hoge Gezondheidsraad én het Instituut voor Tropische Geneeskunde de referentie. Zij bieden ook als enige een uitgebreid consensus document aan over reisgeneeskunde en malariaprofylaxe[19, 20] welke geschikt is voor het hele medisch korps. Deze literatuur werd daarom belangrijk geacht voor de adaptatie.

Ondanks de gestructureerde opzet van de adaptatie, met een handboek en matrix, merkten we toch dat er vaak keuzes gemaakt moesten worden. Dit gebeurde in overleg met de promotoren of tussen de schrijvers. Deze keuzes hebben geleid tot het wel of niet gebruiken van gevonden richtlijnen. Dit kan mogelijks een bias hebben veroorzaakt.

Allereerst is zeker niet alle beschikbare literatuur beoordeeld en sommige goed scorende richtlijnen konden niet worden gebruikt omwille van de beperking van het aantal te gebruiken richtlijnen. Dit gebeurde in het kader van de beheersbaarheid van de adaptatie. Niet alleen de best scorende richtlijnen (best scoren op AGREE II) werden weerhouden. Er werden ook keuzes gemaakt voor de richtlijnen van de Wereld Gezondheidsorganisatie, en deze van de Belgische Wetenschappelijke Studiegroep Reizigersgeneeskunde en het Instituut voor Tropische Geneeskunde, omwille van de belangrijkheid van deze aanbevelingen. We vertrokken bovendien van de Duodecim richtlijnen, die op bepaalde vlakken ook niet transparant zijn opgebouwd, er werd in de twee malaria richtlijnen bijzonder weinig evidentie geciteerd, anders dan de WHO richtlijn of de CDC richtlijn. Een zoekstrategie was niet terug te vinden. Andere richtlijnen waren dan weer niet beschikbaar via officiële kanalen en werden onder embargo doorgestuurd. Na eerste evaluatie gingen we op zoek naar een update van de NICE guidelines, maar deze zijn tegenwoordig niet meer beschikbaar buiten de UK. Mag de richtlijn überhaupt nog wel gebruikt worden buiten de UK in het kader van copyright? Daarnaast werd er in een 2013 en 2014 een belangrijk update van de richtlijn gepubliceerd door Chiodini et al. die nog niet werd geïntegreerd in de huidige richtlijn. Voor de adaptatie werd wel rekening gehouden met de wijzigingen uit de nieuwe richtlijnen[7, 8].

De zoekopdracht werd uiteindelijk heel eenvoudig gehouden door enkel op ‘malaria’ te zoeken, waar mogelijk werd dit vertaald in een expanded MeSH term. De zoekstrategie was daardoor uniform op alle bezochte databases, behalve de zoektoch op PubMed, daar werd een MeSH term toegevoegd: Exp. Malaria [MeSH] AND Prevention and control [MeSH Subheading].

Uiteindelijk weerhielden we de sterke NICE (2012) richtlijn en enkele evidence summaries, die konden worden toegevoegd aan de zoekresultaten [21, 22]. Zodoende kon er een GRADE worden toegekend aan een deel van de aanbevelingen. Het toekennen van een GRADE blijkt een hele uitdaging te zijn in de praktijk. GRADE is enkel te gebruiken als er goede kwalitatieve bewijsvoering voorhanden is, wat niet altijd het geval is voor alle sleutelboodschappen. De studies zijn niet voorhanden, soms ook moeilijk uit te voeren of het lijkt niet meer opportuun om hier nog studies rondom op te zetten. Nu wordt een dergelijke aanbeveling gewaardeerd als een 'good practice point', of ze nu een sterke of zwakke aanbeveling is. Bij een latere zoektocht werd een update gevonden van de Canadese guidelines, daterend van mei 2014, die heel erg goed scoort op AGREE 2. Ze heft een sterke methodologie en onderbouwing met evidentie, bovendien met een uitgebreide toepassing van EBM waardering op alle aanbevelingen. Er werd gebruikt gemaakt van een ander type waarderings methodiek dan we gewoon zijn van GRADE, een andere verdeling werd gegeven voor sterkte van aanbeveling en kwaliteit van evidentie. Ze is speciaal ontwikkeld voor 'travel medicine', waarbij er meer ruimte is voor expert opinion en consensus. Eigenlijk ook een heel nuttig systeem voor de waardering van de aanbevelingen uit deze thesis.

Een andere belangrijke bias is dat verschillende, voornamelijk niet-medicamenteuze malariaprofylaxe maatregelen nooit echt zijn onderzocht op de populatie van de richtlijn, namelijk reizigers. Veel evidentie is afkomstig van onderzoek op populaties woonachtig in malaria-endemische gebieden. De extrapoleerbaarheid van de deze evidentie naar reizigers is niet zo simpel, omdat reizigers vaak maar kort verblijven in deze malaria-gebieden en ten tweede ook geen resistentie hebben ontwikkeld. Voor chemoprofylaxe werden wel al kwalitatief goede studies uitgevoerd op Europese militairen.

Ondanks bovenstaande kritieken op dit werk, ben ik er wel van overtuigd dat door deze adaptatie er een duidelijke, bondige en vooral goed toepasbare richtlijn is gecreëerd, die aanvullend is op de reeds bestaande bronnen en een snelle raadpleging, door koppeling aan het EMD, mogelijk maakt. Uit de peer-review blijkt dat er overwegend positief is gereageerd op de richtlijn en de bruikbaarheid daarvan.

# Conclusie

Het bleek een zeer nuttige adaptatie te zijn voor de Duodecim richtlijn 'Traveller's infection profylaxis'. Het literatuuronderzoek bracht ondersteunende aanbevelingen aan en breidde eerdere aanbevelingen uit. De richtlijn kon goed worden geadapteerd aan de Belgische context met behulp van nationale consensus documenten van het Instituut voor Tropische Geneeskunde.

Samen met Flip Van de Plas zijn werk, kan de richtlijn worden geadapteerd naar een goed toepasbare en bondige richtlijn op EBM*Practice*Net. Deze richtlijn zal vrij raadpleegbaar voor alle zorgverleners werkzaam in België.

De richtlijn zal minstens om de vijf jaar geüpdatet worden met een uitgebreide herziening van de meeste recente literatuur.

# Dankwoord

Ten slotte wil ik graag de twee promotoren bedanken voor de begeleiding, de vele nuttige hulp en ladingen literatuur, maar vooral ook voor het engelengeduld. Daarnaast wil ik mijn thesis-buddy Flip Van de Plas bedanken voor de goede samenwerking en de gezellige, maar nuttige brainstormsessies voor de masterthesis.

# Referenties


1. Delvaux, N., et al., *Adaptatie Duodecim Richtlijnen - Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassingen van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be*2013: ICHO.
2. AGREE Next Steps Consortium, *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) II Instrument.* www.agreetrust.org, 2009.
3. AGREE Next Steps Consortium, *AGREE II: Instrument voor de beoordeling van richtlijnen.* www.agreetrust.org, Mei 2009.
4. Guyatt, G.H., et al., *Going from evidence to recommendations.* BMJ, 2008. **336**(7652): p. 1049-51.
5. Guyatt, G.H., et al., *What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?* BMJ, 2008. **336**(7651): p. 995-8.
6. 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.
7. Chiodini, P.L., et al., *Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom*July 2013, London: Public Health England.
8. Chiodini, P.L., et al., *Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom*July 2014, London: Public Health England.
9. Chiodini, J. *Document providing information regarding changes to the new 2013 UK Malaria Guidelines*. 22 August 2013; Available from: http://www.janechiodini.co.uk/media/136231/2013%20Malaria%20Guidelines%20update.pdf.
10. National Travel Health Network and Centre (NaTHNaC). *Updated Guidelines for Malaria Prevention in Travellers from the UK, July 2014*. 29 July 2014; Available from: https://www.nathnac.org/pro/clinical_updates/malaria_acmp_290714.htm.
11. Duodecim, *Insectiside treated bednets and curtains for preventing malaria.* Duodecim Evidence summaries, 29-03-2006.
12. Goodyer, L.I., et al., *Expert review of the evidence base for arthropod bite avoidance.* Journal of travel medicine, 2010. **17**(3): p. 182-92.
13. Duodecim, *Electronic mosquito repellents for preventing mosquito bites and malaria infection.* Duodecim Evidence summaries, 04-03-2010.
14. Duodecim, *Insecticide-treated nets for preventing malaria in pregnancy.* Duodecim Evidence summaries, 01-02-2010.
15. Duodecim, *Tolerability of drugs for preventing malaria in travellers.* Duodecim Evidence summaries, 24-05-2010.
16. Rombo, L., J. Ursing, and A. Kantele, *Antimalarial prophylaxis--efficacy or effectiveness?* Journal of travel medicine, 2014. **21**(2): p. 137-8.
17. Boggild A, B.J., Charlebois P, Crockett M, Geduld J, and M.P. Ghesquiere W, Plourde P, Teitelbaum P, Tepper M, Schofield S, and McCarthy A, *Canadian recommendations for the prevention and treatment of malaria - An advisory committee statement (ACS) Committee to advase on tropical medicine and travel (CATMAT).* Public Health Agency of Canada, May 2014.
18. Leysen, P. and V.L. A., *Medische informatie opzoeken tijdens de consultatie of 'online on the spot'.* Huisarts Nu, oktober 2010. **39**(8): p. 4.
19. Van Gompel, A., *MEDASSO. Gezondheidsadviezen voor Reizigers 2014-2015*2014: ActuaMedica n.v. / s.a.
20. Van Gompel, A., *Hoofdstuk III. Malaria*, in *MEDASSO. Gezondheidsadviezen voor Reizigers 2014-2015*2014, ActuaMedica n.v. / s.a.: Antwerpen.
21. Croft, A.M., *Malaria: prevention in travellers.* Clinical evidence, 2010. **2010**.
22. Croft, A.M., *Malaria: prevention in travellers (non-drug interventions).* Clinical evidence, 2014. **2014**.

# Bijlage 1: GRADE

- Kwaliteit van het bewijs ( ≈ niveaus van bewijskracht, evidentie niveau)
  - Hoog = verder onderzoek zal ons vertrouwen in de schatting van het effect zeer waarschijnlijk niet veranderen = letter A
  - Matig = verder onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zou deze schatting kunnen veranderen= letter B
  - Laag en zeer laag = verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zal waarschijnlijk deze schatting veranderen of eender welke schatting van het effect is zeer onzeker = letter C

- Graad van aanbeveling (≈ strength of recommendation):
  - Sterke aanbeveling ("1")
    - ⇒ Gebaseerd op het beschikbare bewijs
    - ⇒ Als artsen erg zeker zijn dat de voordelen de nadelen niet / wel waard zijn
    - ⇒ Formulering : " we bevelen aan of we raden af"
  - Zwakke aanbeveling ("2")
    - ⇒ Gebaseerd op het beschikbare bewijs
    - ⇒ Als artsen geloven dat:
      - Voordelen en nadelen (ongeveer) in balans zijn met elkaar
      - Een redelijke onzekerheid bestaat over de grootte van de voor- en nadelen
    - ⇒ Formulering: "we suggereren iets te doen of wij suggereren iets niet te doen"

**GRADE ( Samenvattende tabel)**

| **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 maatschappelijke waarden *'Wij suggereren iets te* |
| **2 B** | Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht | | RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | *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'* |

# Bijlage 2: Tekst 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!

# 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 ikv 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 ikv 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

**Instituut voor Tropische Geneeskunde**
Stichting van Openbaar Nut
**DEPARTMENT KLINISCHE WETENSCHAPPEN | MEDISCHE DIENSTEN**
Kronenburgstraat 43/3, 2000 Antwerpen | Fax: +32 3 247 64 10

*Laatst bijgewerkte versie (05/01/2015 – AVG) zie: www.reisgeneeskunde.be*

## GEZOND OP REIS

nuttige informatie voor een goede gezondheid
vóór uw vertrek, tijdens uw reis en na terugkomst

**Gelieve dit boekje grondig door te lezen en te bewaren**

**neem het mee op reis**

reisadvies en vaccinaties (enkel op afspraak via www.itg.be/afspraak)

consulteer bij voorkeur geruime tijd voor vertrek (4-8 weken)

Naam : …… Geboortedatum : ……../……../…….

***** Mogen wij u vragen deze BROCHURE reeds in te vullen? *****

**De vragenlijsten** op pagina 1 en 2 vormen een leidraad voor uw vaccinatie-arts.

- 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 - familiebezoek
  - 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

Instituut voor Tropische Geneeskunde | Stichting van Openbaar nut | RPR 0410.057.701 | IBAN BE 38 2200 5311 1172
Nationalestraat 155 | 2000 Antwerpen | Tel: +32 (0)3 247 66 66 | Fax: +32 (0)3 216 14 31 | E-mail: info@itg.be | Website: www.itg.be

⇨ 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 ?

De meest voorkomende specifieke aandoeningen bij reizigers zijn **diarree**, koortsende aandoeningen (**malaria** voor zover u in een malariagebied reist, **dengue/chikungunya; influenza),** luchtwegeninfecties, **ongevallen** (auto, zwemmen), **wondinfecties** en **seksueel overdraagbare aandoeningen**.

Instituut voor Tropische Geneeskunde | Stichting van Openbaar nut | RPR 0410.057.701 | IBAN BE 38 2200 5311 1172
Nationalestraat 155 | 2000 Antwerpen | Tel: +32 (0)3 247 66 66 | Fax: +32 (0)3 216 14 31 | E-mail: info@itg.be | Website: www.itg.be