Adaptatie van Duodecim richtlijn "Koorts bij een teruggekeerde reiziger"

Technische onderzoeken en verwijzing

Jolien Decroo, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. Dirk Avonts, Universiteit Gent

Co-promotor: Dr. Tom Poelman, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Abstract

Inleiding - Via de organisatie EBMPracticeNet werd de Duodecim-richtlijn 'Koorts bij een teruggekomen reiziger' ter beschikking gesteld. Deze richtlijn kreeg aanvankelijk een negatieve beoordeling voor de toepassing in de Belgische zorgcontext. Het doel van deze masterproef is om tot een geadapteerde richtlijn te komen rond de subthema's technische onderzoeken en doorverwijzing.

Methode - Klinische vragen worden opgesteld aan de hand van de originele Duodecim-richtlijn. Er wordt een systematische zoektocht uitgevoerd naar relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM-informatie. De gevonden richtlijnen worden gewaardeerd met AGREE II. De aanbevelingen uit deze richtlijnen worden gewaardeerd op courantheid, samenhang en toepasbaarheid. Daarna wordt een eerste versie van de geadapteerde richtlijn opgesteld. Er wordt eveneens een GRADE toegekend aan de aanbevelingen. Er gebeurt een peer review bij verschillende groepen van gebruikers (twee seminariegroepen en drie huisartsenpraktijken).

Resultaten - De volgende klinische vragen worden geformuleerd:

- Welke technische onderzoeken bij een patiënt met koorts die op reis is geweest in de (sub)tropen?
- Wanneer doorverwijzen bij een patiënt die op reis is geweest in de (sub)tropen?

Een aantal van de richtlijnen worden in het proces geadapteerd. Na nazicht door de leescommissie en na de peer review worden een aantal bijkomende wijzigingen doorgevoerd om tot een bruikbare richtlijn te komen.

Om de toepassing van de richtlijn te vergemakkelijken wordt een flowchart en tabellen met aanvullende informatie aan de richtlijn toegevoegd.

Besluit – Via dit proces werd een bruikbare richtlijn en werd waarschijnlijk voor de praktijk bruikbaar implementatiemateriaal ontwikkeld.

Inhoudstafel

Inleiding **4**
Methode **5**
Fase 1: Screeningsfase 5
Fase 2: Adaptatiefase 5
Fase 3: Implementatiefase 7
Resultaten **8**
Fase 1: Screeningsfase 8
Stap 1: Definieer de scope van de aanbevelingen en specifier de PIPOH-elementen 8
Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen 9
Stap 3: Screen gevonden richtlijnen 10
Stap 4: Waardeer geselecteerde richtlijnen 10
Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 17
Stap 6: Nazicht door de leescommissie 17
Fase 2: Adaptatiefase 18
Stap 7: Eerste versie opmaken 18
Fase 3: Implementatiefase 23
1. Peer review 23
2. Formuleren van een praktijkconsensus 29
Discussie **30**
Besluit **32**
Referenties **33**
Gebruikte afkortingen **35**
Bijlagen **36**
Bijlage 1 - 4: Courantheid 36
Bijlage 5 - 8: Samenhang 41
Bijlage 9: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 46
Bijlage 10: Adaptatiefase 47
Bijlage 11: Presentatie peer review 49
Bijlage 12: Antwoorden quiz 54
Bijlage 13: Volledige richtlijn 55
Bijlage 14: Flowchart 70
Bijlage 15: Tabellen 73
Bijlage 16: Studieprotocol 77
Bijlage 17: Goedkeuring ethisch comité 78

Inleiding

EBM*Practice*Net ontstond in 2010 op initiatief van het RIZIV. Deze organisatie voorziet in een elektronisch platform waarop de deelnemende organisaties hun EBM-materiaal beschikbaar kunnen maken van de Belgische zorgverleners van de eerste lijn. In aanvulling op dit platform is er ook toegang tot de internationale databank met de door de Finse artsenvereniging Duodecim ontwikkelde "EBM guidelines". (1)

Duodecim-richtlijnen die door de redactie van EBM*Practice*Net een negatieve beoordeling krijgen op basis van kwaliteit van inhoud, consistentie van aanbeveling met inhoud en/of toepasbaarheid in de Belgische context worden verder doorverwezen voor een herziening.(1)

Het adaptatieproces dat door EBM*Practice*Net wordt voorgesteld is gestoeld op het Adapte Framework.(2) Een systematische zoektocht naar bestaande richtlijnen wordt uitgevoerd aan de hand van klinische vragen. Deze richtlijnen krijgen een score aan de hand van het AGREE II-instrument.(3) Aan de hand van een matrix wordt uit de geselecteerde richtlijnen de inhoud van de aanbevelingen geïnventariseerd. Deze aanbevelingen worden gewaardeerd op courantheid, op samenhang en op toepasbaarheid. Op basis hiervan wordt beslist of de aanbevelingen al dan niet geadapteerd worden.

De aangepaste praktijkaanbevelingen worden vervolgens getoetst in de seminariegroepen en in drie huisartsenpraktijken. De toepasbaarheid ervan werd besproken aan de hand van een casus. Op basis hiervan worden enkele hulpmiddelen ontwikkeld om de toepassing van de richtlijn in de praktijk te faciliteren.

Samen met mijn collega-huisarts-in-opleiding Patty van den Bosch engageerde ik mij om de Duodecim richtlijn "Fever in a returning traveller" inhoudelijk en contextueel aan te passen. Het doel van deze masterproef is dan ook om tot een aangepaste richtlijn te komen.

Het doel van een richtlijn in het algemeen is om aanbevelingen te formuleren op basis van de beste beschikbare evidentie, om clinici te informeren waar er geen evidentie beschikbaar is en om te kwaliteit van de medische zorg te verbeteren.

"Koorts bij een teruggekeerde reiziger" is voor huisartsen een uitdagend probleem. Voor veel huisartsen is het een klacht waar ze niet vaak mee geconfronteerd worden. Er is een zeer brede differentiaal diagnose die een aantal pathologieën omvat waar huisartsen doorgaans niet mee vertrouwd zijn. Een bijkomende moeilijkheid is dat tropische ziekten zich vaak aspecifiek presenteren. Ernstige complicaties zijn mogelijk, dit op tijd onderkennen is de belangrijkste boodschap van de richtlijn.

In reisklinieken wordt bij 14% van de aanmeldingen met reisgerelateerde diagnosen koorts of een systeemziekte vastgesteld.(4) In de huisartsenpraktijk is de prevalentie niet gekend.

Methode

Fase 1: Screeningsfase

Samen met mijn collega-huisarts-in-opleiding Patty van den Bosch koos ik voor de richtlijn "Koorts bij een teruggekomen reiziger" uit een lijst met onderwerpen waarbij de Duodecim-richtlijnen ontoereikend zijn.

Het doel van de eerste fase is het opstellen van praktisch en wetenschappelijk correcte aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering toepasbaar in de Belgische zorgcontext. (1)

Tijdens de eerste fase worden de klinische vragen opgesteld aan de hand van de originele Duodecim-richtlijn. Er wordt een systematische zoektocht uitgevoerd naar relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM-informatie. De gevonden informatie wordt gescreend en gewaardeerd en er wordt beslist of de aanbevelingen al dan niet dienen te worden geadapteerd. (1)

Fase 2: Adaptatiefase

In deze fase wordt een eerste versie van de richtlijn opgemaakt aan de hand van het volgende formaat:

1. Overzicht materiaal
    a. Gestructureerde abstract met publicatiedatum en elektronische bronnen
    b. Auteurs
2. Introductie en achtergrond (facultatief)
3. Doelstelling (facultatief)
4. Doelgroep voor de richtlijn
5. Patiëntenpopulatie
6. Klinische vraag of vragen
7. Kernboodschap
    a. Deze dient geformuleerd als aanbeveling (het is aangewezen…, overweeg …, enz.)
    b. Sterkte van aanbeveling in vorm van Grade
8. Toelichting tot de aanbeveling
    a. Omvat praktische toelichting tot de kernboodschap
    b. Kritische opmerking m.b.t. implementatie
9. Basis voor de aanbeveling
    a. Beschrijving van de evidentie die tot de aanbeveling heeft geleid
    b. Beschrijving van eventuele aanvullende informatie
    c. Beschrijving van eventuele consensus procedures om tot bepaald besluit te komen
10. Peer review proces
    a. Beschrijving van opmerkingen en eventuele aanpassing na peer review (zie verder)
11. Planning voor update
12. Referenties

13. Lijst van auteurs en belangenvermengingen

Er wordt eveneens een GRADE toegekend aan elke aanbeveling waarbij de bewijskracht vertaald wordt naar een lettercode en de graad van aanbeveling naar een cijfer:

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

Fase 3: Implementatiefase

De richtlijn wordt in een eerste stap van de implementatiefase ter beoordeling voorgelegd aan verschillende groepen gebruikers die tot de doelgroep behoren. De volledige richtlijn wordt voorgesteld in onze beide seminariegroepen en in onze beide opleidingspraktijken. De richtlijn wordt ook voorgesteld in een huisartsenpraktijk in Schaarbeek, omdat importpathologie daar iets vaker voorkomt. De setting daar is ook anders omdat er een travel clinic en spoeddienst vlakbij de praktijk is.

De richtlijn wordt voorgelegd aan de hand van een casusvoorstelling die in bijlage wordt toegevoegd. (zie bijlage 11)

De opmerkingen van de groepen worden verzameld en er worden nog enkele aanpassingen aan de tekst aangebracht.

De tweede stap van de implementatiefase is het formuleren van een praktijkconsensus. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van het hoofdstuk 'Richtlijnen toepassen in de praktijk' uit het boek 'Dokteren met kwaliteit'(5):

"Een praktijkconsensus is de vertaling van een richtlijn voor de eigen praktijk. Richtlijnen zijn in overvloed beschikbaar en toch worden ze niet toegepast. Elke praktijk heeft een beperkte capaciteit om richtlijnen te absorberen. Door een richtlijn te bespreken en te toetsen aan de mogelijkheden van de eigen praktijk neemt de kans toe dat hij toch minstens ten dele toegepast wordt. De kans dat aanbevelingen toegepast worden, vergroot als er 'actie' ondernomen wordt, kennis alleen volstaat niet. De kennis moet bruikbaar gemaakt worden en gegoten in een product dat gebruikt wordt in de praktijk."

Om de richtlijn gemakkelijker toe te passen in de praktijk wordt er daarom een flowchart ontwikkeld, dit gebeurt op vraag van de gebruikers. Er is ook een terugkerende vraag van de gebruikers in de peer review groepen naar een tabel met een overzicht van de meest voorkomende importpathologie, aangezien over de meeste aandoeningen niks gekend is door de artsen. Deze flowchart (bijlage 14) en de tabellen (bijlage 15) worden uitgedeeld in de beide opleidingspraktijken.

Resultaten

Fase 1: Screeningsfase

Stap 1. Definieer de scope van de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd worden en specifieer de PIPOH-elementen

De originele Duodecim-richtlijn bestaat uit een aantal kernboodschappen. Voor de rest komt enkel de diagnostische uitwerking aan bod. De subthema's die hierbij aan bod komen zijn de doorverwijzing, de anamnese, het klinisch onderzoek en de technische onderzoeken. Voor de verdere screening/adaptatie van de aanbevelingen beslissen Patty en ik dat zij zich gaat focussen op de anamnese en het klinisch onderzoek en dat ik me ga focussen op de doorverwijzing en de technische onderzoeken.

De subthema's worden in een PIPOH vertaald:

- P: patient population / disease characteristics
- I: intervention(s) of interest
- P: professionals targeted by the guideline
- O: outcomes and endpoints to be taken into consideration
- H: healthcare setting and context

Bij de subthema's verwijzing en technische onderzoeken worden de volgende PIPOH-elementen geformuleerd:

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met koorts die op reis zijn geweest in de (sub)tropen	Patiënten zonder koorts, patiënten met koorts die niet op reis zijn geweest
Interventions	Technische onderzoeken	
Professionals	Huisartsen	
Outcomes	Diagnose	
Healtcare Setting	Huisartsenpraktijk	

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met koorts die op reis zijn geweest in de (sub)tropen	Patiënten zonder koorts, patiënten met koorts die niet op reis zijn geweest
Interventions	Doorverwijzing	
Professionals	Huisartsen	
Outcomes	Diagnose/morbiditeit/mortaliteit	
Healtcare Setting	Huisartsenpraktijk	

Op basis daarvan worden de volgende klinische vragen geformuleerd:

- Welke technische onderzoeken bij een patiënt met koorts die op reis is geweest in de (sub)tropen? (KV 3)
- Wanneer doorverwijzen bij een patiënt met koorts die op reis is geweest in de (sub)tropen? (KV 4)
-

Door Patty worden de volgende klinische vragen geformuleerd:

- Welke anamnesevragen stellen aan een patiënt met koorts die op reis is geweest in de (sub)tropen? (KV 1)

- Welk klinisch onderzoek bij een patiënt met koorts die op reis is geweest in de (sub)tropen? (KV 2)

Verder komen in de originele Duodecim-richtlijn een aantal tabellen aan bod, met als onderwerp “Clues from the clinical presentation”, “Fevers occuring in the tropics” waarbij een aantal aandoeningen worden ingedeeld naargelang de prevalentie en “Incubation times of some of the fevers possibly acquired by travellers”.

Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen

Er wordt gezocht naar bestaande richtlijnen op de database van GIN (www.g-i-n.net), NGC (guideline.gov), de NHS guideline finder (www.evidence.nhs.uk), de Trip Database (http://www.tripdatabase.com/), http://www.artsennet.nl/Richtlijnen.htm en https://www.guidelinecentral.com/guideline-library.links. Er wordt gebruik gemaakt van de zoektermen “fever” AND traveller, “fever” AND (returned traveller), “fever” AND (travel OR traveller). Uit de database van GIN wordt één relevante richtlijn weerhouden: ‘Practice Guidelines for Evaluation of Fever in Returning Travelers and Migrants’ (6). Uit de Trip Database worden twee relevante richtlijnen weerhouden: ‘Fever in the Returning International Traveller, Initial Assessment Guidelines’ (7) en ‘Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: Recommendations for investigation and initial management’ (8).

Er wordt eveneens gezocht naar informatie betreffende koorts bij een teruggekomen reiziger op relevante Belgische sites: KCE (www.kce.fgov.be), HGR (www.hgr-css.be), minerva (www.minerva.be), farmaka (www.farmaka.be), RIZIV (http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm), BCFI (www.bcfi.be) en FOD Gezondheidszorg (http://www.health.belgium.be/eportal/index.htm). Uit deze zoektocht wordt één relevante bron weerhouden, een aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad betreffende de identificatie en het beheer van dragers van zeer besmettelijke virussen (van het Ebola- of Marburg-type) in het kader van een uitbraak in West-Afrika (9).

Er wordt eveneens gezocht op de website van het Instituut voor Tropische Geneeskunde. Hierbij wordt een bron met doorverwijscriteria voor malaria weerhouden. (10)

Stap 3: Screen gevonden richtlijnen

Bij een eerste screening worden alle richtlijnen weerhouden. Het gaat dus om:

- D'Acremont V, Ambresin AE, Burnand B, Genton B. Practice guidelines for evaluation of Fever in returning travelers and migrants. J Travel Med. 2003;10 Suppl 2:S25-52. (richtlijn 1)

- Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Fever in the Returning International Traveller: Initial Assessment Guidelines. Canada Commuicable Disease Report. 2011;37(July). (richtlijn 2)

- Johnston V, Stockley JM, Dockrell D, Warrell D, Bailey R, Pasvol G, et al. Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: recommendations for investigation and initial management. J Infect. 2009;59(1):1-18 (richtlijn 3)

Voor de geselecteerde richtlijnen wordt online nagegaan of er geen update voorhanden is. Dit is niet het geval.

Stap 4: Waardeer geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1 Evalueer richtlijnen met AGREE II

De gevonden richtlijnen worden door beide haio's onafhankelijk van elkaar gewaardeerd met het AGREE II instrument (http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-translations). AGREE II is een gevalideerd en betrouwbaar internationaal instrument voor het beoordelen van richtlijnen, waarbij ze een score krijgen op 23 afzonderlijke items. Het gaat om de volgende domeinen:

Domein 1: Onderwerp en doel betreft het doel van de richtlijn, de specifieke vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.

Domein 2: Betrokkenheid van belanghebbenden richt zich op de mate waarin de richtlijn werd ontwikkeld door de relevante belanghebbenden en de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.

Domein 3: Methodologie hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.

Domein 4: Helderheid en presentatie gaat over het taalgebruik, de structuur en vorm van de richtlijn.

Domein 5: Toepassing houdt verband met de mogelijke belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie, strategieën om de invoering te bevorderen en de financiële consequenties van het toepassen van de richtlijnen.

Domein 6: Onafhankelijkheid van de opstellers houdt verband met het formuleren van aanbevelingen zonder de ongewenste invloed van conflicterende belangen.

Het Algemeen oordeel bestaat uit de beoordeling van de totale kwaliteit van de richtlijn en of de richtlijn wordt aanbevolen voor gebruik in de praktijk.

De richtlijn 'Practice Guidelines for Evaluation of Fever in Returning Travelers and Migrants' (6) krijgt van zowel van Patty en van mij een sterke aanbeveling voor gebruik in het algemeen oordeel. 'Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: Recommendations for investigation and initial management'(8) wordt Patty niet aanbevolen voor gebruik en door mij aanbevolen voor gebruik. Nadat we contact opgenomen hebben met de auteurs van de aanbevelingen beslissen we om de aanbevelingen toch te gebruiken.

'Fever in the Returning International Traveller: Initial Assessment Guidelines' (7) worden door ons alletwee niet aanbevolen om te gebruiken, er wordt dan ook minder rekening gehouden met de inhoud van deze aanbevelingen. De aanbevelingen worden wel verder geïnventariseerd in de matrix.

Stap 4.2 Inventariseer inhoud van de aanbevelingen

In de originele Duodecim-richtlijn zijn de volgende aanbevelingen rond technische onderzoeken te vinden:

- Peripheral blood thin smear and thick smear to detect malaria. At least one blood smear should be examined immediately in the nearest laboratory. Both samples (2–3 slides each) are sent for examination to a specialized parasitological laboratory. If the first sample is negative, a new sample is taken after 4 to 6 hours and also during a temperature spike. At least 3 or 4 negative samples are required before malaria may be excluded.
- Blood culture × 2
- Haemoglobin, leucocytes, differential count, thrombocytes, and serum CRP
- Aspartate and alanine aminotransferases, alkaline phosphatase and bilirubin in plasma
- Plasma potassium, sodium and creatinine
- Urine test
- Faecal bacterial cultures

- Chest x-ray

Rond doorverwijzing:

- Immediate hospital referral is necessary if the general condition of the patient is deteriorated or if the clinical examination reveals alarming findings, such as symptoms of bleeding, symptoms from the central nervous system, difficulty breathing, low blood pressure, hepatic or renal insufficiency, severe anaemia, thrombopenia or agranulocytosis, or if malaria is possible according to the history.

De richtlijn 'Practice Guidelines for Evaluation of Fever in Returning Travelers and Migrants' bestaat uit 18 stappen. De eerste vier stappen zijn de beoordeling van zaken uit de anamnese en de klinisch onderzoek die moeten leiden tot onmiddellijke hospitalisatie. De volgende vier stappen omvatten specifieke vragen uit de reisgeschiedenis. De negen stappen daarna beschrijven een specifiek symptoom of klinisch teken. De laatste stap behelst een afwijkend laboresultaat. (6) Enkel in deze richtlijn wordt er een niveau van evidentie vermeld en een grade of recommendation vermeld (per stap). Het gaat om de 'Oxford Center for Evidence-Based Medicine scale'.

De aanbeveling rond het laboresultaat wordt beschreven onder de titel:

- Eosinophils greater than 500/mm3

De initiële evaluatie bestaat uit:

- Any danger sign
- Any bleeding sign, including petechiae
- Contact with body fluids of a person or animal potentially infected with Crimean-Congo, Ebola, Marburg or Lassa fever virus.
- Malaria-endemic area. Any febrile traveler coming back from an endemic area (if the time ES is at least 6 days) should undergo all available tests for malaria (at least a thin smear; an additional thick smear is very useful to increase sensitivity, and a rapid antigen test to speed up availability of the result)

'Fever in the Returning International Traveller: Initial Assessment Guidelines' (7) bestaat uit een tekst en een aantal tabellen. De aanbevelingen in verband met technische onderzoeken worden uit een tabel gehaald. In een noot wordt beschreven wanneer doorverwijzing dient overwogen te worden.

Het gaat om volgende aanbevelingen:

Returned travellers with fever should undergo at least the following investigations: The febrile traveller to a malaria endemic area should be considered to have malaria until proven otherwise.

- Complete blood count with differential; liver enzymes; electrolytes; creatinine
- Malaria smears with or without antigen detection dipstick at least 3 times over 24-48 hours
- Blood cultures x 2 (S. Enterica serovar Typhi or Paratyphi; meningococcus; common agents of bacteremia)
- Urinalysis (with or without urine culture)

Consider the following supplementary tests based on history and epidemiology:

- stool culture for enteropathogens x 1 (salmonella, shigella, campylobacter, yersinia, E.coli)

- chest x-ray

- stool for ova and parasites (cryptosporidium, entamoeba histolytica, giardia)

- Dengue serology if probable incubation period < 2 weeks AND traveller to South Asia, Southeast Asia or Latin America

- Acute serology tube to be saved in lab and paired with convalescent sera if no diagnosis in 10-14 days

Rond verwijzing:

- Consider referral to a person with expertise in tropical medicine or infectious diseases (as available) if primary laboratory investigations yield no definitive diagnosis and patient is not improving, or patient is at risk of complications (eg, pregnant women, children, underlying co-morbiditties, immunocompromised, etc)

'Fever in returned travellers presenting in het United Kingdom: Recommendations for investigation and initial management' (8) bestaat eveneens uit een tekst en een aantal tabellen. Daarnaast worden een aantal tropische ziektes besproken en een aantal klinische presentatievormen. De aanbevelingen over technische onderzoeken worden uit een tabel gehaald:

- marlaria film and dipstick antigen test (rapid diagnostic test)
- full blood count

- blood cultures
- urea and eletrolytes
- liver function tests
- serum save
- EDTA sample for PCR
- Urinalysis
- Chest x-ray
- liver ultrasound

De aanbevelingen worden opgelijst in de matrix, zie hiervoor bijlagen 1 tot 4.

Stap 4.3 Waardeer aanbevelingen op courantheid

Enkele in de richtlijn 'Practice Guidelines for Evaluation of Fever in Returning Travelers and Migrants' wordt beschreven in welke periode naar publicaties werd gezocht: tot April 2001. De aanbevelingen van Johnston et al. verschenen in 2009, de Canadese aanbevelingen in 2011.

Om over recentere informatie te beschikken wordt eerst gezocht naar update rapporten, die waren niet beschikbaar. In de database van Cochrane wordt eveneens geen relevante informatie gevonden. Er wordt een systematische zoektocht verricht via MEDLINE (www.pubmed.com) en in de Trip-database. Hiervoor worden PICO-elementen geformuleerd. De zoektermen "returned traveller" en "fever AND traveller" worden gebruikt om aanvullende evidentie op te zoeken.

Op deze manier wordt bijkomende informatie in verband met malariatesten gevonden: een meta-analyse van Marx et al. in verband met sneltesten bij malaria(11) en een review over de voorspellende waarde van het klinisch onderzoek bij vermoeden van malaria. (12) Er wordt eveneens een case report gevonden waaruit het belang van herhaaldelijk testen blijkt. (13)

Er wordt een richtlijn gevonden in verband met eosinofilie bij teruggekeerde reizigers en migranten. (14) Er wordt een case report gevonden over een immuungecompromitteerde patiënt (15) en een artikel over zwangere reizigers (16).

In de richtlijn van d'Acremont et al (6) worden de alarmsymptomen bij malaria beschreven aan de hand van een rapport van de WHO. Op de website van de WHO wordt een update uit 2014 gevonden. (17) Op de website van de WHO worden eveneens aanbevelingen in verband met dengue gevonden. (18)

Op de website van de Hoge Gezondheidsraad wordt een aanbeveling in verband met hemorragische koortsvirussen gevonden. (19)

De zoekstrategie en de Mesh-termen worden genoteerd in de matrix (zie bijlagen 1-4).

Stap 4.4 Waardeer aanbevelingen op samenhang

De beoordeling van de samenhang van een aanbeveling omvat 3 stappen:

- nazicht van de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag

- evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd

- evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling

Enkel de richtlijn van D'Acremont et al. maakt melding van de zoekstrategie. De zoekperidoe loopt tot april 2001. De onderzochte databases en de gebruikte zoektermen worden beschreven in deze richtlijn. De relevante artikels werden geselecteerd op basis van de titel of in geval van twijfel op basis van het abstract. Eén van de artikels was een guideline, er werden 4 RCT's geselecteerd en 15 prospectieve of case-control studies. De rest van de geselecteerde artikels waren case series. Op basis van de gevonden literatuur en de ervaring van de auteurs werd een eerste versie opgesteld. Er gebeurde daarna een review door een groep van Europese experts. Op basis van hun commentaar werd een tweede versie opgesteld. Een tweede groep van 15 internationale experts deden daarna suggesties voor aanpassingen. Een derde versie werd daarna nog eens beoordeeld door hetzelfde panel. Daarna werden nog verschillende aanpassingen doorgevoerd. Voor deze richtlijn wordt er over het algemeen een goede samenhang gevonden bij de aanbevelingen. De details worden in de matrix opgelijst. (bijlage 6)

In de richtlijn van het CATMAT wordt er weinig evidentie opgelijst, het is dan ook niet mogelijk om de samenhang te beoordelen. (bijlage 7)

Er wordt contact opgenomen met de auteurs van de richtlijnen om dit verder na te vragen. Dr. Victoria Johnston verduidelijkt in haar antwoord dat het de auteurs van het artikel 'Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: Recommendations for investigation and initial management' niet nuttig leek om een GRADE toe te kennen omdat de

aanbevelingen vooral op expert opinion gebaseerd zijn. Er zijn echter wel observationele studies, gegevens afkomstig uit nationale rapporteringen en een klein aantal prospectieve studies waarop de aanbevelingen gebaseerd zijn. Er wordt over het algemeen geoordeeld dat er een goede samenhang is. (bijlage 8)

Stap 4.5 Waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid

Er worden bij geen enkele aanbeveling bezwaren gevonden voor toepassing in de Belgische zorgcontext.

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

In deze stap worden vanuit onze klinische ervaring de gevonden aanbevelingen onderling vergeleken en beslist of de aanbevelingen van de Duodecim richtlijn al dan niet moeten geadapteerd worden. Indien adaptatie nodig is wordt ook bepaald welke richtlijnen en/of aanbeveling verder zullen worden gebruikt in het adaptatieproces.

Dit eerste vijf Duodecim aanbevelingen in verband met malariatesten, hemoculturen, EDTA en serologische onderzoeken werden ongewijzigd gelaten aangezien deze aanbevelingen in alle richtlijnen voorkwamen.

In de originele Duodecim richtlijn wordt enkel een opsomming gegeven van de aanbevolen onderzoeken, er werd beslist om in de geadapteerde richtlijn een onderscheid te maken tussen een aantal testen die aangevraagd worden en een aantal onderzoeken die te overwegen zijn. Op die manier worden de aanbeveling rond urineonderzoek, faecescultuur en Rx thorax geadapteerd, op basis van de richtlijn van D'Acremont et al. vanuit onze klinische ervaring wordt beslist dat dit niet bij elke patiënt aangewezen is.

Bij de aanbeveling rond doorverwijzing wordt er een aanvulling gedaan op basis van de richtlijn van het CATMAT. Doorverwijzing wordt overwogen indien de eerste testen geen diagnose opleveren en de patiënt niet verbetert.

Deze gegevens worden genoteerd in de matrix (zie bijlage 9).

Stap 6: Nazicht door leescommissie

De matrix werd beoordeeld door Prof. Dr. R. Vander Stichele. Zijn advies is om een mineure adaptatie door te voeren bij de Duodecim-richtlijn. Wat ontbreekt zijn de alarmsignalen voor Ebola. Hij raadt aan om ook informatie na te gaan op de websites van het Instituut voor Tropische Geneeskunde, de Travel Clinic van de UGent en het Centre for Disease Control.

Er wordt rekening gehouden met de opmerkingen van de leescommissie en de richtlijn wordt hieraan aangepast: er wordt een aanvulling gedaan bij de doorverwijscriteria in verband met contact met lichaamsvloeistoffen van iemand met een viraal hemorragisch koortsvirus.

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7: Eerste versie opmaken

Onderstaande tekst bevat de aanbevelingen in verband met de technische onderzoeken en de doorverwijzingscriteria. Voor de aanbevelingen in verband met de anamnese en het klinisch onderzoek, die geadapteerd werden door Patty, verwijs ik naar de volledige richtlijn in bijlage. (bijlage 13)

Diagnostiek bij een teruggekeerde reiziger met koorts

1. Doelgroep voor de richtlijn

De richtlijn kan gebruikt worden door huisartsen en andere zorgverleners in de eerste lijn (zoals bijvoorbeeld havenartsen)

2. Patiëntenpopulatie

Patiënten van 18 jaar of ouder met koorts (axillaire temperatuur > 37,5°C) of koorts in de anamnese of symptomen van koorts, die de laatste zes maanden (of jaren als de klachten al langer bestaan) verbleven hebben in de (sub)tropen (in een regio waar de epidemiologie van besmettelijke ziektes duidelijk anders is dan die van een regio met een gematigd klimaat)

Deze richtlijn is niet bedoeld voor patiënten met een verhoogd risico op complicaties (zwangere vrouwen, kinderen jonger dan 8 jaar, immuungecompromitteerden, patiënten met ernstige co-morbiditeit).

3. Klinische vragen

- Klinische vraag 3: Welke technische onderzoeken dienen er te gebeuren bij een patiënt met koorts die op reis in de (sub)tropen is geweest om tot een juiste diagnose te komen in de huisartsenpraktijk?
- Klinische vraag 4: Wanneer dient er doorverwezen te worden bij een patiënt met koorts die teruggekeerd is van een reis in de (sub)tropen?

4. Kernboodschap

Dringende doorverwijzing is noodzakelijk:

- **Als de algemene toestand van de patiënt achteruit gaat of bij alarmsymptomen (bloedingen, symptomen die wijzen op aantasting van het centraal zenuwstelsel, ademhalingsmoeilijkheden, lage bloeddruk, lever- of nierinsufficiëntie, ernstige anemie, trombopenie of agranulocytose) of indien malaria mogelijk is. (GRADE 1C)**

Toelichting tot de aanbeveling
Aantasting van het centraal zenuwstelsel (bij meningitis of malaria) en ademhalingsmoeilijkheden bij malaria zijn tekens van een slechte prognose. (6)

Basis voor de aanbeveling
De richtlijn van Duodecim werd ongewijzigd gelaten wat de alarmsymptomen betreft. D'Acremont et al raden hospitalisatie aan bij alarmsymptomen en baseren zich daarvoor op de criteria van de WHO. (17) De criteria in het artikel van D'Acremont et al (20) kunnen een leidraad zijn bij beslissing tot hospitalisatie.

- **Indien er contact is geweest met lichaamsvloeistoffen van een persoon of dier die/dat mogelijk besmet is met Crimean-Congo, Ebola, Marburg of Lassakoorts. (GRADE 1C)**

Toelichting tot de aanbeveling
Voor verdere toelichting zie de aanbevelingen van de hoge gezondheidsraad. (19)

Basis voor de aanbeveling
Gebaseerd op de richtlijn van d'Acremont et al.

De volgende aanvullende onderzoeken worden aangevraagd:

- **Bij koorts na een verblijf in een malaria-endemisch gebied dient malaria eerst uitgesloten te worden. Hiervoor wordt een EDTA-buis afgenomen en opgestuurd naar het dichtstbijzijnde labo. De resultaten moeten bekend zijn binnen 3-4u. Stalen dienen eveneens opgestuurd te worden naar een gespecialiseerd labo. Indien het eerste staal negatief is, dient er 4-6u later een volgende afname te gebeuren. Tijdens een koortspiek dient er ook een afname te gebeuren. Uitsluiten van malaria kan pas na ten minste 3 à 4 negatieve stalen. (GRADE 1A)**

Toelichting tot de aanbeveling
Klinische bevindingen zijn van beperkte waarde voor het vaststellen van malaria. (12)

Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat malaria voorkomt bij ongeveer één derde van de reizigers met koorts.(21, 22) Uit een case study blijkt het belang van herhaaldelijk testen. (13) Sneltesten voor malaria zijn een nuttige aanvulling bij microscopie in labo's die niet gespecialiseerd zijn in tropische geneeskunde. Microscopie in een gespecialiseerd centrum is nodig voor de bevestiging en om het type te bepalen.(11)

Basis voor de aanbeveling
Gebaseerd op de richtlijn van D'Acremont et al en van Johnston et al.

- **Twee koppels hemoculturen. (GRADE 1C)**

Toelichting tot de aanbeveling

Uit een studie in een tertiair centrum bleek dat sepsis even vaak voorkwam als malaria bij reizigers met koorts.(23) De diagnose van buiktyfus wordt gesteld aan de hand van hemoculturen, die zijn positief in 66-93% van de gevallen. (6)

Basis voor de aanbeveling
Gebaseerd op de richtlijn van d'Acremont et al en op de retrospectieve studie van Siikamäki et al. (23)

- **Hemoglobine, leukocyten, formule, trombocyten, CRP. (GRADE 1B)**

Toelichting tot de aanbeveling
In een prospectieve studie van D'Acremont et al(20) werd gezien dat leukocytose < of = 10 x 10(3)/L, trombocyten < 150 x 10(3)/L, hemoglobine < 12 g/dL, en eosinofielen < of = 5% geassocieerd waren met parasitemie. Eosinofilie wijst vaak op een infectie met parasitaire wormen. (14) CRP is een risicofactor voor een potentieel levensbedreigende aandoening.(23)

Basis voor de aanbeveling
In de richtlijn van D'Acremont et al wordt de aanbeveling gedaan om bij elke reiziger met koorts een perifeer bloedonderzoek te doen.

- **AST, ALT, alkalisch fosfatase en bilirubine. (GRADE 2C)**

Toelichting tot de aanbeveling
Levertesten worden bepaald bij icterus. (6, 8) De oorzaken zijn hepatische infecties of hemolyse.

Basis voor de aanbeveling
Deze aanbeveling werd gedaan op basis van de richtlijn van d'Acremont et al en van Johnston et al.

- **Natrium, kalium en creatinine. (GRADE 2C)**

Toelichting tot de aanbeveling
Acute nierinsufficiëntie kan een complicatie zijn van malaria. (17)

Basis voor de aanbeveling
Gebaseerd op de richtlijn van D'Acremont et al. De auteurs baseren zich op de criteria van de WHO voor ernstige malaria. (17)

Overweeg de volgende onderzoeken op basis van anamnese, klinisch onderzoek en epidemiologie:

- **Dengue test (GRADE 2C)**

Toelichting tot de aanbeveling
Tijdens de vroege stadia van dengue kan het virus gedetecteerd worden door antigeen detectie. Op het einde van de acute fase wordt de diagnose gesteld door serologische testen. (18) Dengue serologie wordt aanbevolen indien de incubatieperiode minder dan twee weken bedraagt en de reiziger in Zuid-Asië, Zuidoost-Azië of Latijns-Amerika verbleven is.

Basis voor de aanbeveling
In de richtlijn van d'Acremont et al worden de condities die suggestief zijn voor dengue beschreven. In de aanbeveling van het CATMAT wordt dengue serologie aanbevolen indien de incubatieperiode minder dan twee weken bedraagt en de reiziger in Zuid-Asië, Zuidoost-Azië of Latijns-Amerika verbleven is.

- **HIV-test (GRADE 2C)**

Toelichting tot de aanbeveling
De mogelijkheid van een acute infectie met HIV dient overwogen te worden bij alle reizigers met koorts. (8) In een studie in een tertiair centrum bleek dat 1% van de reizigers met koorts HIV-positief was. (23) Screenen naar HIV bij iedereen met koorts is kosteneffectief gebleken. (24)

Basis voor de aanbeveling
Gebaseerd op de richtlijn van Johnston et al.

- **Urineonderzoek. (GRADE 2C)**

Toelichting tot de aanbeveling
Urineonderzoek wordt aangeraden om proteïnurie en hematurie bij leptospirose aan te tonen. Hemoglobinurie kan voorkomen bij malaria maar is zeldzaam.(8)

Basis voor de aanbeveling
Gebaseerd op de richtlijn van Johnston et al.

- **Faecescultuur. (GRADE 2C)**

Toelichting tot de aanbeveling
Faecesculturen kunnen helpen bij de diagnose van enterische koorts maar zijn dus niet erg sensitief (35-65%). Ze worden ook gebruikt bij de diagnose van bacillaire dysenterie, amoebiase en schistosomiase. (21)

Basis voor de aanbeveling
Gebaseerd op de richtlijn van D'Acremont et al en op het artikel van Bottieau et al. (21)

- **Rx thorax (Good Practice Point)**

Toelichting tot de aanbeveling
Een Rx thorax wordt aangevraagd bij vermoeden van een pneumonie of van pulmonaire tuberculose. (21)
Basis voor de aanbeveling
In de richtlijn van D'Acremont et al wordt aangeraden om een Rx thorax te overwegen op basis van anamnese en epidemiologie.

Verwijs naar een specialist in tropische geneeskunde of infectiezieken als de eerste laboratoriumtesten geen definitieve diagnose aantonen en de patiënt niet verbetert. (GRADE 1C)

Toelichting tot de aanbeveling
Patiënten met een verhoogd risico op complicaties (zwangere vrouwen, kinderen jonger dan 8 jaar, immuungecompromitteerden, patiënten met ernstige co-morbiditeit) worden ook doorverwezen. (6)

Patiënten die immuungecompromitteerd zijn kunnen zich presenteren met malaria zonder dat er van koorts sprake is. (15) Bij zwangeren is er een ernstiger verloop van malaria en dengue en is er een grotere kans op een gecompliceerd verloop van de bevalling. (16)

Basis voor de aanbeveling
Gebaseerd op de aanbeveling van het CATMAT en van D'Acremont et al.

Er wordt een GRADE toegekend aan de aanbevelingen.

Doorverwijzing bij alarmsymptomen en bij contact met lichaamsvloeistoffen van iemand met een viraal hemorragisch koortsvirus krijgen een GRADE 1C. Dit is gebaseerd op gegevens uit observationele studies en case studies. De voordelen overtreffen de nadelen.

De aanbeveling om malariatesten af te nemen krijgt een GRADE 1A toegekend op basis van sterke evidentie uit observationele studies. De voordelen overtreffen de nadelen aangezien het om een potentieel levensbedreigende aandoening gaat.

De aanbeveling om hemoculturen af te nemen krijgt een GRADE 1C. In een epidemiologisch onderzoek in een tertiair centrum werd gezien dat hemoculturen positief waren bij 5% van de patiënten.(23)

De aanbeveling om een perifeer bloedonderzoek te doen en om CRP te bepalen krijgt een GRADE 1B toegekend. Dit is gebaseerd op gegevens uit observationele studies. De voordelen overtreffen de nadelen.

Levertesten, Na, K en creatininebepaling, dengue test, HIV-test, urine- en faecesonderzoek laten uitvoeren krijgen een GRADE 2C. Het gaat om observationele studies. Het is niet zeker of de voordelen hier de nadelen overtreffen.

Bij het aanvragen van een Rx thorax is het ook niet duidelijk of de voordelen de nadelen overtreffen. Deze aanbeveling krijgt een Good Practice Point. Er waren geen studies met reizigers online beschikbaar waaruit bleek dat een Rx thorax nuttig is.

Doorverwijzen indien er geen diagnose aangetoond wordt en de patiënt niet verbetert krijgt een GRADE 1C. De aanbeveling is gebaseerd op observationele studies. De voordelen overtreffen de nadelen.

Voor verdere toelichting bij deze stap zie bijlage 10.

Fase 3: Implementatiefase

1. Peer review

De richtlijn werd ter beoordeling voorgelegd aan verschillende groepen gebruikers. Ikzelf stelde de richtlijn voor in mijn seminariegroep (10 haio's en 1 stagecoördinator), in mijn eigen praktijk (4 artsen en 1 haio) en in een praktijk in Schaarbeek (3 artsen en 2 haio's). Het leek mij interessant om de richtlijn te toetsen in een praktijk in een stedelijk gebied omdat importpathologie daar iets vaker voorkomt. Patty stelde de richtlijn voor in haar seminariegroep en kreeg hier feedback van 10 haio's en 1 stagecoördinator, en in haar eigen praktijk waar 2 huisartsen en 2 havenartsen werken die een opleiding in tropische geneeskunde gevolgd hebben.

In totaal werden dus 13 artsen en 23 haio's bereikt.

Om naar de kennis over het onderwerp te peilen werd door mij een quiz afgenomen in mijn seminariegroep, eigen praktijk en in de praktijk in Schaarbeek. Dit zijn de vragen die aan bod kwamen:

- Welke zijn de vier meest voorkomende einddiagnosen bij een teruggekeerde reiziger met koorts?
- Welke zijn de twee meest voorkomende tropische ziektes bij een reiziger die teruggekeerd is uit…
  - Afrika
  - Azië
  - Latijns-Amerika
- Welke tropische ziekte is de belangrijkste doodsoorzaak bij teruggekeerde reizigers?
- Welke risicogroep voor het oplopen van een infectie met malaria ken je?
- Welke bloedbuis ga je zeker afnemen bij vermoeden van malaria?
- Welke risicogroepen voor een gecompliceerd verloop van malaria ken je?

De antwoorden van de vragen staan in bijlage 12.

Dat malaria falciparum de voornaamste doodsoorzaak is was bekend bij 3 van de 5 artsen in Schaarbeek, bij 4 van de 8 haio's in de seminariegroep en bij 5 van de 5 artsen in mijn eigen praktijk. 'Visiters of friends and relatives' als risicogroep was gekend bij 3 van de 5 artsen in Schaarbeek, 1 van de 8 haio's in de seminariegroep en bij niemand in mijn eigen praktijk. Dat

een EDTA-bloedbuis nodig is om malaria te testen wisten 3 van de 5 artsen in Schaarbeek, 3 van de 8 haio's in de seminariegroep en 5 van de 5 artsen in mijn eigen praktijk.
Bij de andere vragen waren ongeveer de helft van de antwoorden juist.

Daarna werd de richtlijn voorgesteld aan de hand van een bestaande casus. De presentatie ervan bevindt zich in bijlage (bijlage 11). Er werd ervoor gekozen om de volledige richtlijn voor te stellen (zowel anamnese, klinisch onderzoek, technische onderzoeken als verwijzing) omdat dit voor artsen relevanter is. Er werd gevraagd aan de beoordelaars om hun opmerkingen te noteren.

We gingen na welke anamnesevragen de artsen gingen stellen, welk klinisch onderzoek en welke technische onderzoeken ze gingen uitvoeren en wanneer ze gingen doorverwijzen. Er was een aparte vraag om na te gaan of ze gingen doorverwijzen indien er sprake was van malaria, omdat we hierover geen duidelijk antwoord gevonden hadden in de literatuur. Er werd ook specifiek nagevraagd of hemoculturen zouden worden afgenomen in de huisartsenpraktijk, omdat we twijfelden of dit wel praktisch haalbaar was. Andere aanvullingen of opmerkingen werden ook nagevraagd.

<u>Bij de voorstelling van de richtlijn in mijn seminariegroep kreeg ik de volgende feedback:</u>

1. Vind je dat iemand met malaria altijd moet doorgestuurd worden?

- afhankelijk van klinisch beeld, welke parasiet > doorsturen
overleg met itg en zelf opvolgen
- afhankelijk van klachten, ernst en adl
- alarmsymptomen, risicofactoren, klinisch beeld, kortom als ik niet zeker zou zijn
- in eigen beleid tenzij Falciparum of bij circulatoire instabiliteit, ernstig klinisch beeld of ernstige afwijkingen bloedbeeld
- nee, maar wel telefonisch overleg met itg of arts met achtergrond in tropische ziektes
- een kind zou ik altijd doorsturen, bij een volwassenen behandeling opstarten ook in functie van klinisch beeld en patiënt terugvragen, in tweede tijd eventueel doorsturen naar gespecialiseerde dienst
- ja, te weinig kennis om te vertrouwen op eigen kennis + schrik bij patiënt, niet volledig gerust te stellen
- doorsturen afhankelijk van de ernst van de kliniek en bij bepaalde vorm van malaria (falciparum) en bij zwangerschap, kind, immuungecompromitteerden, enkel zelf behandelen na overleg infectieziekten
- overleg met 2de lijn of noodzakelijk is om door te sturen en/of wat alarmsymptomen zijn (ken er zelf te weinig van)
- altijd doorsturen
- altijd doorsturen

2. Gemakkelijk toepasbare richtlijn?

- nogal onpraktisch om snel te gebruiken
- heel specifiek en gedetailleerd, misschien zou ze iets huisartsgerichter mogen zijn
- ik denk van wel
- zou de richtlijn zelf moeten zien, liefst nog iets gestructureerder > flowchart?
- niet zo praktisch en ook weinig kennis van de ziektebeelden, misschien kort belangrijkste ziektebeelden samenvatten
- ja mits aantal aanpassingen
- flowchart zou handig zijn

3. Opmerkingen?

- graag flowchart/beslisboom met concreet wanneer verwijzen
- flowchart?
- behandeling, naar wie verwijzen
- flowchart
- afhankelijk van de ervaring van de huisarts kan hij/zij beslissen om de therapie in te zetten of direct doorsturen
- anamnese: chronologische volgorde van symptomen navragen: dit zou mij niet helpen omdat ik niet weet in welke volgorde de symptomen voorkomen bij tropische ziektes
tot hoe lang denken aan malaria?
- flowchart
- hemoculturen worden niet afgenomen in de huisartsenpraktijk
- graag overzicht met verschillende ziektebeelden
- namen van hemorragische koortsvirussen zeggen mij niks: er zou beter staan 'ben je in contact gekomen met iemand die heel ziek was en die dan gestorven is?'
- tot hoe lang denken aan malaria?
- volgorde van symptomen niet nuttig voor de diagnose?
- behandeling? wanneer in eerste lijn?

<u>In de praktijk in Schaarbeek kreeg ik de volgende opmerkingen:</u>

1. Ga je alle patiënten met malaria doorverwijzen:

- het hangt af van de algemene toestand van de patiënt, als hij in goede algemene toestand is ga ik hem behandelen en snel terugzien
- nee, maar we gaan telefoneren naar de specialist
- afhankelijk van klinische toestand en van laboresultaten
- ja, behalve als er geen gevaar is om de behandeling te nemen
- ja of telefonisch advies

2. Kunnen de richtlijnen gemakkelijk worden toegepast in de dagelijkse praktijk?

- ja, omdat als er een probleem is het ziekenhuis dichtbij is. Behalve hemoculturen, die gaan we nooit zelf afnemen.

- hemoculturen in de huisartsenpraktijk? moeilijk om dringend labo te prikken (labo komt maar 2x per dag). bepaalde testen niet in het labo (dengue..?)
- gemakkelijk als het labo onmiddellijk wordt uitgevoerd, moeilijk als het onduidelijk is, als de patiënt niet meewerkt
- ja behalve hemoculturen
- ja, ze zijn eenvoudig en snel. gemakkelijk om tijdens de consultatie toe te passen.

3. Opmerkingen?

- Is het ook niet afhankelijk van de parasitemie bij malaria of de patiënt wordt doorgestuurd?
- wat is de kans op complicaties bij malaria? dit zou wel handig zijn om te weten
- samenvatting van symptomatologie die typisch is per pathologie zou handig zijn
- elke patiënt met malaria naar spoed of infectiologie gestuurd. complicaties: niet genoeg gekend dus meer uit voorzorg.
- ik gebruik uit gewoonte de website van het ITG maar ik ga uw link gebruiken de volgende keer (http://www.cdc.gov of fevertravel.ch)
- Heb je informatie over Chicungunya?
- Zelf zouden we geen hemoculturen afnemen, maar indien er gedacht wordt aan sepsis doorverwijzen
- een tabel met korte uitleg over de verschillende ziektebeelden zou handig zijn omdat we er weinig over weten

<u>De volgende opmerkingen werden verzameld in de eigen praktijk:</u>

1. Zou je alle patiënten met malaria doorverwijzen?

- in België = doorverwijzen (enkel spoed indien alarmtekens klinisch)
- altijd doorsturen
- altijd overleg met 2de lijn

<u>Dit zijn de opmerkingen die door Patty in haar praktijk werden verzameld:</u>

- bij malaria of vermoeden van malaria sowieso altijd contact opnemen met specialist en dan overleggen over zelf behandelen of laten opnemen of doorsturen. Dit wordt sowieso nooit zelf beslist.
- Hemoculturen worden in de huisartsenpraktijk niet afgenomen.
- bij de anamnese zou er ook nagevraagd worden naar welk drinkwater is gebruikt, dit zou apart vermeld moeten staan omdat dit erg belangrijk kan zijn.

<u>Bij het voorstellen van de richtlijn in de seminariegroep kreeg Patty de volgende opmerkingen:</u>

- de patiënten worden vaak al doorgestuurd om de dikdruppeltest ergens anders te laten doen
- qua anamnese werd er vaak gemeld dat ze specifieker zouden navragen over drink- en eetgewoontes op reis (water, rauwe groenten, etc.)

- Bij klinisch onderzoek zo volledig mogelijk
- Bij mensen die op reis geweest zijn naar familie in Ebola gebied —> specifiek navragen of ze op een begrafenis zijn geweest (daar vaak overdracht van de ziekte en veel mensen bij elkaar)
- Doorverwijzen zou gebeuren bij een kritieke patiënt, maar ook bij een patiënt waar niks gevonden word en sowieso bij malaria positief.
- Bij het klinisch onderzoek zouden een aantal HAIO's ook het gewicht bepalen, indien een startgewicht bekend is om te zien of de patiënt is afgevallen.

Samengevat in verband met de vraag naar doorverwijzing indien er sprake is van malaria blijkt dat bijna alle artsen zouden overleggen met de tweede lijn. Een aantal artsen zou doorverwijzen afhankelijk van het klinisch beeld. Op basis hiervan en van de aanbevelingen van het Instituut voor Tropische geneeskunde werd de richtlijn aangepast.
Bij de toelichting tot de aanbeveling wordt vermeld dat bij een parasitemie van > 2 % hospitalisatie wordt aanbevolen, dit is ook een vraag van één van de deelnemers.
In bijna alle groepen komt de opmerking dat hemoculturen niet in de huisartsenpraktijk worden afgenomen. Deze aanbeveling wordt weggelaten. De opmerking komt dat indien er aan sepsis wordt gedacht er dan wel wordt doorverwezen naar spoed, dit zit vervat in de aanbeveling in verband met achteruitgang van de algemene toestand.
Omwille van de opmerking in verband met de namen van de virale hemorragische koortsvirussen wordt de tekst ook gewijzigd.
Er zijn ook een aantal vragen in verband met complicaties bij malaria, het is zo dat de klinische tekens bij ernstige malaria beschreven worden in de criteria bij dringende doorverwijzing.
In verband met behandeling bij malaria stellen we voor om te overleggen met de tweede lijn, het initiële opstarten van een behandeling kwam niet in de originele richtlijn voor, hier hebben we dan ook geen aanbevelingen over gedaan.

De volgende wijzigingen werden dus doorgevoerd in de richtlijn:

Dringende doorverwijzing is noodzakelijk:

- **Als de algemene toestand van de patiënt achteruit gaat of bij alarmsymptomen (bloedingen, symptomen die wijzen op aantasting van het centraal zenuwstelsel, ademhalingsmoeilijkheden, lage bloeddruk, lever- of nierinsufficiëntie, ernstige anemie, trombopenie of agranulocytose). (GRADE 1C)**

<u>Toelichting tot de aanbeveling</u>
Aantasting van het centraal zenuwstelsel (bij meningitis of malaria) en ademhalingsmoeilijkheden bij malaria zijn tekens van een slechte prognose. (6)

Basis voor de aanbeveling
De richtlijn van Duodecim werd ongewijzigd gelaten wat de alarmsymptomen betreft. D'Acremont et al raden hospitalisatie aan bij alarmsymptomen en baseren zich daarvoor op de criteria van de WHO. (17) De criteria in het artikel van D'Acremont et al (20) kunnen een leidraad zijn bij beslissing tot hospitalisatie.

- **Indien malaria tot de mogelijkheden behoort en er meer dan drie dagen koorts is of als er sprake is van donkere urine. (GRADE 1C)**

Toelichting tot de aanbeveling
D'Acremont et al hebben een aantal klinische criteria en laboratoriumwaarden gevalideerd als voorwaarde om een patiënt met malaria ambulant te behandelen. Onder andere bij een parasitemie van meer dan 2% wordt hospitalisatie aanbevolen. (20) Het Instituut voor Tropische Geneeskunde beveelt eveneens hospitalisatie aan bij meer dan drie dagen koorts of bij donkere urine bij een patiënt met malaria. (10)
Basis voor de aanbeveling
Aanbevelingen van het Instituut voor Tropische geneeskunde

- **Indien er contact is geweest met lichaamsvloeistoffen van een persoon of dier die/dat mogelijk besmet is met een viraal hemorragisch koortsvirus. (GRADE 1C)**

Toelichting tot de aanbeveling
Voor verdere toelichting zie de aanbevelingen van de hoge gezondheidsraad. (19)

Basis voor de aanbeveling
Gebaseerd op de richtlijn van d'Acremont et al.

2. Formuleren van een praktijkconsensus

In de praktijk waar ik werk is er een open houding naar het toepassen van richtlijnen. Om de twee weken is er medische vergadering waarbij er tijd kan vrijgemaakt worden voor het formuleren van een praktijkconsensus over een bepaald onderwerp, dit gebeurt enkele keren per jaar.
De richtlijn 'Koorts bij een teruggekomen reiziger' werd door mij voorgesteld op de praktijk aan de andere artsen. Er was één arts die al een aantal keer met de aanmeldingsklacht geconfronteerd was geweest, de andere artsen hadden er geen ervaring mee. Het was dus niet mogelijk in mijn praktijk om veel verschillen in aanpak van de klacht te ontdekken. Aangezien onze geadapteerde richtlijn een relatief korte richtlijn is was het wel mogelijk voor mij om de volledige richtlijn voor te stellen aan de hand van een casus uit de praktijk. Hierbij kwam anamnese, klinisch onderzoek, technische onderzoeken en doorverwijzing aan bod. In de praktijk was er vooral de vraag naar meer informatie over de verschillende aandoeningen. Er was ook de vraag naar meer info bij de anamnesevragen, bijvoorbeeld in verband met blootstelling aan infecties. Het leek de artsen ook niet zo praktisch om alle zaken te overlopen tijdens de consultatie zonder hulpmiddel. Bij de technische onderzoeken was er ook de vraag naar de betekenis van de resultaten.

De vraag naar meer uitleg per ziektebeeld kwam in elke groep aan bod, en de vraag naar een flowchart werd ook in de meeste groepen gesteld. Om de richtlijn gemakkelijker toepasbaar te maken in de praktijk werden deze instrumenten ontwikkeld en uitgedeeld in de praktijk. Hierbij werd dan ook rekening gehouden met de vragen van de artsen in de praktijk: via de flowchart worden hulpmiddelen aangereikt (doorverwijzingen naar websites) om de blootstelling aan infecties te kunnen interpreteren en om te zien welke aandoeningen er per land mogelijk zijn, er werd ook een tabel met incubatietijden van verschillende importpathologie bij de flowchart gevoegd en een tabel met aandoeningen per continent. Bij toelichting tot de aanbeveling en in de flowchart werd extra uitleg vermeld in verband met de betekenis van de resultaten van de onderzoeken en de reden om de aanvraag te doen.
Een tabel werd opgesteld met de aandoeningen die voorkomen in de richtlijn met hierbij de incubatietijd, de manier van transmissie, de symptomen en het aanvullend onderzoek dat de aandoening kan opsporen.
Het was nog niet mogelijk om het implementatiemateriaal uit te proberen in de praktijk aangezien de aanmeldingsklacht de laatste maanden niet is voorgekomen.

Discussie

Voor de adaptatie van de richtlijn 'Koorts bij een teruggekomen reiziger' hield Patty zich bezig met de anamnese en het klinisch onderzoek en ik met technische onderzoeken en doorverwijzing. Oorspronkelijk was het idee om een opdeling te maken tussen reizigers uit Azië en Afrika maar dit bleek praktisch niet haalbaar om te kunnen werken volgens het handboek van EBM*Practice*Net.

In de eerste stap van de screeningsfase formuleerden we de klinische vragen volgens het PIPOH-principe. Op die manier kwamen we tot de voor de praktijk relevante doelstelling om het antwoord op die vragen te onderzoeken.

In de originele Duodecim-richtlijn waren er een aantal tabellen bijgevoegd: "Clues from the clinical presentation", "Fevers occuring in the tropics" waarbij een aantal aandoeningen worden ingedeeld naargelang de prevalentie en "Incubation times of some of the fevers possibly acquired by travellers". Het was praktisch niet haalbaar om deze tabellen ook in de matrix te verwerken. Tijdens de peer review bleek dat dit zeer nuttige informatie was, in de implementatiefase werden dan ook tabellen met die informatie aan onze geadapteerde richtlijn toegevoegd.

Het waarderen van de geselecteerde richtlijnen gebeurde door de richtlijnen te evalueren met AGREE II. Daarna werd de inhoud van de aanbevelingen geïnventariseerd. Dit was geen gemakkelijke stap aangezien de gevonden richtlijnen een andere indeling volgden dan de Duodecim-richtlijn. De richtlijn 'Practice Guidelines for Evaluation of Fever in Returning Travelers and Migrants'(6) maakt een indeling volgens 18 stappen, die doorlopen kunnen worden op de website www.fevertravel.ch. De verschillende stappen werden door ons onderverdeeld volgens de vier klinische vragen. In de andere twee richtlijnen werden de aanbevelingen voor een deel uit de tekst en voor een deel uit tabellen verzameld.

Bij het waarderen van de aanbevelingen op courantheid was het de bedoeling na te gaan of de richtlijnen niet gedateerd zijn. De gevonden richtlijnen dateren uit het jaar 2003, 2009 en 2011 en zijn dus niet gebaseerd op het meest recente onderzoek. Door een systematische zoektocht via www.pubmed.com werden recentere studies gevonden.

Bij het waarderen van de aanbevelingen op samenhang was het de bedoeling om de zoekstrategie van de auteurs na te gaan, de interpretatie van de geselecteerde evidentie en de manier waarop die evidentie in aanbevelingen werd omgezet te evalueren. In de richtlijn van D'Acremont et al (6) wordt dit proces beschreven, de auteurs baseren zich op 4 RCT's, 15 prospectieve of case control studies. De andere bronnen waren beschrijvende case series. De uiteindelijke aanbevelingen worden een aantal keer besproken door een expert panel waarna er nog wijzigingen aangebracht worden. De aanbevelingen van Johnston et al (8) zijn voornamelijk op expert opinion gebaseerd. Er zijn echter wel observationele studies, gegevens afkomstig uit nationale rapporteringen en een klein aantal prospectieve studies die

de aanbevelingen onderbouwen. De richtlijn van het CATMAT maakt geen vermelding van de manier waarop de aanbevelingen geformuleerd werden. De beoogde gebruikers van de richtlijn van D'Acremont et al van de richtlijn van het CATMAT is de eerste lijn. De richtlijn van Johnston et al daarentegen is bedoeld voor de tweede lijn. Hierbij wordt rekening mee gehouden bij het toekennen van de sterkte van de aanbeveling.

In de adaptatiefase werd een eerste versie van de richtlijn opgesteld. Bij de technische onderzoeken was het van praktisch belang voor de gebruikers duidelijk te maken welke obligaat zijn en welke te overwegen. In de richtlijn van D'Acremont et al is enkel de malariatest en het perifeer bloedonderzoek obligaat, de rest wordt overgelaten aan de beoordeling van de arts. De richtlijn van het CATMAT doet een uitgebreider onderzoek bij elke patiënt (perifeer bloedonderzoek, leverenzymen, elektrolieten, creatinine, malaria testen, hemoculturen en urineonderzoek). De andere testen worden overwogen op basis van anamnese en epidemiologie (faecescultuur, Rx thorax, dengue testen, andere serologische testen). Op basis de beschikbare evidentie en van het afwegen van de voor- en nadelen van de technische onderzoek worden in de geadapteerde richtlijn malariatesten, perifeer bloedonderzoek, CRP, levertesten, elektrolieten en creatinine obligate testen, de rest van de onderzoeken is te overwegen op basis van anamnese, klinisch onderzoek en epidemiologie. De aanbeveling rond hemoculturen wordt na de peer review weggelaten aangezien dit praktisch niet haalbaar lijkt in de huisartsenpraktijk.

Tijdens de peer review wordt een quiz afgenomen bij de deelnemers om de kennis na te gaan rond het onderwerp. Het lijkt opvallend dat de kennis bij huisartsen in opleiding minder goed is dan bij ervaren artsen, en dan specifiek rond welke aandoening potentieel levensbedreigend is, 'visiters of friend and relatives' als risicogroep voor malaria en de afname van een EDTA-buis voor het testen van malaria.

Peer review waarbij aan de deelnemers wordt gevraagd om hun opmerkingen en feedback te noteren lijkt een goede manier om deze informatie te verzamelen aangezien er zo van alle deelnemers feedback verkregen wordt, die kan dan onderling worden vergeleken achteraf. De vraag naar implementatiemateriaal kwam hierbij duidelijk naar voor, daarom werd er dan ook een flowchart en tabellen met info bij de richtlijn gevoegd zodat die gemakkelijker in de praktijk kan worden toegepast.

Besluit

‘Koorts bij een teruggekomen reiziger’ is een aanmeldingsklacht die niet zo vaak voorkomt in de huisartsenpraktijk, waarbij een besmetting met M. falciparum, een potentieel levensbedreigende aandoening, in de differentiaal diagnose voorkomt. Het is dan ook de bedoeling van deze richtlijn om huisartsen hiervan bewust te maken. Het doel van de geadapteerde richtlijn is om huisartsen te informeren over deze uitdagende klacht en uiteindelijk om de kwaliteit van de zorg voor de patiënt beter te maken.

Het was een boeiend proces om via de handleiding van EBM*Practice*Net op een systematische wijze een richtlijn te adapteren, hierbij kreeg ik meer inzicht in de manier waarop richtlijnen, waarvan ik dagelijks in de praktijk gebruik maak, ontwikkeld worden. Aan de hand van peer review bij de beoogde gebruikers werd uiteindelijk een bruikbare richtlijn opgesteld. Om de toepassing ervan in de praktijk te vergemakkelijken werden een flowchart en tabellen met aanvullende informatie opgesteld.

Referenties

1. Delvaux N, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M. Adaptatie Duodecim Richtlijnen - Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. 2013.

2. Collaboration TA. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. 2009.

3. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42.

4. Harvey K, Esposito DH, Han P, Kozarsky P, Freedman DO, Plier DA, et al. Surveillance for travel-related disease--GeoSentinel Surveillance System, United States, 1997-2011. MMWR Surveill Summ. 2013;62:1-23.

5. Seuntjens L. Richtlijnen toepassen in de praktijk. In: Dokteren met kwaliteit. Antwerpen: Standaard Uitgeverij; 2008.

6. D'Acremont V, Ambresin AE, Burnand B, Genton B, Travel clinic MOC. Practice guidelines for evaluation of Fever in returning travelers and migrants. J Travel Med. 2003;10 Suppl 2:S25-52.

7. CATMAT. Fever in the Returning International Traveller: Initial Assessment Guidelines. Canada Commuicable Disease Report. 2011;37(July).

8. Johnston V, Stockley JM, Dockrell D, Warrell D, Bailey R, Pasvol G, et al. Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: recommendations for investigation and initial management. J Infect. 2009;59(1):1-18.

9. Praktische aanbevelingen ter attentie van gezondheidswerkers en gezondheidsautoriteiten betreffende de identificatie en het beheer van vermoede of bevestigde dragers van zeer besmettelijke virussen (van het Ebola- of Marburg-type) in het kader van een uitbraak in West-Afrika. PUBLICATION OF THE SUPERIOR HEALTH COUNCIL No. 9188, 2014. Report No.

10. Malariabehandeling in geval van nood. Instituut voor Tropische Geneeskunde; 2015.

11. Marx A, Pewsner D, Egger M, Nuesch R, Bucher HC, Genton B, et al. Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas. Ann Intern Med. 2005;142(10):836-46.

12. Taylor SM, Molyneux ME, Simel DL, Meshnick SR, Juliano JJ. Does this patient have malaria? JAMA. 2010;304(18):2048-56.

13. Philip KE, Baddeley R, Jenkins M, Bovill B. Fever in the returning traveller: the importance of sensitivity. BMJ Case Rep. 2015;2015.

14. Checkley AM, Chiodini PL, Dockrell DH, Bates I, Thwaites GE, Booth HL, et al. Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management. J Infect. 2010;60(1):1-20.

15. Gadient Hotz S, Muller DJ, Chaney M, Blum J. No fever, no malaria ? A diagnostic challenge in an immunocompromised patient. Travel Med Infect Dis. 2015;13(6):511-2.

16. Charlier C, Consigny PH. [The pregnant traveller]. Presse Med. 2015;44(6 Pt 1):667-74.

17. Severe malaria. Trop Med Int Health. 2014;19 Suppl 1:7-131.

18. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva2009.

19. Practical recommendations to the attention of healthcare professionals and health authorities regarding the identification of and care delivered to suspected or confirmed carriers of highly contagious viruses (of the Ebola or Marburg type) in the context of an epidemic outbreak in West Africa. PUBLICATION OF THE SUPERIOR HEALTH COUNCIL, 4 July 2014. Report No.: 9188.

20. D'Acremont V, Landry P, Mueller I, Pecoud A, Genton B. Clinical and laboratory predictors of imported malaria in an outpatient setting: an aid to medical decision making in returning travelers with fever. Am J Trop Med Hyg. 2002;66(5):481-6.

21. Bottieau E, Clerinx J, Colebunders R, Van Gompel A. Fever after a stay in the tropics. Part 1: Diagnostic approach. Acta Clin Belg. 2002;57(6):295-300.

22. Mali S, Steele S, Slutsker L, Arguin PM, Centers for Disease C, Prevention. Malaria surveillance - United States, 2008. MMWR Surveill Summ. 2010;59(7):1-15.

23. Siikamaki HM, Kivela PS, Sipila PN, Kettunen A, Kainulainen MK, Ollgren JP, et al. Fever in travelers returning from malaria-endemic areas: don't look for malaria only. J Travel Med. 2011;18(4):239-44.

24. Coco A. The cost-effectiveness of expanded testing for primary HIV infection. Ann Fam Med. 2005;3(5):391-9.

Gebruikte afkortingen

BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
EBM	Evidence based medicine
GIN	Guidelines International Network
Haio	Huisarts in opleiding
HGR	Hoge Gezondheidsraad
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
KV	Klinische vraag
NHS	National Health Service
PICO	Patient – Intervention – Comparison – Outcome
RCT	Randomised Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeit

Bijlage 1: Stap 4.2 en 4.3 (courantheid) – Duodecim Richtlijn

	Titel van de geselecteerde guideline: titel Duodecim-richtlijn: Fever in a returning traveller			
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	**Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op courantheid**		
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie – deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT,...) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?
KV3	Peripheral blood thin smear and thick smear to detect malaria. At least one blood smear should be examined immediately in the nearest laboratory. Both samples (2–3 slides each) are sent for examination to a specialized parasitological laboratory. If the first sample is negative, a new sample is taken after 4 to 6 hours and also during a temperature spike. At least 3 or 4 negative samples are required before malaria may be excluded.	4 artikel Siikamäki et al (J Travel M): epidemiologisch onderzoek met aanbeveling om bloeduitstrijkje voor malaria af te nemen.	Marx et al: Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas 2005 Does this patient have malaria? Dare 2010	COCHRANE: fever AND travel > geen relevante artikels Trip database: P: returned traveller > één RCT gevonden Trip database: P: traveller with fever > één relevante RCT
KV3	Blood culture x 2	4 artikel Siikamäki et al (J Travel M): epidemiologisch onderzoek met aanbeveling om hemoculturen af te nemen. 3 D'Acremont et al: aanbeveling om hemoculturen af te nemen	geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND blood culture: 21 hits, geen relevante resultaten Trip database: P: traveller with fever, I: blood culture > 12 syst reviews, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: blood culture > geen relevante resultaten
KV3	Haemoglobin, leucocytes, differential count, thrombocytes, and serum CRP	3 D'Acremont et al (=onze geselecteerde RL1): aanbeveling om aantal leukocyten en eosinofielen te bepalen en te verwijzen bij hemoconcentratie	geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND serology: 9 hits, geen relevante resultaten TRIP database: P: traveller with fever I: serologic test: 5 RCT's, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: serologic test > geen relevante resultaten
KV3	Aspartate and alanine aminotransferases, alkaline phosphatase and bilirubin in plasma	4 artikel Siikamäki et al (J Travel M): The current diagnostic guideline and practice in HUCH is to routinely obtain malaria smear, hemoglobin, white blood cell (WBC), platelet count, P-CRP, creatinine, sodium, potassium, liver enzymes, two blood cultures, urine sample, and chest X-ray from patients with unexplained fever returning from a malaria-endemic area.	geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND serology: 9 hits, geen relevante resultaten TRIP database: P: traveller with fever I: serologic test: 5 RCT's, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: serologic test > geen relevante resultaten
KV3	Plasma potassium, sodium and creatinine	4 artikel Siikamäki et al (J Travel M): The current diagnostic guideline and practice in HUCH is to routinely obtain malaria smear, hemoglobin, white blood cell (WBC), platelet count, P-CRP, creatinine, sodium, potassium, liver enzymes, two blood cultures, urine sample, and chest X-ray from patients with unexplained fever returning from a malaria-endemic area.	geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND serology: 9 hits, geen relevante resultaten TRIP database: P: traveller with fever I: serologic test: 5 RCT's, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: serologic test > geen relevante resultaten

Bijlage 1: Stap 4.2 en 4.3 (courantheid) – Duodecim Richtlijn (vervolg)

KV3	Urine test	4 artikel Siikamäki et al (J Travel M): The current diagnostic guideline and practice in HUCH is to routinely obtain malaria smear, hemoglobin, white blood cell (WBC), platelet count, P-CRP, creatinine, sodium, potassium, liver enzymes, two blood cultures, urine sample, and chest X-ray from patients with unexplained fever returning from a malaria-endemic area.	geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND urine: 11 hits, geen relevante resultaten Op TRIP: P: traveller with fever I: urine analysis > 7 RCT's, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: urine test > geen relevante resultaten
KV3	Faecal bacterial cultures	D'Acremont et al: aanbeveling om faecescultuur af te nemen	geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND faeces: 7 hits, geen relevante resultaten Op TRIP database: P: traveller with fever I: faeces culture > 2 RCT's, geen relevante resultaten
KV3	Chest x-ray	D'Acremont et al: According to Ellis, a dry cough in a traveller should lead to a chest x-ray	geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND chest radiograph: 9 hits, geen relevante resultaten Op TRIP database: P: traveller with fever I: chest radiograph > 6 RCT's, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: chest radiograph > geen relevante resultaten
KV4	Immediate hospital referral is necessary if the general condition of the patient is deteriorated or if the clinical examination reveals alarming findings, such as symptoms of bleeding, symptoms from the central nervous system, difficulty breathing, low blood pressure, hepatic or renal insufficiency, severe anaemia, thrombopenia or agranulocytosis, or if malaria is possible according to the history.	D'Acremont et al: immediate hospitalization in case of hemorrhagic signs, neurologic impairment, respiratory distress, jaundice (negative tests for hepatitis viruses), hemoconcentration, hypoproteinemie, peritoneal irritation D'Acremont et al: positive test for malaria: decide whether hospitalization is required, following the national or local policy	geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND referral: 32 hits, geen relevante resultaten Op TRIP database: P: traveller with fever I: referral: 10 RCT's, geen relevante resultaten Op Pubmed: P: fever, travel, I: referral > geen relevante resultaten

Bijlage 2: Stap 4.2 en 4.3 (courantheid) – Richtlijn 1 (D'Acremont et al)

	Titel van de geselecteerde guideline: titel richtlijn 1: Practice Guidelines for Evaluation of Fever in Returning Travelers and Migrants					
	Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn: huisartsen, specialisten interne geneeskunde, spoedartsen, infectiologen en beginners in reisgeneeskunde					
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling			Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op courantheid		
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline	Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT,…) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?
KV3	Eosinophils greater than 500/mm3	grade C	level 4	130 El Haouri et al, Filariose cutanée à Loa Loa. Ann Dermatol Venerol 2001 131 Okhuysen PC. Onochociasis in an expatriate living in Cameroon. J Travel Med 1997	Checkley et al: Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics 2010	COCHRANE: travel AND fever AND eosinophila > geen relevante resultaten Pubmed: fever AND travel: 1 relevant resultaat
KV3	Malaria-endemic area. Any febrile traveler coming back from an endemic area (if the time ES is at least 6 days) should undergo all available tests for malaria (at least a thin smear; an additional thick smear is very useful to increase sensitivity, and a rapid antigen test to speed up availability of the result)	grade A	level 2b	3 Humar et al: Evaluating fever in travellers returning from tropical countries (1996) (review met aanbeveling om eerst malaria uit te sluiten) 4 D'Acremont et al: clinical labarotory predictors of imported malaria: an aid to decision making in returning travelers with fever > prospectieve studie (2002) 20 WHO: severe falciparum malaria (2000) > clinical management of severe malaria	Marx et al: Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas 2005 Taylor et al: Does this patient have malaria? Dare 2010 Philip et al: Fever in the returning traveller: the importance of sensitivity 2015	COCHRANE: fever AND travel > geen relevante reviews Trip database: P: returned traveller > één RCT gevonden Trip database: P: traveller with fever > één relevante RCT. Pubmed: fever AND travel AND malaria
KV4	Any danger sign	grade B	level 2b	15 WHO, communible diseases cluster, severe falciparum malaria 2000	*WHO, severe malaria 2014*	*website who: severe malaria COCHRANE: fever AND travel AND referral > geen relevante resultaten*
KV4	Any bleeding sign, including petechiae	grade D	level 5	Bignardi GE. The new viral haemorrhagic fever infection control guidelines. J Hosp Infect 1998; 39: 169–172. (PubMed) 9699135 ter Meulen J. Response to haemorrhagic fevers in Europe. Lancet 2000; 356 (Suppl): S64. (PubMed) 11191524 Colville et al, Fever from the tropics, BMJ 198 --> niet meer up to date	hoge gezondheidsraad: zoekterm: ebola > Praktische aanbevelingen ter attentie van gezondheidswerkers en gezondheidsautoriteiten betreffende de identificatie en het beheer van vermoede of bevestigde dragers van zeer besmettelijke virussen (van het Ebola- of Marburg-type) in het kader van een uitbraak in West-Afrika, 2014	Geen
KV4	contact with body fluids of a person or animal potentially infected with Crimean-Congo, Ebola, Marburg or Lassa fever virus.	grade D	level 5	reference 19: Formenty P, H atz C , Le Guenno B, et al. Human infection due to Ebola virus,subtype Cote d'Ivoire:clinical and biologic presentation. J Infect Dis 1999; 179(Suppl):S48–S53. Deze referentie beschrijft een case report van een biologie studente in 1994 die een Ebola infectie opliep na het bijwonen van een obductie van een wilde Chimpansee.	hoge gezondheidsraad: zoekterm: ebola > Praktische aanbevelingen ter attentie van gezondheidswerkers en gezondheidsautoriteiten betreffende de identificatie en het beheer van vermoede of bevestigde dragers van zeer besmettelijke virussen (van het Ebola- of Marburg-type) in het kader van een uitbraak in West-Afrika, 2014	P: traveler with fever, I: history, O: diagnosis

Bijlage 3: Stap 4.2 en 4.3 (courantheid) – Richtlijn 2 (CATMAT)

KV3	Blood cultures x 2 (S. Enterica serovar Typhi or Paratyphi; meningococcus; common agents of bacteremia)	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND blood culture: 21 hits, geen relevante resultaten Trip database: P: traveller with fever, I: blood culture > 12 syst reviews, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: blood culture > geen relevante resultaten
KV3	Urinalysis (with or without urine culture)	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND urine: 11 hits, geen relevante resultaten Op TRIP: P: traveller with fever I: urine analysis > 7 RCT's, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: urine test > geen relevante resultaten
KV3	Consider the following supplementary tests based on history and epidemiology: stool culture for enteropathogens x 1 (salmonella, shigella, campylobacter, yersinia, E.coli)	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND faeces: 7 hits, geen relevante resultaten Op TRIP database: P: traveller with fever I: faeces culture > 2 RCT's, geen relevante resultaten
KV3	chest x-ray	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND chest radiograph: 9 hits, geen relevante resultaten Op TRIP database: P: traveller with fever I: chest radiograph > 6 RCT's, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: chest radiograph > geen relevante resultaten
KV3	stool for ova and parasites (cryptosporidium, entamoeba histolytica, giardia)	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND faeces: 7 hits, geen relevante resultaten Op TRIP database: P: traveller with fever I: faeces culture > 2 RCT's, geen relevante resultaten
KV3	Dengue serology if probable incubation period < 2 weeks AND traveller to South Asia, Southeast Asia or Latin America	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	WHO Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control 2009	*website who: dengue > update gevonden*
KV3	Acute serology tube to be saved in lab and paired with convalescent sera if no diagnosis in 10-14 days	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND serology: 9 hits, geen relevante resultaten TRIP database: P: traveller with fever I: serologic test: 5 RCT's, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: serologic test > geen relevante resultaten
KV4	Consider referral to a person with expertise in tropical medicine or infectious diseases (as available) if primary laboratory investigations yield no definitive diagnosis and patient is not improving, or patient is at risk of complications (eg, pregnant women, children, underlying co-morbidities, immunocompromised, etc)	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Gadient et al, No fever, no malaria? A diagnostic challenge in an immunocompromised patient. Travel Med Infect Dis, 2015 Charlier and Consigny, The pregnant traveller, 2015, Presse Med	COCHRANE: fever AND travel AND referral: 32 hits, geen relevante resultaten Op TRIP database: P: traveller with fever I: referral: 10 RCT's, geen relevante resultaten Op Pubmed: fever AND travel: 2 relevante resultaten

Bijlage 4: Stap 4.2 en 4.3 (courantheid) – Richtlijn 3 (Johnston et al)

	Titel van de geselecteerde guideline: titel richtlijn 3: Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: recommendations for investigation			
	Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn: hospital physicians			
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op courantheid		
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT,…) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?
KV3	marlaria film and dipstick antigen test (RDT)	7, 19, 20, 21: epidemiologische studies (malaria is the most important potentially fatal cause of febril illness in travellers returning to Europe from the tropics, especially sub-Saharan Africa) 12, 14, 26: risicogroepen voor malaria	Marx et al: Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas 2005 Does this patient have malaria? Dare 2010	COCHRANE: fever AND travel > geen relevante reviews Trip database: P: returned traveller > één RCT gevonden Trip database: P: traveller with fever > één relevante RCT
KV3	FBC	Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management (laatste update in 2010)	Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management (laatste update in 2010, onze geselecteerde richtlijn is in 2009 geschreven)	COCHRANE: fever AND travel AND serology: 9 hits, geen relevante resultaten TRIP database: P: traveller with fever I: serologic test: 5 RCT's, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: serologic test > geen relevante
KV3	blood cultures	ref 30-33: artikels over de diagnose van typhoid fever (1975, 1985, 1986, 2006)	Geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND blood culture: 21 hits, geen relevante resultaten Trip database: P: traveller with fever, I: blood culture > 12 syst reviews, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: blood culture > geen relevante resultaten
KV3	U&E	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND serology: 9 hits, geen relevante resultaten TRIP database: P: traveller with fever I: serologic test: 5 RCT's, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: serologic test > geen relevante resultaten
KV3	LFTs	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND serology: 9 hits, geen relevante resultaten TRIP database: P: traveller with fever I: serologic test: 5 RCT's, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: serologic test > geen relevante resultaten
KV3	serum save	91 UK national guidelines for HIV testing, British HIV Association, 2008 84 Casanova et al, Brucellacapt vs. classical tests in the serological diagnosis and management of human brucellosis, 2009 85 Fournier et al, Diagnosis of Q fever, 1998	geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel > geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I serologic test > geen relevante resultaten
KV3	EDTA sample for PCR	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: travel AND fever AND PCR AND diagnosis > geen relevante resultaten Pubmed: fever AND travel AND PCR > geen relevante resultaten
KV3	urinalysis	65 Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults, 2008 66 Leptospirosis in the United States 1965 (artikels niet online beschikbaar, in abstract geen vermelding van urineonderzoek)	Geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND urine: 11 hits, geen relevante resultaten Op TRIP: P: traveller with fever I: urine analysis > 7 RCT's, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: urine test > geen relevante resultaten
KV3	CXR	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen bijkomende evidence gevonden	COCHRANE: fever AND travel AND chest radiograph: 9 hits, geen relevante resultaten Op TRIP database: P: traveller with fever I: chest radiograph > 6 RCT's, geen relevante resultaten Pubmed: P: travel, fever I: chest radiograph > geen relevante resultaten
KV3	liver U/S	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen bijkomende evidence gevonden	cochrane: amoebic liver abscess > geen relevante resultaten Pubmed: fever AND travel AND liver ultrasound >geen relevante resultaten
KV4	niet gevonden	*nvt*	*nvt*	*nvt*

Bijlage 5: Stap 4.4 (samenhang) – Duodecim Richtlijn

	Titel van de geselecteerde guideline: titel Duodecim-richtlijn: Fever in a returning traveller				
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	**Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op courantheid**	**Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op samenhang**		
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie – deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?
KV3	Peripheral blood thin smear and thick smear to detect malaria. At least one blood smear should be examined immediately in the nearest laboratory. Both samples (2–3 slides each) are sent for examination to a specialized parasitological laboratory. If the first sample is negative, a new sample is taken after 4 to 6 hours and also during a temperature spike. At least 3 or 4 negative samples are required before malaria may be excluded.	4 artikel Siikamäki et al (J Travel M): epidemiologisch onderzoek met aanbeveling om bloeduitstrijkje voor malaria af te nemen.	Voor een deel wel, maar er wordt enkel naar een epidemiologische studie gerefereerd en niet naar studies die de verschillende testen vergelijken. Het is ook niet duidelijk of de zoekstrategie systematisch is gebeurd, de auteurs maken hier geen melding van.	Ja, maar de evidence is onvolledig.	Ja, maar de evidence is onvolledig.
KV3	Blood culture × 2	4 artikel Siikamäki et al (J Travel M): epidemiologisch onderzoek met aanbeveling om hemoculturen af te nemen. 3 D'Acremont et al: aanbeveling om hemoculturen af te nemen	Het is niet duidelijk of het om een systematische zoektocht gaat, de auteurs maken hier geen melding van.	Ja	Ja
KV3	Haemoglobin, leucocytes, differential count, thrombocytes, and serum CRP	3 D'Acremont et al (=onze geselecteerde RL1): aanbeveling om aantal leukocyten en eosinofielen te bepalen en te verwijzen bij hemoconcentratie	De auteurs baseren zich op een andere richtlijn (zie RL 1 voor verdere uitwerking)	Ja	Ja
KV3	Aspartate and alanine aminotransferases, alkaline phosphatase and bilirubin in plasma	4 artikel Siikamäki et al (J Travel M): The current diagnostic guideline and practice in HUCH is to routinely obtain malaria smear, hemoglobin, white blood cell (WBC), platelet count, P-CRP, creatinine, sodium, potassium, liver enzymes, two blood cultures, urine sample, and chest X-ray from patients with unexplained fever returning from a malaria-endemic area.	De auteurs baseren zich op de huidige praktijk om de aanbeveling te doen, er bestaat geen evidence voor.	Ja	Nee, het zou moeten gaan om een zwakke aanbeveling
KV3	Plasma potassium, sodium and creatinine	4 artikel Siikamäki et al (J Travel M): The current diagnostic guideline and practice in HUCH is to routinely obtain malaria smear, hemoglobin, white blood cell (WBC), platelet count, P-CRP, creatinine, sodium, potassium, liver enzymes, two blood cultures, urine sample, and chest X-ray from patients with unexplained fever returning from a malaria-endemic area.	De auteurs baseren zich op de huidige praktijk om de aanbeveling te doen, er bestaat geen evidence voor.	Ja	Nee, het zou moeten gaan om een zwakke aanbeveling

Bijlage 5: Stap 4.4 (samenhang) – Duodecim Richtlijn (vervolg)

KV3	Urine test	4 artikel Siikamäki et al (J Travel M): The current diagnostic guideline and practice in HUCH is to routinely obtain malaria smear, hemoglobin, white blood cell (WBC), platelet count, P-CRP, creatinine, sodium, potassium, liver enzymes, two blood cultures, urine sample, and chest X-ray from patients with unexplained fever returning from a malaria-endemic area.	De auteurs baseren zich op de huidige praktijk om de aanbeveling te doen, er bestaat geen evidence voor.	Ja	Nee, het zou moeten gaan om een zwakke aanbeveling
KV3	Faecal bacterial cultures	D'Acremont et al: aanbeveling om faecescultuur af te nemen	De auteurs baseren zich op een andere richtlijn (zie RL 1 voor verdere uitwerking)	Ja	Ja
KV3	Chest x-ray	D'Acremont et al: According to Ellis, a dry cough in a traveller should lead to a chest x-ray	De auteurs baseren zich op de huidige praktijk om de aanbeveling te doen, er bestaat geen evidence voor.	Ja	Nee, het zou moeten gaan om een zwakke aanbeveling
KV4	Immediate hospital referral is necessary if the general condition of the patient is deteriorated or if the clinical examination reveals alarming findings, such as symptoms of bleeding, symptoms from the central nervous system, difficulty breathing, low blood pressure, hepatic or renal insufficiency, severe anaemia, thrombopenia or agranulocytosis, or if malaria is possible according to the history.	D'Acremont et al: immediate hospitalization in case of hemorrhagic signs, neurologic impairment, respiratory distress, jaundice (negative tests for hepatitis viruses), hemoconcentration, hypoproteinemie, peritoneal irritation D'Acremont et al: positive test for malaria: decide whether hospitalization is required, following the national or local policy	De auteurs baseren zich op een andere richtlijn (zie RL 1 voor verdere uitwerking)	Ja	Ja

Bijlage 6: Stap 4.4 (samenhang) – Richtlijn 1 (D'Acremont et al)

	Titel van de geselecteerde guideline: titel richtlijn 1: Practice Guidelines for Evaluation of Fever in Returning Travelers and Migrants				
	Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn: huisartsen, specialisten interne geneeskunde, spoedartsen, infectiologen en beginners in reisgeneeskunde				
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op courantheid	Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op samenhang		
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?
KV3	Eosinophils greater than 500/mm3	130 El Haouri et al, Filariose cutanée à Loa Loa. Ann Dermatol Venerol 2001 131 Okhuysen PC. Onochoceriasis in an expatriate living in Cameroon. J Travel Med 1997	gedeeltelijk: het artikel over Loa Loa beschrijft de klinische presentatie, het artikel over onocerciasis beschrijft dat deze aandoening niet geassocieerd is met koorts, deze aandoening wordt dus uitgesloten uit deze stap	Ja	Ja
KV3	Malaria-endemic area. Any febrile traveler coming back from an endemic area (if the time ES is at least 6 days) should undergo all available tests for malaria (at least a thin smear; an additional thick smear is very useful to increase sensitivity, and a rapid antigen test to speed up availability of the result)	3 Humar et al: Evaluating fever in travellers returning from tropical countries (1996) (review met aanbeveling om eerst malaria uit te sluiten) 4 D'Acremont et al: clinical labarotory predictors of imported malaria: an aid to decision making in returning travelers with fever > prospectieve studie (2002) 20 WHO: severe falciparum malaria (2000) > clinical management of severe malaria	nee: één van de referenties is een aanbeveling, één is een hulp bij beslissen over al dan niet behandelen als er geen labo-onderzoek beschikbaar is, de andere gaan over de behandeling van malaria	Ja, op basis van de review van Humar et al	Ja
KV4	Any danger sign	15 WHO, communible diseases cluster, severe falciparum malaria 2000	enkel bron ivm malaria	bron gaat enkel over malaria	bron gaat enkel over malaria
KV4	Any bleeding sign, including petechiae	Bignardi GE. The new viral haemorrhagic fever infection control guidelines. J Hosp Infect 1998; 39: 169–172. (PubMed) 9699135 ter Meulen J. Response to haemorrhagic fevers in Europe. Lancet 2000; 356 (Suppl): S64. (PubMed) 11191524 Colville et al, Fever from the tropics, BMJ 198 --> niet meer up to date	Ja	Gedeeltelijk, de evidentie is niet letterlijk samengevat, maar geïnterpreteerd door de auteurs.	Ja
KV4	contact with body fluids of a person or animal potentially infected with Crimean-Congo, Ebola, Marburg or Lassa fever virus.	reference 19: Formenty P, H atz C , Le Guenno B, et al. Human infection due to Ebola virus,subtype Cote d'Ivoire:clinical and biologic presentation. J Infect Dis 1999; 179(Suppl):S48–S53. Deze referentie beschrijft een case report van een biologie studente in 1994 die een Ebola infectie opliep na het bijwonen van een obductie van een wilde Chimpansee.	Ja	Ja	Ja

Bijlage 7: Stap 4.4 (samenhang) – Richtlijn 2 (CATMAT)

	Titel van de geselecteerde guideline: titel richtlijn 2: Fever in the Returning International Traveller Initial Assessment Guidelines				
	Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn: front-line clinicians, including those working in the emergency room, walk-in clinics, and primary care practices				
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	**Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op**	**Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op samenhang**		
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?
KV3	Returned travellers with fever should undergo at least the following investigations: The febrile traveller to a malaria endemic area should be considered to have malaria until proven otherwise.	Committee to Advice on Tropical Medicine and Travel. Canadian Recommendations for the prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers CCDR 2009 (malaria endemic areas)	de auteurs maken geen melding van hun gebruikte zoekstrategie > onduidelijk of het om een systematische zoektocht ging	aanbeveling wordt gedaan op basis van een andere richtlijn	aanbeveling wordt gedaan op basis van een andere richtlijn
KV3	Complete blood count with differential; liver enzymes; electrolytes; creatinine	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	de auteurs maken geen melding van hun gebruikte zoekstrategie > onduidelijk of het om een systematische zoektocht ging	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling
KV3	Malaria smears with or without antigen detection dipstick at least 3 times over 24-48 hours	ref 1 CATMAT. Canadian Recommendations for the prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers. CCDR 2009	de auteurs maken geen melding van hun gebruikte zoekstrategie > onduidelijk of het om een systematische zoektocht ging	aanbeveling wordt gedaan op basis van een andere richtlijn	aanbeveling wordt gedaan op basis van een andere richtlijn
KV3	Blood cultures x 2 (S. Enterica serovar Typhi or Paratyphi; meningococcus; common agents of bacteremia)	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	de auteurs maken geen melding van hun gebruikte zoekstrategie > onduidelijk of het om een systematische zoektocht ging	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling
KV3	Urinalysis (with or without urine culture)	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	de auteurs maken geen melding van hun gebruikte zoekstrategie > onduidelijk of het om een systematische zoektocht ging	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling
KV3	Consider the following supplementary tests based on history and epidemiology: stool culture for enteropathogens x 1 (salmonella, shigella, campylobacter, yersinia, E.coli)	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	de auteurs maken geen melding van hun gebruikte zoekstrategie > onduidelijk of het om een systematische zoektocht ging	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling
KV3	chest x-ray	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	de auteurs maken geen melding van hun gebruikte zoekstrategie > onduidelijk of het om een systematische zoektocht ging	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling
KV3	stool for ova and parasites (cryptosporidium, entamoeba histolytica, giardia)	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	de auteurs maken geen melding van hun gebruikte zoekstrategie > onduidelijk of het om een systematische zoektocht ging	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling
KV3	Dengue serology if probable incubation period < 2 weeks AND traveller to South Asia, Southeast Asia or Latin America	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	de auteurs maken geen melding van hun gebruikte zoekstrategie > onduidelijk of het om een systematische zoektocht ging	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling
KV3	Acute serology tube to be saved in lab and paired with convalescent sera if no diagnosis in 10-14 days	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	de auteurs maken geen melding van hun gebruikte zoekstrategie > onduidelijk of het om een systematische zoektocht ging	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling
KV4	Consider referral to a person with expertise in tropical medicine or infectious diseases (as available) if primary laboratory investigations yield no definitive diagnosis and patient is not improving, or patient is at risk of complications (eg, pregnant women, children, underlying co-morbidities, immunocompromised, etc)	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	de auteurs maken geen melding van hun gebruikte zoekstrategie > onduidelijk of het om een systematische zoektocht ging	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling	geen evidence vermeld bij deze aanbeveling

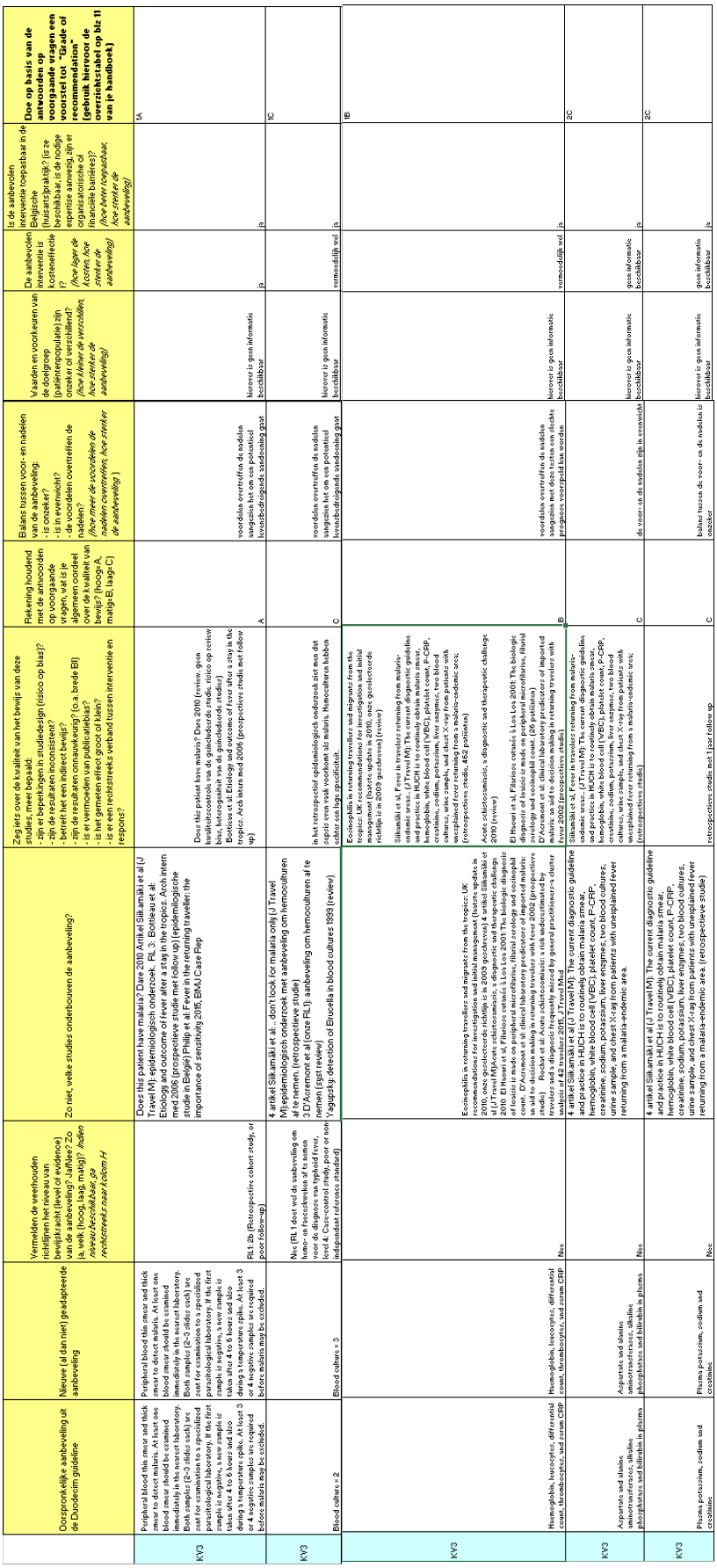
Bijlage 8: Stap 4.4 (samenhang) – Richtlijn 3 (Johnston et al)

	Titel van de geselecteerde guideline: titel richtlijn 3: Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: recommendations for investigation and initial management					
	Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn: hospital physicians					
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	**Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op courantheid**		**Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op samenhang**		
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Bijkomende opmerkingen?	Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?
KV3	marlaria film and dipstick antigen test (RDT)	7, 19, 20, 21: epidemiologische studies (malaria is the most important potentially fatal cause of febril illness in travellers returning to Europe from the tropics, especially sub-Saharan Africa) 12, 14, 26: risicogroepen voor malaria	aanbeveling enkel op basis van epidemiologische studies, geen evidence die de verschillende testen met elkaar vergelijkt.	onduidelijk: volgens de auteurs van het artikel zijn de aanbevelingen gebaseerd op evidence als die er is en op consensus als er geen evidence beschikbaar is	Ja	Ja
KV3	FBC	Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management (laatste update in 2010)	Geen opmerkingen	Ja, alhoewel er weinig evidence beschikbaar is	Ja	Ja
KV3	blood cultures	ref 30-33: artikels over de diagnose van typhoid fever (1975, 1985, 1986, 2006)	Geen opmerkingen	Ja, alhoewel er weinig evidence beschikbaar is	Ja	ja
KV3	U&E	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen opmerkingen	geen referenties bij deze aanbeveling dus onduidelijk waar de auteurs zich op baseren	onduidelijk	ja
KV3	LFTs	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen opmerkingen	geen referenties bij deze aanbeveling dus onduidelijk waar de auteurs zich op baseren	onduidelijk	ja
KV3	serum save	91 UK national guidelines for HIV testing, British HIV Association, 2008 84 Casanova et al, Brucellacapt vs. classical tests in the serological diagnosis and management of human brucellosis, 2009 85 Fournier et al, Diagnosis of Q fever, 1998	Geen opmerkingen	Ja, alhoewel er weinig evidence beschikbaar is	ja	ja
KV3	EDTA sample for PCR	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen opmerkingen	geen referenties bij deze aanbeveling dus onduidelijk waar de auteurs zich op baseren	onduidelijk	ja
KV3	urinalysis	65 Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults, 2008 66 Leptospirosis in the United States 1965 (artikels niet online beschikbaar, in abstract geen vermelding van urineonderzoek)	Geen opmerkingen	Ja, alhoewel er weinig evidence beschikbaar is	ja	ja
KV3	CXR	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen opmerkingen	geen referenties bij deze aanbeveling dus onduidelijk waar de auteurs zich op baseren	onduidelijk	ja
KV3	liver U/S	Niet gevonden (geen referenties in de richtlijn bij deze aanbeveling)	Geen opmerkingen	geen referenties bij deze aanbeveling dus onduidelijk waar de auteurs zich op baseren	onduidelijk	ja
KV4	niet gevonden	*nvt*	*nvt*	*nvt*	*nvt*	*nvt*

Bijlage 9: Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adapatatie

	BESLUIT					
	Aanbeveling uit de Duodecim guideline	Aanbeveling adapteren ? ja / neen	RichtlijnEBM-informatie geselecteerd voor adaptatieproces [Vermeld hier de bronnenreferenties waarmee je rekening hebt gehouden bij je besluit om al dan niet te adapteren.]	Commentaar - toelichting bij gemaakte keuzes	Geadapteerde aanbeveling	GRADE
KV3	Peripheral blood thin smear and thick smear to detect malaria. At least one blood smear should be examined immediately in the nearest laboratory. Both samples (2–3 slides each) are sent for examination to a specialized parasitological laboratory. If the first sample is negative, a new sample is taken after 4 to 6 hours and also during a temperature spike. At least 3 or 4 negative samples are required before malaria may be excluded.	Nee		Duidelijke aanbeveling, dezelfde info wordt vermeld in alle andere richtlijnen.	Peripheral blood thin smear and thick smear to detect malaria. At least one blood smear should be examined immediately in the nearest laboratory. Both samples (2–3 slides each) are sent for examination to a specialized parasitological laboratory. If the first sample is negative, a new sample is taken after 4 to 6 hours and also during a temperature spike. At least 3 or 4 negative samples are required before malaria may be excluded.	1A
KV3	Blood culture x 2	Nee		In alle richtlijnen worden 2 bloedculturen aanbevolen	Blood culture x 2	1B
KV3	Haemoglobin, leucocytes, differential count, thrombocytes, and serum CRP	Nee	In RL 1 en RL 3 worden deze testen ook aanbevolen.		Haemoglobin, leucocytes, differential count, thrombocytes, and serum CRP	1B
KV3	Aspartate and alanine aminotransferases, alkaline phosphatase and bilirubin in plasma	Nee	In RL 3 wordt dezelfde aanbeveling gedaan.		Aspartate and alanine aminotransferases, alkaline phosphatase and bilirubin in plasma	2C
KV3	Plasma potassium, sodium and creatinine	Nee		Duidelijke aanbeveling die in alle richtlijnen hetzelfde is.	Plasma potassium, sodium and creatinine	2C
KV3	Urine test	Ja	RL 1 en RL 2 bevelen dengue testen aan, RL 1 bevelt HIV testen aan.	RL 2: 'consider...' en vanuit onze klinische ervaring vinden we dat dit niet bij alle patiënten aangewezen is.	Consider, based on history and epidemiology: Dengue rapid test, HIV test, Urine test	1C
KV3	Faecal bacterial cultures	Ja		RL 2: 'consider...' en vanuit onze klinische ervaring vinden we dat dit niet bij alle patiënten aangewezen is.	Consider, based on history and epidemiology: Faecal bacterial cultures	1B
KV3	Chest X-ray	Ja		RL 2: 'consider...' en in RL 1 wordt aanbevolen om een Rx thorax te nemen in geval van een droge hoest, vanuit onze klinische ervaring vinden we dat dit niet bij alle patiënten nodig is.	Consider, based on history and epidemiology: Chest X-ray	Good Practice Point
KV4	Immediate hospital referral is necessary if the general condition of the patient is deteriorated or if the clinical examination reveals alarming findings, such as symptoms of bleeding, symptoms from the central nervous system, difficulty breathing, low blood pressure, hepatic or renal insufficiency, severe anaemia, thrombopenia or agranulocytosis, or if malaria is possible according to the history.	Ja	Richtlijn 2: Committee to Advice on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Fever in the Returning International Traveller Initial Assessment Guidelines. Canada Communicable Disease Report July 2011 Volume 37.	Consider referral to a person with expertise in tropical medicine or infectious diseases (as available) if primary laboratory investigations yield no definitive diagnosis and patient is not improving, or patient is at risk of complications (eg, pregnant women, children, underlying co-morbidities, immunocompromised, etc) Aanvulling op de aanbeveling uit de Duodecim richtlijn uit richtlijn 2.	Immediate hospital referral is necessary if the general condition of the patient is deteriorated or if the clinical examination reveals alarming findings, such as symptoms of bleeding, symptoms from the central nervous system, difficulty breathing, low blood pressure, hepatic or renal insufficiency, severe anaemia, thrombopenia or agranulocytosis, or if malaria is possible according to the history. Consider referral to a person with expertise in tropical medicine or infectious diseases (as available) if primary laboratory investigations yield no definitive diagnosis and patient is not improving, or patient is at risk of complications (eg, pregnant women, children, underlying co-morbidities, immunocompromised, etc)	1C
KV4	contact with body fluids of a person or animal potentially infected with Crimean-Congo, Ebola, Marburg or Lassa fever virus.	Ja			contact with body fluids of a person or animal potentially infected with Crimean-Congo, Ebola, Marburg or Lassa fever virus.	1C

Bijlage 10: Stap 7: Adaptatiefase



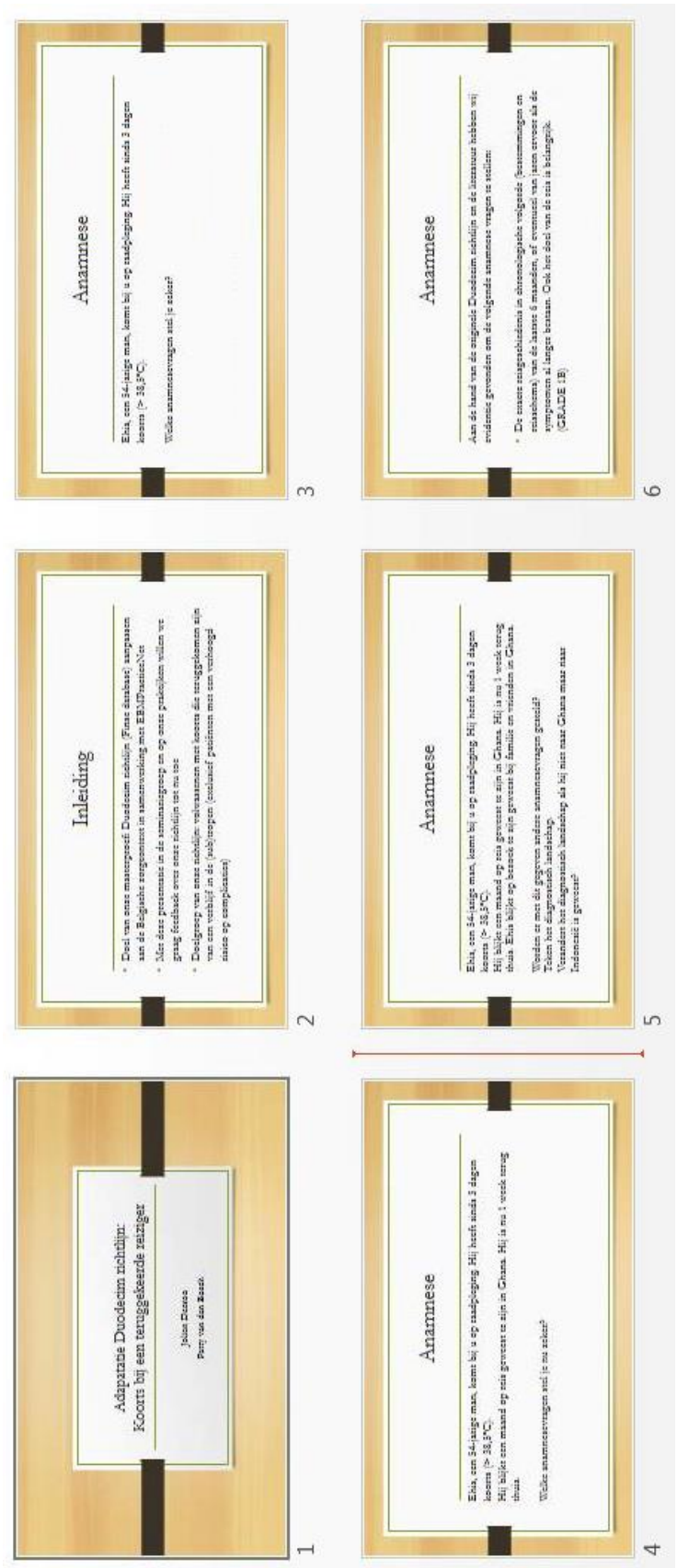
	Oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim guideline	Nieuwe (al dan niet) geadapteerde aanbeveling	Vermelden de veerhouden richtlijnen het niveau van bewijskracht (level of evidence) van de aanbeveling? Ja/Nee? Zo ja, welk (hoog, laag, matig)? *Indien nieuw, beschikbaar, ga rechtstreeks naar kolom H*	Zo niet, welke studies onderbouwen de aanbeveling?	Zeg iets over de kwaliteit van het bewijs van deze studies, meer bepaald: - zijn er beperkingen in studie-design (risico op bias)? - zijn de resultaten inconsistent? - betreft het een indirect bewijs? - is er vermoeden van publicatiebias? - is het gemeten effect groot of klein? - is er een rechtstreeks verband tussen interventie en respons?	Riekening houdend met de antwoorden op voorgaande vragen, wat is je algemeen oordeel over de kwaliteit van bewijs? (hoog=A, matig=B, laag=C)	Balanst tussen voor- en nadelen van de aanbeveling: - is onzeker? - is in evenwicht? - de voordelen overtreffen de nadelen? *(Hoe meer de voordelen de nadelen overtreffen, hoe sterker de aanbeveling)*	Vragen en voorkeuren van de doelgroep (patiëntenpopulatie) zijn onzeker of verschillend? *(Hoe kleiner de verschillen, hoe sterker de aanbeveling)*	De aanbevolen interventie is kosteneffectief? *(Hoe lager de kosten, hoe sterker de aanbeveling)*	Is de aanbevolen interventie in de Belgische (huisarts)praktijk? (is ze beschikbaar, is de nodige expertise aanwezig, zijn er organisatorische of financiële barrières)? *(Hoe beter toepasbaar, hoe sterker de aanbeveling)*	**Doe op basis van de antwoorden op voorgaande vragen een voorstel tot "Grade of recommendation" (gebruik hiervoor de overzichtstabel op blz 11 van je handboek)**
KV3	Peripheral blood thin smear and thick smear to detect malaria. At least one blood smear should be examined immediately in the nearest laboratory. Both samples (2–3 slides each) are sent for examination to a specialised parasitological laboratory. If the first smear is negative, new samples are taken after 4 to 6 hours and also during a temperature spike. At least 3 or 4 negative samples are required before malaria may be excluded.	Peripheral blood thin smear and thick smear to detect malaria. At least one blood smear should be examined immediately in the nearest laboratory. Both samples (2–3 slides each) are sent for examination to a specialised parasitological laboratory. If the first smear is negative, new samples are taken after 4 to 6 hours and also during a temperature spike. At least 3 or 4 negative samples are required before malaria may be excluded.		Does this patient have malaria? Dare 2010 Antikel Slik-amäki et al (J Travel Mj)- epidemiologisch onderzoek. RL 3: Boitteau et al: Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. Arch intern med 2006 (prospectieve studie met follow up) (epidemiologische studie in België) Philip et al: Fever in the returning traveller: the importance of sensitivity 2016, BMJ Case Rep	Does this patient have malaria? Dare 2010 (review: geen kwaliteitscontrole na de gekozde de studie; risico op review bias) Antikel Slik-amäki et al (review: geen kwaliteitscontrole na de gekozde de studie; risico op review bias) Boitteau et al: Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. Arch intern med 2006 (prospectieve studie met follow up)	A	voordelen overtreffen de nadelen aangezien het om een potentieel levensbedreigende aandoening gaat	hieromtrent is geen informatie beschikbaar	ja	ja	1A
KV3	Blood culture x 2	Blood culture x 3	Neu (RL 1 deel wel de aanbeveling om twee of meer stalen af te nemen, level 4: Case-control study, poor or non independent reference standard)	4 artikel Slik-amäki et al:. don't look for malaria only (J Travel Mj)epidemiologisch onderzoek met aanbeveling om hemoculturen af te nemen. (retrospectieve studie) 3 D'Acremont et al (onze RL1): aanbeveling om hemoculturen af te nemen (zelf review) Vaguesky detection of Brucella in blood cultures 1998 (review)	In het retrospectief epidemiologisch onderzoek ziet men dat zeppis vaak vroeger als malaria. Hemocultures hebben echter een lage specificiteit.	C	voordelen overtreffen de nadelen aangezien het om een potentieel levensbedreigende aandoening gaat	hieromtrent is geen informatie beschikbaar	vermoedelijk wel	ja	1C
KV3	Haemoglobin, leucocytes, differential count, thrombocytes, and serum CRP	Haemoglobin, leucocytes, differential count, thrombocytes, and serum CRP	Neu	Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management (basis, update in 2010, oeso gesloteerde richtlijn is in 2008 gepubliceerd) 4 artikel Slikamäki et al (J Travel Mj)-Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge 2010 Eli Hoorel et al, Filarioses cutanés à Loa Loa 2001 The biologic diagnosis of loiasis in mask on peripheral microfilariae, filarial serology and eosinophil count. (26 patiënten) D'Acremont et al: clinical laboratory predictors of imported malaria: an aid to decision making in returning travelers with fever 2002 (prospectieve studie) Rochat et al: Acute schistosomiasis: a risk underestimated by travelers and clinicians. Annals of the New York Academy of Sciences 2006 Vaguesky detection of Brucella in blood cultures 1998 (review)	Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management (basis, update in 2010, oeso gesloteerde richtlijn is in 2008 gepubliceerd) (review) Slikamäki et al, Fever in travelers returning from malaria-endemic areas. (J Travel Mj)- The current diagnostic guideline and practice in HUCH is to routinely obtain malaria smear, hemoglobin, white blood cell (WBC), platelet count, P-CRP, creatinine, sodium, potassium, liver enzymes, two blood cultures, urine sample, and chest X-ray from patients with unexplained fever returning from a malaria-endemic area; (retrospectieve studie; 462 patiënten) Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge 2010 (review) Eli Hoorel et al, Filarioses cutanés à Loa Loa 2001 The biologic diagnosis of loiasis in mask on peripheral microfilariae, filarial serology and eosinophil count. (26 patiënten) D'Acremont et al: clinical laboratory predictors of imported malaria: an aid to decision making in returning travelers with fever 2002 (prospectieve studie) Rochat et al: Acute schistosomiasis: a risk underestimated by travelers and clinicians. Annals of the New York Academy of Sciences 2006 analyse of 42 travelers 2015, J Travel Med	B	voordelen overtreffen de nadelen aangezien het om een potentieel ernstige maar ook te behandelen aandoening gaat dat prognoses voorspeld kan worden	hieromtrent is geen informatie beschikbaar	vermoedelijk wel	ja	1B
KV3	Aspartate and alanine aminotransferases, alkaline phosphatase, and bilirubin in plasma	Aspartate and alanine aminotransferases, alkaline phosphatase, and bilirubin in plasma	Neu	4 artikel Slik-amäki et al (J Travel Mj): The current diagnostic guideline and practice in HUCH is to routinely obtain malaria smear, hemoglobin, white blood cell (WBC), platelet count, P-CRP, creatinine, sodium, potassium, liver enzymes, two blood cultures, urine sample, and chest X-ray from patients with unexplained fever returning from a malaria-endemic area.	Slikamäki et al, Fever in travelers returning from malaria-endemic areas. (J Travel Mj)- The current diagnostic guideline and practice in HUCH is to routinely obtain malaria smear, hemoglobin, white blood cell (WBC), platelet count, P-CRP, creatinine, sodium, potassium, liver enzymes, two blood cultures, urine sample, and chest X-ray from patients with unexplained fever returning from a malaria-endemic area; (retrospectieve studie)	C	de voor- en de nadelen zijn in evenwicht	hieromtrent is geen informatie beschikbaar	geen informatie beschikbaar	ja	2C
KV3	Plasma potassium, sodium and creatinine	Plasma potassium, sodium and creatinine	Neu	4 artikel Slik-amäki et al (J Travel Mj): The current diagnostic guideline and practice in HUCH is to routinely obtain malaria smear, hemoglobin, white blood cell (WBC), platelet count, P-CRP, creatinine, sodium, potassium, liver enzymes, two blood cultures, urine sample, and chest X-ray from patients with unexplained fever returning from a malaria-endemic area. (retrospectieve studie)	retrospectieve studie met 1 jaar follow up	C	balans tussen de voor- en de nadelen is onzeker	hieromtrent is geen informatie beschikbaar	geen informatie beschikbaar	ja	2C

Bijlage 10: Stap 7: Adaptatiefase (vervolg)



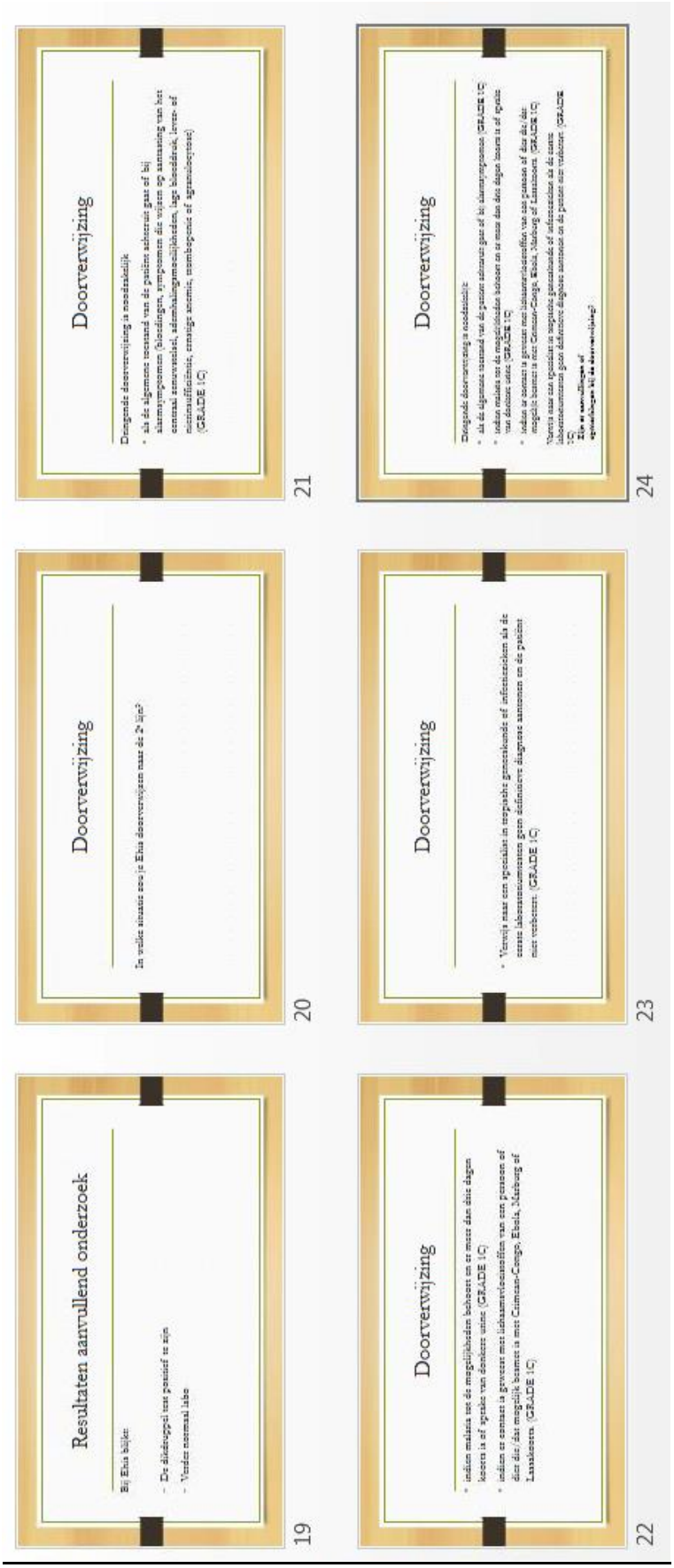
	Dorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim guideline	Nieuwe (al dan niet) geadapteerde aanbeveling	Vermelden de weerhouden richtlijnen het niveau van bewijskracht (level of evidence) van de aanbeveling? Ja/Nee? Zo ja, welk (hoog, laag, matig)? *Indien niveau beschikbaar, ga rechtstreeks naar kolom H*	Zo niet, welke studies ondersteunen de aanbeveling?	Zeg iets over de kwaliteit van het bewijs van deze studies; meer bepaald: - zijn er beperkingen in studiedesign (risico op bias)? - zijn de resultaten inconsistent? - betreft het een indirect bewijs? - is er vermoeden van publicatiebias? - is het gemeten effect groot of klein? - is er een rechtstreeks verband tussen interventie en respons?	Rekening houdend met de antwoorden op voorgaande vragen, wat is je algemeen oordeel over de kwaliteit van bewijs? (hoog=A, matig=B, laag=C)	Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling: - is onzeker? - is in evenwicht? - de voordelen overtreffen de nadelen? *(hoe meer de voordelen de nadelen overtreffen, hoe sterker de aanbeveling)*	aarden en voorkeuren van doelgroep atiëntenpopulatie) zijn zeker of verschillend? *(hoe kleiner de verschillen, hoe sterker de aanbeveling)*	De aanbevolen interventie is kostenefficetie f? *(hoe lager de kosten, hoe sterker de aanbeveling)*	Is de aanbevolen interventie toepasbaar in de Belgische (huisarts)praktijk? (is ze beschikbaar, is de nodige expertise aanwezig, zijn er organisatorische of financiële barrières)? *(hoe beter toepasbaar, hoe sterker de aanbeveling)*	**Doe op basis van de antwoorden op voorgaande vragen een voorstel tot "Grade of recommendation" (gebruik hiervoor de overzichtstabel op blz 11 van je handboek)**
KV3	Urine test	Consider, based on history and epidemiology: 1. Dengue rapid test 2. HIV test 3. Urine test	RL1: dengue rapid test beter dan classical serology, level 4; HIV test: geen niet-rat level of evidence in RL 1; urine test: geen level of evidence	1. VHO Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control 2009 After the onset of illness, the virus can be detected in serum, plasma, circulating blood cells and other tissues for 4–5 days. During the early stages of the disease, virus isolation, nucleic acid or antigen detection can be used to diagnose the infection. At the end of the acute phase of infection, serology is the method of choice for diagnosis. . Dengue and chikungunya acquired during travel in the tropics, van Aart et al, 2015, Ned Tijdschr Geneesk, 2 zwende- and Sacks, primaag HIV infection, 1996, (retrospectieve studie, 11 patiënten) The cost-effectiveness of expanded testing for primary HIV infection MHS 2005 (het is kosten-effectief om bij iedereen met koorts HIV te testen) Pérez-Molina et al. Characteristics of HIV-infected individuals traveling abroad. Results from the--REDIVI Collaborative Network, 2015, Enferm Infecc Microbiol Clin (the typical profile of an HIV+ traveler in--REDIVI was that of a VFR traveler who did not seek pre-travel advice) 3. Sitkamata et al (Travel Inf). The current diagnostic guideline and practice in HUCH is to routinely obtain malaria smear, hemoglobin, white blood cell (WBC), platelet count, P-CRP, creatinine, sodium, potassium, liver enzymes, two blood cultures, urine sample, and chest X-ray from patients with unexplained fever returning from a malaria-endemic area.	1 review 2. retrospectieve studie 3. retrospectieve studie	1 C 2 C 3. C	voordelen overtreffen de nadelen	rover is geen informatie schikbaar	1 geen info beschikbaar 2 ja 3 geen informatie beschikbaar	ja	2C
KV3	Fecal bacterial cultures	Consider, based on history and epidemiology: Fecal bacterial cultures	Neu (RL 1 dost wel als aanbeveling om kaho- en faecalkweken af te nemen voor de diagnose van typhoid fever, level 4; Case-control study, poor or was aadequate reference standard)	53 Characteristics of typhoid fever in children sad sokoccaro., 1991; epidemiologische studie (55 cases, poo blood or stool sample) 76 Memon et al. Typhoid fever in the United States, 1986. epidemiologische studie, in 614 of cases, Salmonella Typhi was isolated from blood samples alone, in 204 from stool samples alone, in 83 from blood and stool samples.	Elio Cc bepaald fever 1995 (niet oudes beschikbaar) Sakanoli et al (J Travel Med) The current diagnostic guideline and practice in HUCH is to routinely obtain malaria smear, hemoglobin, white blood cell (WBC), platelet count, P-CRP, creatinine, sodium, potassium, liver enzymes, two blood cultures, urine sample, and chest X-ray from patients with unexplained fever returning from a malaria-endemic area.	B	voordelen overtreffen de nadelen	rover is geen informatie schikbaar	geen informatie beschikbaar	ja	2C
KV3	Chest X-ray	Consider, based on history and epidemiology: Chest X-ray	RL 1 level 3b (Non-consecutive cohort study, or very limited population)	retrospectieve studie met 1 jaar follow up		C	balaas tussen de voor- en de nadelen is onzeker	rover is geen informatie schikbaar	geen informatie beschikbaar	ja	Good Practice Point
KV4	Immediate hospital referral is necessary if the general condition of the patient is deteriorated or if the clinical examination reveals alarming findings, such as symptoms of bleeding, symptoms from the central nervous system, difficulty breathing, low blood pressure, hepatic or renal insufficiency, severe anaemia, thrombopenia or sgnaulocytosis. If malaria is possible according to the history.	Immediate hospital referral is necessary if the general condition of the patient is deteriorated or if the clinical examination reveals alarming findings, such as symptoms of bleeding, symptoms from the central nervous system, difficulty breathing, low blood pressure, hepatic or renal insufficiency, severe anaemia, thrombopenia or sgnaulocytosis. Consider referral to a person with expertise in tropical medicine or infectious diseases (so available) if primary laboratory investigations yield no definitive diagnosis and patient is not improving, or patient is at risk of complications (eg, pregnant women, children, underlying co-morbidities, immunocompromised, etc)	RL 1: level 2b im neurologic impairmeat as respiratory distress (individual cohort study (including low quality RCT; o.g., ≥80% follow-up))	*VHO, severe malaria, 2014; VHO dengue guidelines, . 2009 Gaillent et al. No fever, no malaria? A diagnostic challenge in an immunocompromised patient. Travel Med Infect Dis, 2015; Chaviler and Cressigny, The pregnant traveller, 2015; Presse Med Check Med Woolhouse, 2010; febrile cases should be hospitalized immediately (fantastisch!) ETA/evenhont treatment of imported malaria an ambulatory setting 4p. cole. dkonemeijers studies ..) Jolgem A cortes, donkeer urine*	bulds studies zijn reviews. De studies inm malaria normaldt welke uitingen van ernstige malaria oos prognostische waarde hebben voor de uitkomst. De review inm dengue doet aanbevelingen inm welke groepen een verhoogd risico hebben en welke patiënten met spoed moeten doorverwezen worden.	C	voordelen overtreffen de nadelen	rover is geen informatie schikbaar	geen informatie beschikbaar	ja	1C
KV4		contact with body fluids of a person or animal potentially infected with Crimean-Congo, Ebola, Marburg or Lassa fever virus.		reference 18: Formenty P, H at C, Le Guenno B, et al. Human infection due to Ebola virus,subtype Cote d'Ivoire:clinical and biologic presentation. J Infect Dis 1999; 179(Suppl)S48–S53. Deze referentie beschrijft een case report van een biologie studente in 1994 die een Ebola infectie opliep na het bijwonen van een obductie van een wilde Chimpansee.		P: traveler with fever, I: history, O: diagnosis	Geen bijkomende opmerkingen	rover is geen informatie schikbaar	geen informatie beschikbaar	Ja	1C

Bijlage 11: Presentatie peer review (casus)



Anamnese
Anamnese
Anamnese
Anamnese
Klinisch onderzoek
Resultaat anamnese
7
8
9
10
11
12


Klinisch onderzoek
13
Resultaten klinisch onderzoek
Bij onze patiënt:
- Koorts 39,3°C
- Normale NKO onderzoek
- Normale hart- en longauscultatie
- Normale abdominale onderzoek, geen hepato- of splenomegalie
- Normale inspectie van de huid
- Geen lymfadenopathieën
14
Aanvullend onderzoek
Welke aanvullende onderzoeken zou je bij Elsie vragen?
15
Aanvullend onderzoek
16
Aanvullend onderzoek
17
Aanvullend onderzoek
18


Resultaten aanvullend onderzoek
Bij Ebola blijkt:
- De dikdruppel test positief te zijn
- Verder normaal labo
19
Doorverwijzing
20
Doorverwijzing
21
Doorverwijzing
22
Doorverwijzing
23
Doorverwijzing
24

Nuttige websites
27
Bijkomende opmerkingen?
26
Doorverwijzing
25

Bijlage 12 : Antwoorden quiz

Welke zijn de vier meest voorkomende einddiagnosen bij een teruggekeerde reiziger met koorts?

- Malaria (27,7%), respiratoire infecties (10,5%), bacteriële enteritis (6,2%), ongekende oorzaak (24,4%)

Welke zijn de twee meest voorkomende tropische ziektes bij een reiziger die teruggekeerd is uit…

- Afrika: malaria (35%), rickettsiose (4%)
- Azië: dengue (12%), malaria (9%)
- Latijns-Amerika: dengue (9%), malaria (4%)

Welke tropische ziekte is de belangrijkste doodsoorzaak bij teruggekeerde reizigers?

- M. falciparum

Welke risicogroep voor het oplopen van een infectie met malaria ken je?

- Visiters of friend and relatives

Welke bloedbuis ga je zeker afnemen bij vermoeden van malaria?

- EDTA

Welke risicogroepen voor een gecompliceerd verloop van malaria ken je?

- Jonge kinderen
- Zwangere vrouwen
- Patiënten met HIV/aids
- 'Visiters of friend and relatives' en hun kinderen

Referentie:

Bottieau E et al. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. Arch Intern Med 2006 Aug 14-28;166(15):1642-8.

Bijlage 13: Volledige richtlijn

Diagnostiek bij een teruggekeerde reiziger met koorts

1. Doelgroep voor de richtlijn

De richtlijn kan gebruikt worden door huisartsen en andere zorgverleners in de eerste lijn (bijvoorbeeld havenartsen)

2. Patiëntenpopulatie

Patiënten van 18 jaar of ouder met koorts (axillaire temperatuur > 37,5°C) of koorts in de anamnese of symptomen van koorts, die de laatste zes maanden (of jaren als de klachten al langer bestaan) verbleven hebben in de (sub)tropen (in een regio waar de epidemiologie van besmettelijke ziektes duidelijk anders is dan die van een regio met een gematigd klimaat)

Deze richtlijn is niet bedoeld voor patiënten met een verhoogd risico op complicaties (zwangere vrouwen, kinderen jonger dan 8 jaar, immuungecompromitteerden, patiënten met ernstige co-morbiditeit).

3. Klinische vragen

- Klinische vraag 1: Welke anamnesevragen dienen er gesteld te worden aan een patiënt met koorts die is teruggekomen van een reis in de (sub)tropen om tot een juiste diagnose te komen in de huisartsenpraktijk?
- Klinische vraag 2: Welk klinisch onderzoek dient er te gebeuren bij een patiënt met koorts die is teruggekomen van een reis in de (sub)tropen om tot een juiste diagnose te komen in de huisartsenpraktijk?
- Klinische vraag 3: Welke technische onderzoeken dienen er te gebeuren bij een patiënt met koorts die op reis in de (sub)tropen is geweest om tot een juiste diagnose te komen in de huisartsenpraktijk?
- Klinische vraag 4: Wanneer dient er doorverwezen te worden bij een patiënt met koorts die teruggekeerd is van een reis in de (sub)tropen?

4. Kernboodschap

Dringende doorverwijzing is noodzakelijk:

- Als de algemene toestand van de patiënt achteruit gaat of bij alarmsymptomen (bloedingen, symptomen die wijzen op aantasting van het centraal zenuwstelsel, ademhalingsmoeilijkheden, lage bloeddruk, lever- of nierinsufficiëntie, ernstige anemie, trombopenie of agranulocytose). (GRADE 1C)
- Indien malaria tot de mogelijkheden behoort en er meer dan drie dagen koorts is of als er sprake is van donkere urine. (GRADE 1C)
- Indien er contact is geweest met lichaamsvloeistoffen van een persoon of dier die/dat mogelijk besmet is met een hemorragisch koortsvirus. (GRADE 1C)

Bevraag de volgende zaken:

- De exacte reisgeschiedenis in chronologische volgorde (bestemmingen en reisschema) van de laatste 6 maanden, of eventueel van jaren ervoor als de symptomen al langer bestaan. Ook het doel van de reis is belangrijk. (GRADE 1B)
- De symptomen en wanneer die zijn ontstaan, in chronologische volgorde. (GRADE 1B)

Denk hierbij voornamelijk aan:

- Respiratoire symptomen (hoest of dyspneu)
- Keelpijn
- Buikpijn of diarree
- Maculopapulaire rash of een ulcererend letsel van de huid
- Blootstelling aan infecties (onbeschermd seksueel contact, injecties of bloedtransfusies, insectenbeten, tekenbeten, contact met dieren, contact met zoet of brak water en het consumeren van ongepasteuriseerde melkproducten. (GRADE 1C)
- Malariaprofylaxe en of de medicatie correct is genomen. (GRADE 1C)
    - Hieronder valt ook het correct gebruik van insect werend middel en een muskietennet.

Overweeg de volgende zaken na te vragen:

- Medicatie of medische behandelingen tijdens de reis. (GRADE 2C)

- Vaccinaties en het moment van toedienen. (GRADE 2C)
- Symptomen bij eventuele medereizigers. (GRADE 2C)

Verricht een volledig en zorgvuldig klinisch onderzoek op geleide van de bevindingen tijdens de anamnese. (GRADE 1C)

- Speciale aandacht dient er te zijn voor:
- Inspectie van de huid bij goede verlichting (maculopapulaire rash, ulceratie van de huid)
- Icterus, hepatomegalie, splenomegalie, lymfadenopathie
- NKO-onderzoek
- Longauscultatie
- Abdominaal onderzoek

De volgende aanvullende onderzoeken worden aangevraagd:

- Bij koorts na een verblijf in een malaria-endemisch gebied dient malaria eerst uitgesloten te worden. Hiervoor wordt een EDTA-buis afgenomen en opgestuurd naar het dichtstbijzijnde labo. De resultaten moeten bekend zijn binnen 3-4u. Stalen dienen eveneens opgestuurd te worden naar een gespecialiseerd labo. Indien het eerste staal negatief is, dient er 4-6u later een volgende afname te gebeuren. Tijdens een koortspiek dient er ook een afname te gebeuren. Uitsluiten van malaria kan pas na ten minste 3 à 4 negatieve stalen. (GRADE 1A)
- Hemoglobine, leukocyten, formule, trombocyten, CRP. (GRADE 1B)
- AST, ALT, alkalisch fosfatase en bilirubine. (GRADE 2C)
- Natrium, kalium en creatinine. (GRADE 2C)

Overweeg de volgende onderzoeken op basis van anamnese, klinisch onderzoek en epidemiologie:

- Dengue test (GRADE 2C)
- HIV-test. (GRADE 2C)
- Urineonderzoek. (GRADE 2C)
- Faecescultuur. (GRADE 2C)
- Rx thorax (Good Practice Point)

Verwijs naar een specialist in tropische geneeskunde of infectiezieken als de eerste laboratoriumtesten geen definitieve diagnose aantonen en de patiënt niet verbetert. (GRADE 1C)

5. Toelichting tot de aanbeveling

Anamnese

Er bestaan geen gerandomiseerde klinische onderzoeken omtrent anamnesevragen bij patiënten. Dit blijkt ook uit het feit dat de aanbevelingen van de anamnesevraag maximaal grade 1B hebben meegekregen. De anamnesevragen die uiteindelijk een plaats hebben gekregen in de aanbeveling worden in meerdere observationele onderzoeken genoemd en er is zo toch genoeg evidentie ontstaan om ze in de richtlijn te kunnen opnemen.

Bevraag de volgende zaken:

- De exacte reisgeschiedenis in chronologische volgorde (bestemmingen en reisschema) van de laatste 6 maanden, of eventueel van jaren ervoor als de symptomen al langer bestaan. Ook het doel van de reis is belangrijk. (GRADE 1B)

Uit verschillende studies is gebleken dat het belangrijk is om de exacte reisgeschiedenis na te vragen. Daarnaast is het van groot belang om het doel van de reis te kennen, omdat er een groter risico op ziekte is verbonden aan reizen naar vrienden en familie. Het is gebleken dat deze reizigers minder vaak gevaccineerd zijn, minder malariaprofylaxe gebruiken en vaak in minder hygiënische omstandigheden verblijven. Uit de richtlijn van CATMAT blijkt verder dat patiënten die op reis geweest zijn naar vrienden en familieleden uit epidemiologisch oogpunt een hoger risico hebben op andere aandoeningen dan patiënten die niet op reis geweest zijn naar vrienden en familie. Daarnaast vermeldt deze richtlijn ook het belang van het navragen van de verschillende bestemmingen, omdat ook per bestemming de epidemiologie van aandoeningen verschillend is. Uit de richtlijn van Johnston et al. komt ook naar voren dat het belangrijk is om het doel van de reis en de bestemming van de reis grondig na te vragen om het risico op bepaalde aandoeningen te kunnen bepalen. (3-6)

- De symptomen en wanneer die zijn ontstaan, in chronologische volgorde. (GRADE 1B)

Denk hierbij voornamelijk aan:

- Respiratoire symptomen (hoest of dyspneu)
- Keelpijn
- Buikpijn of diarree
- Maculopapulaire rash of een ulcererend letsel van de huid

Uit de richtlijn van D'Acremont et al komt naar voren dat er zeker gevraagd moet worden naar de volgende symptomen: diarree, keelpijn, abdominale pijn, huidletsels, huiduitslag, en gele verkleuring

van de huid of slijmvliezen. In de richtlijn van de CATMAT wordt vermeld dat alle orgaansystemen systematisch bevraagd moeten worden. Deze richtlijn vermeldt verder in tabel 2 dat er gevraagd kan worden naar het patroon van de koorts en hoe lang de symptomen al bestaan, omdat de incubatietijden van de verschillende aandoeningen verschillend zijn. In de richtlijn van Johnston et al wordt er vooral aandacht besteed aan het navragen van respiratoire symptomen, gastro-intestinale symptomen en neurologische symptomen.

- Blootstelling aan infecties (onbeschermd seksueel contact, injecties of bloedtransfusies, insectenbeten, tekenbeten, contact met dieren, contact met zoet of brak water en het consumeren van ongepasteuriseerde melkproducten. (GRADE 1C)

De richtlijn van D'Acremont et al. vermeldt dat er zeker nagevraagd moet worden naar contact met zieke individuen, contact met brak stilstaand water, contact met dieren, seksuele contacten of ontvangen injecties en de consumptie van rauwe melkproducten. De richtlijn van CATMAT beschrijft dat er navraag gedaan dient te worden naar potentiële blootstellingen, de specifieke blootstellingen worden in deze richtlijn vermeld in tabel 1C. Er wordt gesproken over lokaal eten en water, beten door muggen en teken, rauw vlees en ongepasteuriseerde melkproducten, blootstelling aan bloed en lichaamsvloeistoffen, activiteiten in brak water, blootstelling aan dieren en safari-activiteiten. De richtlijn van Johnston et al. beschrijft dat het navragen van een goede reisgeschiedenis ook rekening houdt met activiteiten, consumptie van eten en seksueel contact. Ook navragen van contact met zieke individuen kan hierbij belangrijk zijn. Het specifiek navragen van de consumptie van ongepasteuriseerde melkproducten is gebaseerd op verschillende case-reports. (1),(2), (4), (5)

- Malariaprofylaxe en of de medicatie correct is genomen. (GRADE 1C)
  - Hieronder valt ook het correct gebruik van insect werend middel en een muskietennet.

In de richtlijn van CATMAT wordt gesproken over pre-travel voorbereidingen. Hieronder valt ook het gebruik van de malariaprofylaxe. Dit wordt specifiek benoemd in tabel 1 van deze richtlijn. Hier wordt navraag gedaan naar welk medicijn, de dosis, het schema, de duur en de verschillende bijwerkingen. Er staat daarnaast ook vermeld dat er gevraagd moet worden naar het gebruik van insecticide en het gebruik van klamboes. (3)

Overweeg de volgende zaken na te vragen:

- Medicatie of medische behandelingen tijdens de reis. (GRADE 2C)

Het navragen van gekregen behandelingen tijdens de reis kan bijvoorbeeld belangrijk zijn bij patiënten met diarree. Bij gekregen antibiotica behandeling is de kans op een Clostridium infectie aanwezig. (6) De richtlijn van CATMAT beschrijft dat er navraag gedaan moet worden naar alle zorg die in het buitenland is ontvangen.

- Vaccinaties en het moment van toedienen. (GRADE 2C)

De richtlijn van CATMAT stelt dat er navraag gedaan moet worden naar pre-travel voorbereidingen. Hieronder vallen ook vaccinaties, deze worden specifiek genoemd in tabel 1 van deze richtlijn. Er wordt nagevraagd naar de datum van vaccinatie, of het vaccin oraal is gekregen of is geïnjecteerd, of

het volledige schema van vaccinaties is afgerond en of de routine vaccinaties tijdens de kindertijd zijn toegediend.

- Symptomen bij eventuele medereizigers. (GRADE 2C)

Navraag naar de symptomen van medereizigers wordt benoemd in de richtlijn van CATMAT. Deze anamnesevraag wordt ook specifiek genoemd door Nkoghe et al. (5)

Klinisch onderzoek

Verricht een volledig en zorgvuldig klinisch onderzoek op geleide van de bevindingen tijdens de anamnese. (GRADE 1C)

- Speciale aandacht dient er te zijn voor:
- Inspectie van de huid bij goede verlichting (maculopapulaire rash, ulceratie van de huid)
- Icterus, hepatomegalie, splenomegalie, lymfadenopathie
- NKO-onderzoek
- Longauscultatie
- Abdominaal onderzoek

Met betrekking tot het klinisch onderzoek was de originele Duodecim richtlijn vrij summier, er werd enkel vermeld om een volledig klinisch onderzoek te verrichten. Tijdens de literatuurstudie hebben we verschillende symptomen en tekens gevonden waar zeker op gelet dient te worden bij een reiziger met koorts. We hebben besloten om de aanbeveling van de Duodecim richtlijn intact te laten op basis van de gevonden richtlijnen en aanvullende literatuur (zie basis van aanbeveling en verdere uitleg hieronder) en enkel extra aandachtspunten toe te voegen waar een arts zeker op moet letten tijdens het klinisch onderzoek bij een patiënt met koorts die op reis is geweest.

De richtlijn van D'Acremont et al (1) vermeldt de volgende symptomen en tekenen waar tijdens het klinisch onderzoek bij een reiziger met koorts zeker op gelet dient te worden: Icterus, maculopapulaire rash, huidletsel met ulceratie, hoest of dypneu, keelpijn, abdominale pijn, diarree, hepatomegalie en splenomegalie.

De richtlijn van CATMAT beschrijft dat er een compleet klinisch onderzoek dient te gebeuren, met speciale aandacht voor systemen met gelokaliseerde symptomen of tekens.

De richtlijn van Johnston et al. (2) beschrijft dat er altijd gekeken moet worden naar gelokaliseerde symptomen of tekenen en dat er speciale aandacht moet zijn voor huiduitslag, ulcererend letsel, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie en icterus. In deze richtlijn worden ook de meest voorkomende importpathologieën besproken met hun klinische symptomen.

Technische onderzoeken

De volgende aanvullende onderzoeken worden aangevraagd:

- Bij koorts na een verblijf in een malaria-endemisch gebied dient malaria eerst uitgesloten te worden. Hiervoor wordt een EDTA-buis afgenomen en opgestuurd naar het dichtstbijzijnde labo. De resultaten moeten bekend zijn binnen 3-4u. Stalen dienen eveneens opgestuurd te worden naar een gespecialiseerd labo. Indien het eerste staal negatief is, dient er 4-6u later een volgende afname te gebeuren. Tijdens een koortspiek dient er ook een afname te gebeuren. Uitsluiten van malaria kan pas na ten minste 3 à 4 negatieve stalen. (GRADE 1A)

Klinische bevindingen zijn van beperkte waarde voor het vaststellen van malaria, er is dus steeds een technisch onderzoek nodig.(7)

Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat malaria voorkomt bij ongeveer één derde van de reizigers met koorts. (8, 9) Uit een case study blijkt het belang van herhaaldelijk testen. (10) Sneltesten voor malaria zijn een nuttige aanvulling bij microscopie in labo's die niet gespecialiseerd zijn in tropische geneeskunde. Microscopie in een gespecialiseerd centrum is nodig voor de bevestiging en om het type te bepalen.(11)

- Hemoglobine, leukocyten, formule, trombocyten, CRP. (GRADE 1B)

In een prospectieve studie van D'Acremont et al(13) werd gezien dat leukocytose < of = 10 x 10(3)/L, trombocyten < 150 x 10(3)/L, hemoglobine < 12 g/dL en eosinofielen < of = 5% geassocieerd waren met parasitemie. Eosinofilie wijst vaak op een infectie met parasitaire wormen. (14)

- AST, ALT, alkalisch fosfatase en bilirubine. (GRADE 2C) 4d

Levertesten worden bepaald bij icterus. (1, 2) De oorzaken zijn hepatische infecties of hemolyse.

- Natrium, kalium en creatinine. (GRADE 2C)

Acute nierinsufficiëntie kan een complicatie zijn van malaria. (15)

Overweeg de volgende onderzoeken op basis van anamnese, klinisch onderzoek en epidemiologie:

- Dengue test (GRADE 2C)

Tijdens de vroege stadia van dengue kan het virus gedetecteerd worden door antigeen detectie. Op het einde van de acute fase wordt de diagnose gesteld door serologische testen. (16)

- HIV-test. (GRADE 2C)

De mogelijkheid van een acute infectie met HIV dient overwogen te worden bij alle reizigers met koorts. (2) In een studie in een tertiair centrum bleek dat 1% van de reizigers met koorts HIV-positief was. (12) Screenen naar HIV bij iedereen met koorts is kosteneffectief gebleken. (17)

- Urineonderzoek. (GRADE 2C)

Urineonderzoek wordt aangeraden om proteïnurie en hematurie bij leptospirose aan te tonen. Hemoglobinurie kan voorkomen bij malaria maar is zeldzaam.

- Faecescultuur. (GRADE 2C)

Faecesculturen kunnen helpen bij de diagnose van enterische koorts maar zijn dus niet erg sensitief (35-65%). Ze worden ook gebruikt bij de diagnose van bacillaire dysenterie, amoebiase en schistosomiase. (8)

- Rx thorax (Good Practice Point)

Een Rx thorax wordt aangevraagd bij vermoeden van een pneumonie of van pulmonaire tuberculose. (8)

Doorverwijzing

Dringende doorverwijzing is noodzakelijk:

- Als de algemene toestand van de patiënt achteruit gaat of bij alarmsymptomen (bloedingen, symptomen die wijzen op aantasting van het centraal zenuwstelsel, ademhalingsmoeilijkheden, lage bloeddruk, lever- of nierinsufficiëntie, ernstige anemie, trombopenie of agranulocytose). (GRADE 1C)

Aantasting van het centraal zenuwstelsel (bij meningitis of malaria) en ademhalingsmoeilijkheden bij malaria zijn tekens van een slechte prognose. (1)

- Indien malaria tot de mogelijkheden behoort en er meer dan drie dagen koorts is of als er sprake is van donkere urine. (GRADE 1C)

D'Acremont et al hebben een aantal klinische criteria en laboratoriumwaarden gevalideerd als voorwaarde om een patiënt met malaria ambulant te behandelen. Onder andere bij een parasitemie van meer dan 2% wordt hospitalisatie aanbevolen. (13) Het Instituut voor Tropische Geneeskunde beveelt eveneens hospitalisatie aan bij meer dan drie dagen koorts of bij donkere urine bij een patiënt met malaria.

- Indien er contact is geweest met lichaamsvloeistoffen van een persoon of dier die/dat mogelijk besmet is met een hemorragisch koortsvirus. (GRADE 1C)

Voor verdere toelichting zie de aanbevelingen van de hoge gezondheidsraad. (18)

- Verwijs naar een specialist in tropische geneeskunde of infectiezieken als de eerste laboratoriumtesten geen definitieve diagnose aantonen en de patiënt niet verbetert. (GRADE 1C)

Patiënten met een verhoogd risico op complicaties (zwangere vrouwen, kinderen jonger dan 8 jaar, immuungecompromitteerden, patiënten met ernstige co-morbiditeit) worden ook doorverwezen.

Patiënten die immuungecompromitteerd zijn kunnen zich presenteren met malaria zonder dat er van koorts sprake is. (19) Bij zwangeren is er een ernstiger verloop van malaria en dengue en is er een grotere kans op een gecompliceerd verloop van de bevalling. (20)

6. Basis voor de aanbeveling

De basis voor de aanbevelingen zal ook onderverdeeld worden aan de hand van de 4 klinische vragen. Bij het adapteren van de Duodecim richtlijn werd gebruik gemaakt van 3 andere richtlijnen. Deze zijn te vinden bij de referenties. (1-3)

Anamnese

Bevraag de volgende zaken:

- De exacte reisgeschiedenis in chronologische volgorde (bestemmingen en reisschema) van de laatste 6 maanden, of eventueel van jaren ervoor als de symptomen al langer bestaan. Ook het doel van de reis is belangrijk. (GRADE 1B)

Gebaseerd op de richtlijn van CATMAT en op de studie van Wilson et al. van het GeoSentinel Surveillance Network (21). Daarnaast is er ook evidentie gevonden in de richtlijn van Johnston et al. (2) en in de reports van Leggat et al. (22) en Nkoghe et al. (5)

- De symptomen en wanneer die zijn ontstaan, in chronologische volgorde. (GRADE 1B)

Denk hierbij voornamelijk aan:

- Respiratoire symptomen (hoest of dyspneu)
- Keelpijn
- Buikpijn of diarree
- Maculopapulaire rash of een ulcererend letsel van de huid

Deze aanbeveling is gebaseerd op de richtlijnen van D'Acremont et al. (1), de CATMAT en Johnston et al. (2).

- Blootstelling aan infecties (onbeschermd seksueel contact, injecties of bloedtransfusies, insectenbeten, tekenbeten, contact met dieren, contact met zoet of brak water en het consumeren van ongepasteuriseerde melkproducten. (GRADE 1C)

Deze aanbeveling is gebaseerd op de richtlijnen van D'Acremont et al. (1), de CATMAT en Johnston et al. (2). Daarnaast hebben we ook evidentie kunnen halen uit het report van Nkoghe et al. (5) De vraag

naar de consumptie van ongepasteuriseerde melkproducten is daarnaast ook mede gebaseerd op het casereport van Trawinski et al. (4)

- Malariaprofylaxe en of de medicatie correct is genomen. (GRADE 1C)
  - Hieronder valt ook het correct gebruik van insect werend middel en een muskietennet.

Deze aanbeveling is gebaseerd op de richtlijn van CATMAT.

Overweeg de volgende zaken na te vragen:

- Medicatie of medische behandelingen tijdens de reis. (GRADE 2C)

Deze aanbeveling is gebaseerd op de richtlijn van CATMAT en op het report van Stallmach et al. (6)

- Vaccinaties en het moment van toedienen. (GRADE 2C)

Deze aanbeveling is gebaseerd op de richtlijn van CATMAT.

- Symptomen bij eventuele medereizigers. (GRADE 2C)

Deze aanbeveling is gebaseerd op de richtlijn van CATMAT en op het report van Nkoghe et al. (5)

Klinisch onderzoek

Verricht een volledig en zorgvuldig klinisch onderzoek op geleide van de bevindingen tijdens de anamnese. (GRADE 1C)

- Speciale aandacht dient er te zijn voor:
- Inspectie van de huid bij goede verlichting (maculopapulaire rash, ulceratie van de huid)
- Icterus, hepatomegalie, splenomegalie, lymfadenopathie
- NKO-onderzoek
- Longauscultatie
- Abdominaal onderzoek

Wat betreft het klinisch onderzoek hebben we voornamelijk gebruik gemaakt van de geselecteerde richtlijnen die we gebruikt hebben voor het adapteren van de Duodecim richtlijn.

In de richtlijn van V. D'Acremont et al (1) wordt een beschrijving gedaan van welke klinische symptomen en tekens kunnen voorkomen bij welke verschillende tropische aandoeningen. We hebben deze richtlijn kunnen gebruiken om een aanbeveling te geven waar specifiek op gelet dient te worden door de huisarts. We hebben ervoor gekozen om de algemene aanbeveling van de Duodecim richtlijn over te nemen, maar aan de hand van de gevonden richtlijnen hebben we bij de aanbeveling wel de meest belangrijke aandachtspunten opgesomd. Ook de richtlijn van Johnston et al.(2) beschrijft per

aandoening de meest voorkomende ziekteverschijnselen. De richtlijn van CATMAT beschrijft ook dat er een volledig klinisch onderzoek moet gebeuren, met speciale aandacht voor gelokaliseerde symptomen.

Technische onderzoeken

De volgende aanvullende onderzoeken worden aangevraagd:

- Bij koorts na een verblijf in een malaria-endemisch gebied dient malaria eerst uitgesloten te worden. Hiervoor wordt een EDTA-buis afgenomen en opgestuurd naar het dichtstbijzijnde labo. De resultaten moeten bekend zijn binnen 3-4u. Stalen dienen eveneens opgestuurd te worden naar een gespecialiseerd labo. Indien het eerste staal negatief is, dient er 4-6u later een volgende afname te gebeuren. Tijdens een koortspiek dient er ook een afname te gebeuren. Uitsluiten van malaria kan pas na ten minste 3 à 4 negatieve stalen. (GRADE 1A)

Deze aanbeveling werd gedaan op basis van de richtlijn van d'Acremont et al en van Johnston et al.

- Hemoglobine, leukocyten, formule, trombocyten, CRP. (GRADE 1B)

In de richtlijn van D'Acremont et al wordt de aanbeveling gedaan om bij elke reiziger met koorts een perifeer bloedonderzoek te doen.

- AST, ALT, alkalisch fosfatase en bilirubine. (GRADE 2C)

Gebaseerd op de richtlijnen van D'Acremont et al en van Johnston et al.

- Natrium, kalium en creatinine. (GRADE 2C)

Gebaseerd op de richtlijn van D'Acremont et al. De auteurs baseren zich op de criteria van de WHO voor ernstige malaria. (15)

Overweeg de volgende onderzoeken op basis van anamnese, klinisch onderzoek en epidemiologie:

- Dengue test (GRADE 2C)

In de richtlijn van d'Acremont et al worden de condities die suggestief zijn voor dengue beschreven. In de aanbeveling van het CATMAT wordt dengue serologie aanbevolen indien de incubatieperiode minder dan twee weken bedraagt en de reiziger in Zuid-Amerika, Zuidoost-Azië of Latijns-Amerika verbleven is.

- HIV-test. (GRADE 2C)

Gebaseerd op de richtlijn van Johnston et al.

- Urineonderzoek. (GRADE 2C)

Gebaseerd op de richtlijn van Johnston et al.

- Faecescultuur. (GRADE 2C)

Gebaseerd op de richtlijn van D'Acremont et al en op het artikel van Bottieau et al. (8)

- Rx thorax (Good Practice Point)

In de richtlijn van D'Acremont et al wordt aangeraden om een Rx thorax te overwegen op basis van anamnese en epidemiologie.

Doorverwijzing

Dringende doorverwijzing is noodzakelijk:

- Als de algemene toestand van de patiënt achteruit gaat of bij alarmsymptomen (bloedingen, symptomen die wijzen op aantasting van het centraal zenuwstelsel, ademhalingsmoeilijkheden, lage bloeddruk, lever- of nierinsufficiëntie, ernstige anemie, trombopenie of agranulocytose). (GRADE 1C)

De richtlijn van Duodecim werd ongewijzigd gelaten wat de alarmsymptomen betreft. D'Acremont et al raden hospitalisatie aan bij alarmsymptomen en baseren zich daarvoor op de criteria van de WHO. (15) De criteria in het artikel van D'Acremont et al (13) kunnen een leidraad zijn bij beslissing tot hospitalisatie.

- Indien malaria tot de mogelijkheden behoort en er meer dan drie dagen koorts is of als er sprake is van donkere urine. (GRADE 1C)

Aanbevelingen van het Instituut voor Tropische geneeskunde

- Indien er contact is geweest met lichaamsvloeistoffen van een persoon of dier die/dat mogelijk besmet is met een hemorragisch koortsvirus. (GRADE 1C)

Gebaseerd op de richtlijn van D'Acremont et al.

- Verwijs naar een specialist in tropische geneeskunde of infectiezieken als de eerste laboratoriumtesten geen definitieve diagnose aantonen en de patiënt niet verbetert. (GRADE 1C)

Gebaseerd op de aanbeveling van het CATMAT en van D'Acremont et al.

7. Peer review proces

Onze richtlijn werd ter beoordeling voorgelegd aan verschillende groepen van gebruikers.

In de eerste plaats hebben we beide de richtlijn voorgesteld in onze seminariegroepen. Met deze voorstellingen hebben we 2 praktijkopleiders en 20 HAIO's bereikt.

Daarnaast hebben we de richtlijn gepresenteerd in verschillende huisartsenpraktijken. Patty heeft een voorstelling gehouden in de groepspraktijk Mediport. Ze is hier werkzaam als HAIO en het interessante van deze praktijk is dat er 2 havenartsen werken. Zij zien patiënten die van schepen over de hele wereld in Antwerpen aanmeren. Hier zit dus potentieel veel import pathologie bij. Daarnaast werken er bij Mediport ook nog 3 huisartsen. Ook hier hebben we veel feedback gekregen op de richtlijn, en deze diende na deze review niet te worden aangepast. Wel is er op basis van deze peer review sessie door Patty een flowchart van de richtlijn ontwikkeld, die nu in de praktijk wordt getest.

De richtlijn werd door Jolien voorgesteld in de eigen praktijk waar er vijf huisartsen en twee HAIO's werken. In deze praktijk was er één arts die ervaring had met het onderwerp, de andere artsen hadden er geen ervaring mee.

Jolien heeft de richtlijn ook voorgesteld in een groepsprakijk in Schaarbeek waar er iets meer ervaring is bij de artsen met het onderwerp. De praktijk bevindt zich vlakbij een centrum gespecialiseerd in reisgeneeskunde. We hebben in totaal 16 huisartsen weten te bevragen, waaronder 2 havenartsen.

We hebben bij deze voorstellingen de volgende opmerkingen gekregen:

De belangrijkste opmerking was dat de ziektebeelden die aan bod komen in de richtlijn niet gekend zijn door huisartsen. De vraag kwam dan ook om bij de richtlijn een overzicht te voegen met de symptomen per ziektebeeld. Op basis van deze opmerkingen werd in de aanbevelingen rond doorverwijzing "Crimean-Congo, Ebola, Marburg of Lassakoorts" vervangen door "hemorragische koortsvirus". Om dit na te vragen bij de patiënt is het aangewezen om je op het niveau van de patiënt te verplaatsen, je kan bijvoorbeeld navragen of de persoon in contact is gekomen met iemand die zeer ziek was en die dan gestorven is.

De vraag naar een flowchart kwam ook terug in de verschillende peergroepen. Hierdoor zouden de aanbevelingen overzichtelijker worden en gemakkelijker toe te passen in de praktijk.

Daarnaast was er de opmerking dat het prikken van hemoculturen in geen enkele van de bevraagde praktijken wordt gedaan. Aangezien dit een opmerking was die in elke groep terugkwam werd beslist om deze aanbeveling weg te laten.

Tenslotte was er een opmerking over het doorverwijzen van een patiënt met malaria, alle artsen zouden contact opnemen met een specialist in tropische geneeskunde om te overleggen, er was

geen enkele huisarts of huisarts in opleiding die op eigen initiatief een patiënt met malaria ging behandelen zonder contact met een specialist. Aangezien de behandeling van malaria niet in de oorspronkelijke richtlijn voorkwam werden hierover geen aanbevelingen gedaan.

8. Planning voor update

De richtlijn zal worden geüpdatet bij belangrijke nieuwe evidentie en anders vijfjaarlijks.

9. Referenties

1.D'Acremont V, Ambresin AE, Burnand B, Genton B, Travel clinic MOCUoLRBLS. Practice guidelines for evaluation of Fever in returning travelers and migrants. J Travel Med. 2003;10 Suppl 2:S25-52.

2.Johnston V, Stockley JM, Dockrell D, Warrell D, Bailey R, Pasvol G, et al. Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: recommendations for investigation and initial management. J Infect. 2009;59(1):1-18.

3.(CATMAT) CtAoTMaT. Fever in the Returning International Traveller: Initial Assessment Guidelines. Canada Commuicable Disease Report. 2011;37(July).

4.Trawinski H, Graber S, Leifels M, Schubert S, Lubbert C. [Undulant fever and autoimmune hemolytic anemia in a 20-year-old exchange student from Jordan - the human brucellosis as an important differential diagnosis in migrants]. Dtsch Med Wochenschr. 2015;140(24):1848-52.

5.Nkoghe D. [Fever after return from the tropics. Diagnostic orientation]. Rev Med Liege. 2000;55(6):500-4.

6.Stallmach A, Hagel S, Lohse AW. [Diagnostic workup and therapy of infectious diarrhea : Current standards]. Internist (Berl). 2015;56(12):1353-60.

7.Taylor SM, Molyneux ME, Simel DL, Meshnick SR, Juliano JJ. Does this patient have malaria? JAMA. 2010;304(18):2048-56.

8.Bottieau E, Clerinx J, Colebunders R, Van Gompel A. Fever after a stay in the tropics. Part 1: Diagnostic approach. Acta Clin Belg. 2002;57(6):295-300.

9.Mali S, Steele S, Slutsker L, Arguin PM, Centers for Disease C, Prevention. Malaria surveillance - United States, 2008. MMWR Surveill Summ. 2010;59(7):1-15.

10.Philip KE, Baddeley R, Jenkins M, Bovill B. Fever in the returning traveller: the importance of sensitivity. BMJ Case Rep. 2015;2015.

11.Marx A, Pewsner D, Egger M, Nuesch R, Bucher HC, Genton B, et al. Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas. Ann Intern Med. 2005;142(10):836-46.

12.Siikamaki HM, Kivela PS, Sipila PN, Kettunen A, Kainulainen MK, Ollgren JP, et al. Fever in travelers returning from malaria-endemic areas: don't look for malaria only. J Travel Med. 2011;18(4):239-44.

13.D'Acremont V, Landry P, Mueller I, Pecoud A, Genton B. Clinical and laboratory predictors of imported malaria in an outpatient setting: an aid to medical decision making in returning travelers with fever. Am J Trop Med Hyg. 2002;66(5):481-6.

14.Checkley AM, Chiodini PL, Dockrell DH, Bates I, Thwaites GE, Booth HL, et al. Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management. J Infect. 2010;60(1):1-20.

15.Severe malaria. Trop Med Int Health. 2014;19 Suppl 1:7-131.

16. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva2009.

17.Coco A. The cost-effectiveness of expanded testing for primary HIV infection. Ann Fam Med. 2005;3(5):391-9.

18.Practical recommendations to the attention of healthcare professionals and health authorities regarding the identification of and care delivered to suspected or confirmed carriers of highly contagious viruses (of the Ebola or Marburg type) in the context of an epidemic outbreak in West Africa. PUBLICATION OF THE SUPERIOR HEALTH COUNCIL, 4 July 2014. Report No.: 9188.

19.Gadient Hotz S, Muller DJ, Chaney M, Blum J. No fever, no malaria ? A diagnostic challenge in an immunocompromised patient. Travel Med Infect Dis. 2015;13(6):511-2.

20.Charlier C, Consigny PH. [The pregnant traveller]. Presse Med. 2015;44(6 Pt 1):667-74.

21.Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, von Sonnenburg F, et al. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. Clin Infect Dis. 2007;44(12):1560-8.

22.Leggat PA. Assessment of febrile illness in the returned traveller. Aust Fam Physician. 2007;36(5):328-32.

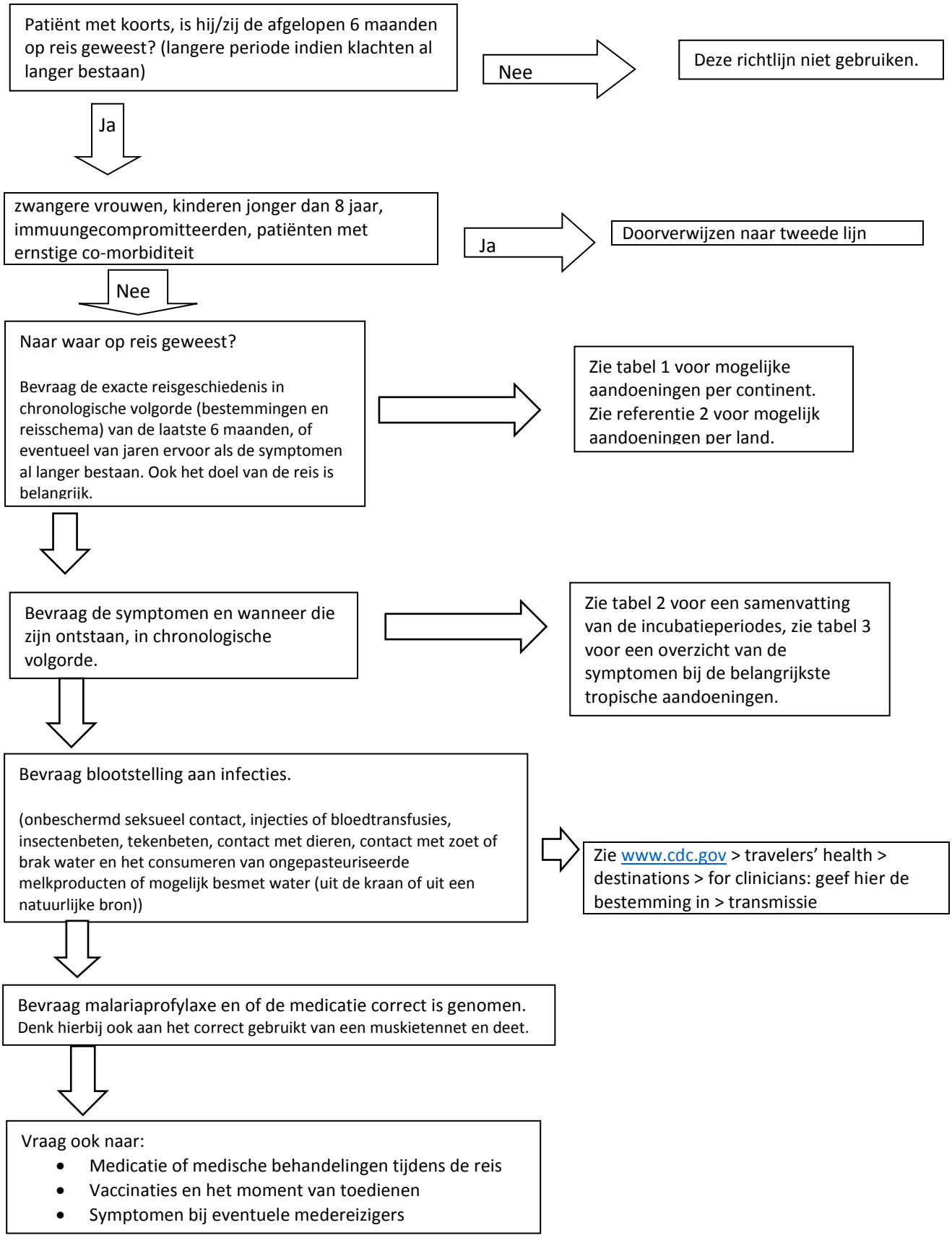
10.Lijst van auteurs en belangenvermengingen

De auteurs van deze richtlijn zijn Jolien Decroo en Patty van den Bosch, in samenwerking met EBM*Practice*Net. Zij werden daarnaast bijgestaan door prof. Dr. Dirk Avonts en Dr. Tom Poelman.

Bijlage 14

Flowchart koorts bij een teruggekomen reiziger

Anamnese



Klinisch onderzoek

Verricht een volledig en zorgvuldig klinisch onderzoek op geleide van de bevindingen tijdens de anamnese.

- Speciale aandacht dient er te zijn voor:
  - Inspectie van de huid bij goede verlichting (maculopapulaire rash, ulceratie van de huid)
  - Icterus, hepatomegalie, splenomegalie, lymfadenopathie
  - NKO onderzoek
  - Longauscultatie

Zie tabel 2 voor de mogelijke klinische symptomen van de verschillende, meest voorkomende tropische aandoeningen.

Aanvullend onderzoek

Bij een patiënt met koorts die terugkomt uit een malaria endemisch gebied dient malaria eerst uitgesloten te worden!

Hiervoor wordt een EDTA-buis afgenomen en opgestuurd naar het dichtstbijzijnde labo. De resultaten moeten bekend zijn binnen 3-4u.

Stalen dienen eveneens opgestuurd te worden naar een gespecialiseerd labo. Indien het eerste staal negatief is, dient er 4-6u later een volgende afname te gebeuren. Tijdens een koortspiek dient er ook een afname te gebeuren Uitsluiten van malaria kan pas na ten minste 3 à 4 negatieve stalen.

Daarnaast worden de volgende onderzoeken verricht:

- Hb, leukocyten, formule, trombocyten, CRP
- AST, ALT, alkalisch fosfatase en bilirubine
- Na, K en creatinine

- Trombopenie en hemolyse ondersteunen diagnose malaria
- Neutrofiele leukocytose: denk aan een bacteriële infectie, amoeben abces, leptospirose
- Trombopenie: denk aan dengue, leptsiose, een andere virale infectie
- Eosinofilie: denk aan schistosomiase, filariasis (parasitaire worm)

Overweeg de volgende onderzoeken op basis van anamnese, klinisch onderzoek en epidemiologie:

- PCR dengue (serumbuis, afname maximum 7 dagen na het begin van de koorts)
- HIV-test
- Urineonderzoek
- Faecescultuur
- Rx thorax

Doorverwijzing

Dringende doorverwijzing is noodzakelijk

- als de algemene toestand van de patiënt achteruit gaat of bij alarmsymptomen (bloedingen, symptomen die wijzen op aantasting van het centraal zenuwstelsel, ademhalingsmoeilijkheden, lage bloeddruk, lever- of nierinsufficiëntie, ernstige anemie, trombopenie of agranulocytose)
- indien malaria tot de mogelijkheden behoort en er meer dan drie dagen koorts is of sprake van donkere urine
- indien er contact is geweest met lichaamsvloeistoffen van een persoon of dier die/dat mogelijk besmet is met een viraal hemorragisch koortsvirus

Verwijs naar een specialist in tropische geneeskunde of infectiezieken als de eerste laboratoriumtesten geen definitieve diagnose aantonen en de patiënt niet verbetert.

Handige tips tijdens de consultatie

- Maak gebruik van: http://www.fevertravel.ch. Dit is een online flowchart waar de gegevens van de patiënt kunnen ingevoerd worden, inclusief de landen waar de patiënt is geweest en welke symptomen de patiënt vertoont. Hierbij wordt de arts geholpen om een differentiaaldiagnose op te stellen.
- Op de site van het tropisch instituut van Antwerpen kan per land gezocht worden welke aandoeningen voorkomen. Dit kan geraadpleegd worden via de volgende website: http://www.itg.be/itg/GeneralSite/Default.aspx?WPID=136&l=n&miid=679
- www.cdc.gov > travelers' health > destinations > for clinicians > hier kan de bestemming ingevoerd worden > info over transmissie

Bijlage 15: Tabellen met aanvullende informatie

Tabel 1: Aandoeningen per continent[1]

Table 2 Common or important causes of fever associated with geographical areas and specific risk factors.

Risk factor	Common	Occasional	Rare but important
Geographical area			
Sub-Saharan Africa	HIV-associated infections (inc seroconversion) Malaria Rickettsiae	Acute schistosomiasis (Katayama) Amoebic liver abscess Brucellosis Dengue Enteric fever Meningococcus	Histoplasmosis Other arbovirus, e.g. Rift Valley, West Nile fever, Yellow fever Trypanosomiasis Viral haemorrhagic fever (Lassa, Ebola, Marburg, CCHF) Visceral leishmaniasis
North Africa, Middle East and Mediterranean		Brucellosis Q fever Toscana (sandfly fever)	Visceral leishmaniasis
Eastern Europe and Scandinavia		Lyme Disease	Hantavirus Tick-borne encephalitis Tularaemia
South and Central Asia	Dengue Enteric fever Malaria	Chikungunya Visceral leishmaniasis	CCHF Japanese encephalitis Other arbovirus (Nipah virus) Rickettsiae
South East Asia	Chikungunya Dengue Enteric fever Malaria	Leptospirosis Melioidosis	Hantavirus Japanese encephalitis Other arbovirus (Nipah virus) Paragonomiasis Penicilliosis Scrub typhus
North Australia		Dengue Murray Valley Q fever Rickettsiae Ross River fever	Barmah Forest Melioidosis
Latin America and Caribbean	Dengue Enteric fever Malaria	Brucellosis Coccidioidomycosis Histoplasmosis Leptospirosis	Acute trypanosomiasis (Chagas') Hanta virus Yellow fever
North America		Coccidioidomycosis Histoplasmosis Lyme disease Rocky Mounted Spotted fever	Babesiosis Ehrlichiosis West Nile fever
Specific risk factors			
Game parks	Tick typhus		Anthrax Trypanosomiasis
Fresh-water exposure		Acute schistosomiasis (Katayama) Leptospirosis	
Caves		Histoplasmosis	Rabies Ebola
HIV	Amoebiasis Non-typhoid salmonella Tuberculosis	STI, e.g. syphilis Visceral leishmaniasis	Blastomycosis dermatitidis Coccidioidomycosis Histoplasmosis Penicilliosis

Abbreviations: CCHF, Congo Crimean haemorrhagic fever; STI, sexually transmitted infections.

Tabel 2: incubatieperiode[2]

Less than 3 (-4) weeks	Possible longer incubation (>1 month)
Arboviral infections* (Dengue, Yellow Fever, Japanese Encephalitis)	Malaria
Viral haemorrhagic fevers* (Lassa, Marburg/Ebola,…)	Amoebiasis
Rickettsioses* (tick-flea-louse-mite-borne typhus)	Brucellosis
Relapsing fevers* (tropical borreliosis)	Acute schistosomiasis
Hantavirus infections*	Filariasis
Leptospirosis	West-African sleeping sickness
Enteric fevers (typhoid and paratyphoïd fever)	Visceral leishmaniasis
Amoebiasis	Visceral larva migrans
Malaria	Viral hepatitis (A,B,C,E)
Meningococcal infections	Tuberculosis
Bacillary dysenteries	Secondary syphilis
East-African sleeping sickness	HIV infection
Q fever	Fascioliasis/Chonorchiasis
Legionnaire's disease	
Plague	
Trichinosis	
Brucellosis	
Measles	

* usually short incubation (< 10 days)

Tabel 3: informatie per ziektebeeld[1,3,4,5,6]

Ziektebeeld	Incubatietijd	Anamnese	Mogelijke symptomen	Aanvullend onderzoek
Malaria	Eerste verschijnselen na 10-14 dagen – kan tot maanden en jaren duren	Insectenbeet, malariaprofylaxe, gebruik deet en muskietennet	Geelzucht, splenomegalie, hepatomegalie, koorts, grieperig gevoel, spierpijnen	Trombopenie, Leukopenie, gestegen leverenzymen, dikdruppel
Dengue	3-14 dagen, meestal minder dan 7 dagen	Insectenbeet, navragen gebruik van muskiettennet en deet	Huiduitslag, gewrichtspijnen, koorts, hemmoragische symptomen en shock in ernstige gevallen	Trombopenie, leukopenie, gestegen leverenzymen
Chikungunya	Tussen 2 en 10 dagen, gemiddeld 3 dagen	Insectenbeet, navragen gebruik van muskiettennet en deet	plotseling opkomende hoge koorts, ernstige spier- en gewrichtspijn, hoofdpijn, lichtschuwheid, huiduitslag (rash) die enkele weken tot maanden kan aanhouden	
Tyfus	8-14 dagen	Vaccinatie, navragen andere zieke personen, hygiënische toestand op reis	Koorts, hoofdpijn, droge hoest, geelzucht, constipatie gevolgd door diarree, rode vlekken op abdomen	Leukocyten en CRP licht verhoogd of normaal Bloedcultuur + stoelgang cultuur
Legionellose	2-20 dagen	Contact met besmette douches, sauna's of tuinsproeiers	Koorts, hoofdpijn, spierpijnen, verwardheid, abdominale pijn, diarree, hoest, soms enkel griepaal beeld	Legionella urine antigen
Tuberculose	Dagen tot jaren	Contact met ziek persoon	Hoest, hemoptoe, vermagering, nachtzweten, kan voorkomen zonder klachten	RX thorax, Mantoux test.
Leptospirose	2 tot 30 dagen	Geschiedenis van contact met zoet water, contact met dieren	Koorts en symptomen die lijken op griep, hepatitis of meningitis, geelzucht, conjunctivale effusies, hoofdpijn, misselijk, braken	Lever- en nierfalen
Schistosomiasis	Uren tot maanden na contact	Geschiedenis van contact met zoet water in de (sub)tropen	Afhankelijk van het stadium: dermatitis in het beginstaduim, later hematurie, vermoeidheid, hoesten of aspecifieke verschijnselen	Eosinofilie Aantonen van eieren in urine of stoelgang
Gele koorts	2 tot 21 dagen	Reisgeschiedenis naar tropisch Afrika of Zuid-Amerika, vaccinatie, insectenbeet	Onderhuidse of inwendige bloedingen	48-72 uur na begin symptomen hoge stijging transaminasen, leukopenie met neutropenie, trombocytopenie met verlengde stollingstijd Aantonen IgM of PCR
Brucellose	1 week tot 6-7 maanden	Vraag naar: Bezoek aan endemische gebieden, consumeren van ongepasteuriseerde zuivelproducten, contact met landbouwhuisdieren, beroep	Lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, artritis, osteitis Vaak subacuut en vaag met slechts lichte koorts	Serologie, conventionele kweek, PCR
Leishmaniasis	Week tot enkele maanden	Contact met dieren	Lymfadenpathie, hepatosplenomegalie, huidletsels, ulceraties van slijmvliezen, gewichtsverlies	Pancytopenie Direct aantoneen van de parasiet onder microscoop, kweek, aantonen antilichamen serologie
Virale hepatitis	Enkele dagen tot enkele jaren (afhankelijk van type virus)	Vaccinatie status, contact met besmet persoon, onveilig seksueel contact, hygiëne op reis	Koorts, geelzucht, hepatomegalie, lymfadenopathie, vermoeidheid, vermagering	Positieve serologie Leverinsufficiëntie
Q-koorts	2 tot 48 dagen	Contact met dieren	Koorts, hoofdpijn, spierpijnen, geelzucht 60% asymptomatisch	Gestegen leverenzymen Diagnose met behulp van serologie IgM
Primaire HIV infectie	2 tot 4 weken	Onveilig seksueel contact, contact met bloed of IV druggebruik	Huiduitslag, faryngitis, koorts, lymfadenopathie, algehele malaise, diarree, polyneuropathie, gewichtsverlies, vaak ook asymptomatisch	Trombopenie, leukopenie, gestegen leverenzymen, HIV test postief, p24 antigen positief als HIV test nog negatief is
Ebola	Maximaal 21 dagen	Geschiedenis van verblijf in een epidemisch gebied in de afgelopen 21 dagen en nauw contact met een ziek	Bloedingsneiging	Antigen, antistof en genoomdetectie – enkel in gespecialiseerd centrum

		persoon of dier		
Rickettsiose	5 tot 7 dagen	Vooral bij bezoekers van wildparken in het zuiden van Afrika, overdracht via teken, vlooien en mijten	Koorts, hoofdpijn, spierpijn, soms een 'tache noir' (zschar), rash en lymfadenitis	Retrospectief bevestiging van de diagnose mogelijk met serologische test
Amoeben abces	8-20 weken	Feco-orale transmissie	Buikpijn, meestal gelokaliseerd, koorts, hepatomegalie, soms dysenterie of diarree (bij 10%)	Leukocytose, gestegen CRP, gestoorde levertesten (vooral alkalisch fosfatase), bevetiging met serologische test, echo abdomen

Referenties

1. Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: Recommendations for investigation and initial management; Victoria Johnston et al.; Journal of infection (2009) 59m 1-18
2. Fever after a stay in the tropics; E bottieau et al; Acta Clinica Belgica 2002;57-6
3. Fever in a returning traveller; Heli Siikamäki; Duodecim
4. Practice Guidelines for Evaluation of Fever in Returning Travelers and Migrants; Valérie D'Acremont et al; J Travel Med 2003; 10 Suppl2:S25-S00
5. Imported fever: a survival guide; Michael Jacobs MRCP UK) DTM&H; J R Soc Med 2000;93:124±128
6. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

Bijlage 16: Studieprotocol

Ik ga met mijn onderzoek kijken naar de diagnose van patiënten met koorts die op reis zijn geweest. De bedoeling van mijn masterproef is om een richtlijn te maken voor de diagnosestelling voor patiënten met koorts die op reis zijn geweest in de tropen.
Ik ga retrospectief de gegevens bekijken van patiënten met koorts die ik zelf heb behandeld in mijn praktijk. Ik ga ook kijken naar de gegevens van patiënten met koorts die in onze praktijk zijn geweest bij collega´s, maar deze gegevens worden geanonimiseerd.

Bijlage 17: Goedkeuring ethisch comité

Universitair Ziekenhuis Gent

Afr: Commissie voor Medische Ethiek

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg
Kliniekgebouw 3 - 6de Verdieping
Prof. dr. Dirk AVONTS
ALHIER

Voorzitter:
Prof. Dr. D. Mellhys
Secretaris:
Prof. Dr. K. Vandewoude

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 26	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	GNS KENMERK	DATUM	KOPIE
	2015/0516	13-jul-15	Zie "CC"

BETREFT

Advies voor monocentrische studie met als titel:
Diagnostiek bij koorts bij een teruggekomen reiziger uit Azië
(Manama Jolien Decroo)

Belgisch registratienummer: B670201525161

* Antwoord onderzoekers via mail dd. 16/06/2015 op opmerkingen EC dd. 12/05/2015
* Adviesaanvraagformulier (versie 2.0) dd. 16/06/2015
* Handboek adaptatie duodecim richtlijnen (versie 3 HAIO update juli 2013)

Advies werd gevraagd door:
Prof. dr. D. AVONTS ; Hoofdonderzoeker

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.

ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 2/07/2015. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 1/07/2016, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.

Voorafgaan het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 06 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.

A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 2/07/2015. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 1/07/2016, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.

Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 06 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 14/07/2015

THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 14/07/2015

Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185,B- 9000 Gent
www.uzgent.be

Sandra De Paepe
09/332 26 88
sandra.depaepe@uzgent.be

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	**ONS KENMERK**	**DATUM**	**KOPIE**
	2015/0516	13-jul-15	Zie "CC"

Vervolg blz. 2 van het adviesformulier betreffende project EC UZG 2015/0516

- *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
- *Het Ethisch Comité bekrachtigt dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
- *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
- *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
- *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
- *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*

- *The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
- *The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*
- *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.*
- *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
- *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
- *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee

Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

CC: De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimetra Clinics
AZ Sint-Lucas - Ethisch Comité, Groenebriel 1, 9000 Gent
FAGG - Research & Development, Victor Hortaplein 40, postbus 40, 1060 Brussel
Prof. dr. D. AVONTS - UZ Gent - Hulsartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg

Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185,B- 9000 Gent
www.uzgent.be

Sandra De Paepe
09/332 26 68
sandra.depaepe@uzgent.be