

Richtlijn

Laboratoriumdiagnostiek

van intestinale parasieten

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Parasitologie
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging Infectieziektebestrijding
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

MET ONDERSTEUNING VAN

B.S. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Geautoriseerd door:

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Parasitologie
Nederlandse Vereniging Infectieziektebestrijding

Nederlands Huisartsen Genootschap heeft geen bezwaar.

Colofon

Richtlijn Laboratoriumdiagnostiek van intestinale parasieten

© 2018

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Postbus 21020

8900 JA Leeuwarden

058 2939249

secretariaat@nvmm.nl

www.nvmm.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoud

Samenstelling van de werkgroep.....	5
Samenvatting	6
Hoofdstuk 1 Algemene inleiding.....	13
1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn	13
1.2 Doel van de richtlijn.....	13
1.3 Afbakening van de richtlijn.....	13
1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn.....	14
1.5 Definities en begrippen	14
Hoofdstuk 2 Methodiek.....	16
2.1 Geldigheid.....	16
2.2 Algemene gegevens.....	16
2.3 Doel en doelgroep	16
2.4 Werkwijze	21
Hoofdstuk 3 Indicaties voor parasitologisch onderzoek	26
3.1 Wanneer is bij patiënten parasitologisch onderzoek van de feces en eventueel aanvullende diagnostiek (serologie) geïndiceerd?	26
Hoofdstuk 4 Diagnostisch pakket	30
4.1 Naar welke pathogenen is laboratoriumonderzoek geïndiceerd bij een diagnostische aanvraag voor parasitologisch onderzoek?	30
Hoofdstuk 5 Diagnostiek van intestinale parasieten.....	62
5.1 Welke methoden zijn geschikt om intestinale parasieten aan te tonen?.....	62
5.2 Welke onderzoeksmaterialen zijn geschikt respectievelijk noodzakelijk voor de diagnostiek van parasitaire intestinale infecties?	70
Hoofdstuk 6 Aanvraag en rapportage voor diagnostisch onderzoek naar darmparasieten	73
6.1 Welke klinische gegevens dienen er minimaal bij de aanvraag voor parasitologisch onderzoek op darmparasieten te worden verstrekt?	73
6.2 Wat rapporteert een laboratorium minimaal bij parasitologisch onderzoek op darmparasieten?.....	76
Hoofdstuk 7 Kwaliteit	79
7.1 Aan welke criteria dient een laboratorium dat parasitologisch onderzoek verricht te voldoen?	79

Hoofdstuk 8	Algoritme bij een patiënt met een indicatie voor laboratoriumdiagnostiek van intestinale parasieten.....	81
Hoofdstuk 9	Kennislacunes.....	84
Hoofdstuk 10	Implementatieplan en indicatoren	85
	10.1 Implementatieplan	85
	10.2 Indicatoren.....	88
Dankwoord	89

Samenstelling van de werkgroep

- Drs. T. Kortbeek (voorzitter), arts-microbioloog, RIVM, Bilthoven
- Dr. B. Mulder, arts-microbioloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen
- Dr. J. J. Verweij, medisch moleculair microbioloog/parasitoloog, ElisabethTweesteden Ziekenhuis, Tilburg
- Dr. T. Mank, parasitoloog, Stichting Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland, Haarlem
- Mevr. T. Derks, analist parasitologie, freelance
- Prof. dr. L.G. Visser, internist, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Drs. R. van Kessel, arts M&G infectieziektebestrijding, GGD regio Utrecht en Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven
- Dr. A. Lucas, huisarts, medisch directeur Diagnostiek voor U, Eindhoven
- Drs. M. Ramos, arts-assistent in opleiding, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Drs. E. den Drijver, arts-assistent in opleiding, ElisabethTweesteden Ziekenhuis, Tilburg

Met ondersteuning van:

- Mw. B.S. Niël-Weise, arts-microbioloog (n.p.), zelfstandig richtlijnmethodoloog, Deventer
- Mw. Drs. H. Deurenberg, SIROSS, informatiespecialist, Oss

Samenvatting

Onderstaande is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen uit de multidisciplinaire evidence-based richtlijn laboratoriumdiagnostiek van intestinale parasieten. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen patiënt, arts en andere zorgverleners.

Leeswijzer

De lezer die niet geheel vertrouwd is met de verschillende parasitologische infecties die in deze richtlijn behandeld worden kan zijn kennis opfrissen met behulp van de informatie in de overwegingen van uitgangsvraag 4.1.

Hoofdstuk 3 Indicaties voor parasitologisch onderzoek

3.1 Wanneer is bij patiënten parasitologisch onderzoek van de feces en eventueel aanvullende diagnostiek (serologie) geïndiceerd?

Bij patiënten met klachten/symptomen

- Indicaties voor fecesonderzoek naar intestinale parasieten bij patiënten met klachten/symptomen zijn:
 - volwassenen met buikpijn en/of diarree klachten die langer dan 10 dagen bestaan (niet-reiziger en niet-migrant; reizigers; migranten; immuungecompromitteerde patiënten);
 - patiënten die een worm of deel van een kinderen met diarree klachten die langer dan 10 dagen bestaan (niet-reiziger en niet-migrant; reizigers; migranten; immuungecompromitteerde patiënten);
 - worm hebben gezien in, op of naast de ontlasting;
 - specifieke huidafwijkingen zoals larva currens of urticaria; jeuk;
 - onbegrepen eosinofilie (worminfecties).
- Fecesdiagnostiek naar *E. histolytica* bij onverklaarde bloederige diarree is geïndiceerd.
- Bij bijzondere verheffingen van een parasitaire infectie is additioneel parasitair fecesonderzoek geïndiceerd.
- Bij reizigers en/of migranten met onbegrepen eosinofilie en/of afwijkende leverenzymwaarden is onderzoek naar worminfecties (*Fasciola*, *Strongyloides*, *Schistosoma* spp.) geïndiceerd (zie flowchart).

Bij patiënten zonder klachten/symptomen

- Indicaties voor fecesonderzoek naar intestinale parasieten bij patiënten zonder klachten/symptomen zijn:
 - voorafgaand aan immunosuppressieve therapie;
 - een werk gerelateerde keuring (uitkeuring) vanwege een verblijf in lage- en middeninkomenslanden.

Hoofdstuk 4 Diagnostisch pakket

4.1 Naar welke pathogenen is laboratoriumonderzoek geïndiceerd bij een diagnostische aanvraag voor parasitologisch onderzoek?

Patiënten met klachten/symptomen - intestinale protozoa

- Overweeg additioneel parasitair fecesonderzoek indien er bijzondere verheffingen van een parasitaire infectie bekend is.

Bij niet-reiziger en niet-migrant

- Fecesdiagnostiek omvat minimaal de detectie van *Giardia lamblia* en *Cryptosporidium*.
- Verricht bij onverklaarde bloederige diarree fecesdiagnostiek naar *E. histolytica*.
- Sluit bij start van immunosuppressieve therapie bij patiënten met een inflammatoire darmziekte en diarree, *Entamoeba histolytica* uit.

Bij reizigers

- Fecesdiagnostiek omvat minimaal de detectie van *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* en *Entamoeba histolytica*.
- Overweeg fecesdiagnostiek op *Cyclospora cayetanensis* en eventueel *Cystoisospora belli* bij aanhoudende diarree na bezoek van een endemisch gebied, korter dan 3 maanden geleden.

Bij migranten

- Diagnostiek omvat minimaal de detectie van *Giardia*, *Cryptosporidium* en *Entamoeba histolytica*.

Bij immuungecompromitteerde patiënten

- Fecesdiagnostiek omvat minimaal de detectie van *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*.
- Indien gereisd of afkomstig uit endemisch gebied: diagnostiek voor *Entamoeba histolytica*.
- Verricht voor start van immunosuppressieve therapie bij patiënten die uit *Strongyloides* endemische gebieden komen of langdurig daar verbleven hebben, diagnostiek naar *Strongyloides*.
- Overweeg diagnostiek op opportunistische infecties, zoals microsporidia en indien afkomstig uit endemisch gebied *Cystoisospora belli*.

Overige

- De pathogeniciteit van *Dientamoeba fragilis* en *Blastocystis* sp is onduidelijk. De werkgroep geeft hierover geen advies.

Patiënten zonder klachten/symptomen - intestinale protozoa

Bij niet-reiziger en niet-migrant

- Verricht geen standaard diagnostiek op protozoa.

Bij reizigers

- Bij werk gerelateerde keuring (uitkeuring) vanwege een verblijf in lage- en middeninkomenslanden:
 - Fecesdiagnostiek *Giardia lamblia* en *E. histolytica*.

Bij migranten

- Verricht geen standaard diagnostiek op protozoa.

Patiënten met klachten/symptomen – intestinale worminfecties

- Determineer de worm bij zichtbare wormen, zoals *Taenia*, *Enterobius* of *Ascaris*.
- Overweeg diagnostiek voor *Fasciola* bij onbegrepen eosinofilie en afwijkende

leverenzymwaarden.

- Overweeg additioneel parasitair fecesonderzoek indien er bijzondere verheffingen van een parasitaire infectie bekend is.

Bij niet-reiziger en niet-migrant

- Verricht diagnostiek naar wormen bij patiënten met eosinofilie en/of specifieke huidafwijkingen.

Bij reizigers

- Verricht bij reizigers die ooit in een *Strongyloides*-endemisch gebied verbleven, al dan niet met eosinofilie, diagnostiek naar *Strongyloides*.
- Verricht bij reizigers uit *Schistosoma*-endemisch gebied diagnostiek naar *Schistosoma*.

Bij migranten

- Verricht fecesdiagnostiek naar wormen.
- Verricht bij migranten die ooit in *Strongyloides*-endemisch gebied verbleven, al dan niet met eosinofilie, diagnostiek naar *Strongyloides*.
- Verricht bij migranten uit *Schistosoma*-endemisch gebied diagnostiek naar *Schistosoma*.

Bij immuungecompromitteerde patiënten

- Verricht bij immuungecompromitteerde patiënten afkomstig (geboren of langere tijd verbleven) uit *Strongyloides*-endemisch gebied diagnostiek naar *Strongyloides*.

Patiënten zonder klachten/symptomen – intestinale worminfecties

Bij niet-reiziger en niet-migrant

- Verricht geen standaard diagnostiek naar wormen.

Bij reizigers

- Bij werk gerelateerde keuring (uitkeuring) vanwege een verblijf in lage- en middeninkomenslanden:
 - Onderzoek naar *Strongyloides stercoralis* en *Schistosoma* spp. en eventueel andere wormen, afhankelijk van het gebied.

Bij migranten

- Verricht geen standaard diagnostiek naar wormen.

Bij immuungecompromitteerde patiënten

- Verricht voorafgaand aan immunosuppressieve therapie of bij immuungecompromitteerde patiënten afkomstig (geboren of langere tijd verbleven) uit *Strongyloides*-endemisch:
 - Diagnostiek naar *Strongyloides stercoralis*

Hoofdstuk 5 Diagnostiek van intestinale parasieten

5.1 Welke methoden zijn geschikt om intestinale parasieten aan te tonen?

- Gebruik DNA-diagnostiek (PCR) om *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* en *Entamoeba histolytica* aan te tonen.
- Verricht gericht aanvullend parasitologisch onderzoek bij specifieke klinische gegevens, reis-anamnese en/of epidemiologie waarbij gedacht wordt aan parasitaire darm infecties die niet als target in de PCR zijn opgenomen.

Voor overige darmparasieten

- Spoor onderstaande intestinale parasieten op met PCR of, indien niet aanwezig in PCR-panel, met onderstaande andere technieken:

Cyclospora cayetanensis

- Microscopisch onderzoek:
 - Ridley preparaat
 - gemodificeerde Ziehl Neelsen of Auramine preparaat
 - autofluorescentie

Cystoisospora belli

- Microscopisch onderzoek:
 - direkt preparaat ongeconcentreerde feces
 - Ridley preparaat
 - gemodificeerde Ziehl Neelsen of Auramine preparaat
 - autofluorescentie

Microsporidiën

- Microscopisch onderzoek:
 - Optisch wit fluorescentie
 - gemodificeerde Trichroom kleuring

Balantidium coli

- Microscopisch onderzoek:
 - Ridley preparaat
 - JKJ of permanent gekleurd preparaat gefixeerde feces

Dientamoeba fragilis

- Microscopisch onderzoek:
 - permanent gekleurd preparaat gefixeerde feces
 -

Blastocystis hominis

- Microscopisch onderzoek:
 - Ridley preparaat
 - JKJ of permanent gekleurd preparaat gefixeerde feces

Screening op wormeieren

- Microscopisch onderzoek:
 - Ridley preparaat

Taenia spp.

- Microscopisch onderzoek:
 - Ridley preparaat
 - plakbandpreparaat
- Macroscopisch onderzoek:
 - inspectie feces op proglottiden

Schistosoma spp.

- Microscopisch onderzoek:
 - glycerinesedimentatie
- Serologie

Strongyloides stercoralis

- Microscopisch onderzoek:
 - methode van Baermann
- Serologie

Fasciola spp.

- Microscopisch onderzoek:
 - glycerinesedimentatie
- Serologie

Enterobius vermicularis

- Microscopisch onderzoek:
 - Ridley preparaat
 - plakbandpreparaat
- Macroscopisch onderzoek:
 - inspectie feces op volwassen wormen

5.2 Welke onderzoeksmaterialen zijn geschikt respectievelijk noodzakelijk voor de diagnostiek van parasitaire intestinale infecties?

- Baseer de diagnostiek van intestinale parasieten op de navolgende onderzoeksmaterialen:

Algemeen

- Voor moleculaire diagnostiek ter opsporing van darmparasieten (protozoa en wormen):
 - niet-gefixeerde feces
 - bij negatief testresultaat en aanhoudende -klachten eventueel onderzoek herhalen
- Voor microscopisch onderzoek ter opsporing van darmprotozoa:
 - DFT- of TFT set
 - bij negatief testresultaat onderzoek minimaal eenmalig herhalen
- Voor microscopisch onderzoek ter opsporing van wormen (algemeen):
 - niet-gefixeerde feces of een TFT set
 - bij negatief testresultaat onderzoek minimaal eenmalig herhalen

Specifiek

- Diagnostiek van *Taenia* spp. en *Enterobius vermicularis*:
 - Microscopie:
 - plakbandpreparaat
 - niet-gefixeerde feces
 - bij negatief testresultaat onderzoek minimaal eenmalig herhalen
 - Moleculair:
 - niet-gefixeerde feces
 - (stukjes van de) worm, eieren
- Diagnostiek van *Schistosoma* spp.:

Serologie

- stolbloed ten behoeve van serologisch onderzoek

Microscopie

- niet-gefixeerde feces en/of urine
- bij negatief testresultaat onderzoek minimaal eenmalig herhalen

Moleculair

- niet-gefixeerde feces

- Diagnostiek van *Strongyloides stercoralis*:

Serologie

- stolbloed ten behoeve van serologisch onderzoek

Microscopie

- niet-gefixeerde, liefst nog warme, verse feces
- bij negatief testresultaat onderzoek minimaal eenmalig herhalen

Moleculair

- niet-gefixeerde feces

- Diagnostiek van *Fasciola* spp.:

Serologie

- stolbloed ten behoeve van serologisch onderzoek

Microscopie

- niet-gefixeerde feces
- bij negatief testresultaat onderzoek minimaal eenmalig herhalen

Moleculair

- niet-gefixeerde feces

Hoofdstuk 6 Aanvraag en rapportage voor diagnostisch onderzoek naar darmparasieten

6.1 Welke klinische gegevens dienen er bij de aanvraag voor onderzoek naar darmparasieten te worden verstrekt?

Aanvraag voor onderzoek op darmparasieten

- De clinicus vermeldt altijd de volgende gegevens:
 - eerste ziektedag?:
 - aard en ernst van de klachten:
 - diarree: ja/nee
 - buikpijn: ja/nee
 - andere klachten:
 - reisanamnese:
 - verblijf buitenland?: ja/nee
 - wanneer/duur verblijf in buitenland?
 - waar verblijf in buitenland?:
 - migrant?: ja/nee
 - land oorsprong?:
 - immuungecompromitteerd: ja/nee
 - huidafwijkingen: ja/nee
- De clinicus vermeldt, indien bekend, of er sprake is van eosinofilie/verhoogd IgE-gehalte.

6.2 Wat rapporteert een laboratorium minimaal bij onderzoek naar darmparasieten?

Verslag parasitologisch onderzoek

- Het onderzoeksrapport bevat minimaal de volgende algemene informatie:
 - naam aanvrager;
 - datum afname van primair monster;
 - datum ontvangst monster op laboratorium;
 - soort primair monster;
 - patiënt identificatiegegevens.
- Het onderzoeksrapport bevat minimaal de volgende specifieke informatie:
 - onderzoeksmethode;
 - referentiewaarde;
 - onderzoeksresultaten;
 - identificatie van alle onderzoeken die zijn uitgevoerd door een verwijzingslaboratorium;
 - interpretatie van de bevindingen
 - zorg ervoor dat het voor de inzender duidelijk is naar welke parasieten is gezocht.

Hoofdstuk 7 Kwaliteit

7.1 Aan welke criteria dient een laboratorium dat parasitologisch onderzoek verricht te voldoen?

- De competentie van analisten, vakinhoudelijk en medisch verantwoordelijken voor het verrichten van parasitologisch onderzoek moet voldoen aan NEN-EN-ISO 15189.
- Het laboratorium draagt zorg voor de opleiding en professionele ontwikkeling van analisten, vakinhoudelijk en medisch verantwoordelijken voor het verrichten en interpretatie van parasitologisch onderzoek.
- Indien binnen laboratoria een achteruitgang in de kwaliteit van diagnostische vaardigheden wordt vastgesteld verdient concentratie van onderzoek in regionale expertise centra de voorkeur.

Hoofdstuk 8 Algoritme bij een patiënt met een indicatie voor laboratoriumdiagnostiek van intestinale parasieten

Zie hoofdstuk 8

Hoofdstuk 1

Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

De sectie Parasitologie van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoria (SKML) constateert dat de kwaliteit van met name de traditionele, op microscopie gebaseerde diagnostiek van intestinale parasieten afneemt. Uit de resultaten van de driemaandelijke SKML-rondzendingen blijkt dat er vooral bij materialen met parasitaire protozoa veel foutieve resultaten door de deelnemende laboratoria gerapporteerd worden. Werd er in 2013 voor deze materialen nog door 88% van de laboratoria een correcte diagnose gesteld, in 2015 daalde dit percentage naar 74%.

Daarnaast is gebleken dat het voor veel laboratoria onvoldoende duidelijk is welke combinatie van onderzoeksmethoden optimaal is voor de diagnostiek van parasitaire darminfecties (met andere woorden: een helder algoritme ontbreekt) en welke minimale kwaliteitseisen daarop van toepassing zijn.

1.2 Doel van de richtlijn

Het ontwikkelen van een up-to-date multidisciplinaire evidence-based richtlijn voor de laboratoriumdiagnostiek van intestinale parasieten bij volwassenen en kinderen met verdenking op een parasitaire darminfectie in de intra- en extramurale setting.

1.3 Afbakening van de richtlijn

Volwassenen en kinderen met klachten met verdenking op een parasitaire darminfectie en risicogroepen zonder klachten met verdenking op een parasitaire darminfectie in de intra- en extramurale setting (eerste-, tweede- en derdelij). Het gaat in deze richtlijn om parasieten waarvan tenminste één stadium zich in de darm bevindt. Dit kunnen (oö)cysten, trofozoïeten, eieren, larven of volwassen wormen zijn. De richtlijn neemt daarom, hoewel strikt genomen geen darmparasieten, wel *Schistosoma* spp. en *Fasciola* spp. mee, maar bijvoorbeeld niet de species die behoren tot het geslacht *Trichinella* die wel diarree kunnen veroorzaken maar beschouwd wordt als weefselparasiet.

De richtlijn gaat over:

- alle pathogene darmparasieten (wormen en protozoa) die aantoonbaar zijn in feces; van deze parasieten moet zich tenminste één stadium in de darm bevinden; dit kunnen (oö)cysten, trofozoïeten, eieren, larven of volwassen wormen zijn;
- fecesdiagnostiek + aanvullende diagnostiek (serologie).

De richtlijn gaat niet over:

- bloedparasieten;
- weefselparasieten, zoals *Trichinella* spp.;
- diagnostiek bij uitbraken;
- online testen.

De richtlijn dient aan te sluiten op:

- de diagnostiekparagraaf van de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) richtlijnen van betreffende micro-organismen (ziektebeeld);
- NHG standaard acute diarree en andere relevante NHG standaarden;
- Infectious Diseases Society of America (IDSA) Practical Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea

Specifieke vragen waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft zijn:

Hoofdstuk 3 Indicaties voor parasitologisch onderzoek

Wanneer is bij patiënten parasitologisch onderzoek van de feces en eventuele aanvullende diagnostiek (serologie) geïndiceerd?

Hoofdstuk 4 Diagnostisch pakket

Naar welke pathogenen is laboratoriumonderzoek geïndiceerd bij een diagnostische aanvraag voor parasitologisch onderzoek?

Hoofdstuk 5 Diagnostiek van intestinale parasieten

Welke methoden zijn geschikt om intestinale parasieten aan te tonen?

Hoofdstuk 6 Aanvraag en rapportage voor diagnostisch onderzoek naar darmparasieten

6.1 Welke klinische gegevens dienen er bij de aanvraag voor onderzoek naar darmparasieten te worden verstrekt?

6.2 Wat rapporteert een laboratorium minimaal bij onderzoek naar darmparasieten?

Hoofdstuk 7 Kwaliteit

Aan welke criteria dient een laboratorium dat parasitologisch onderzoek verricht te voldoen?

Hoofdstuk 8 Algoritme bij een patiënt met een indicatie voor laboratoriumdiagnostiek van intestinale parasieten

Hoofdstuk 9 Kennislacunes

Hoofdstuk 10 Indicatoren en implementatieplan

1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de diagnostiek van parasitaire darminfecties, zoals artsen-microbioloog; parasitologen; internisten; MDL-artsen; GGD-artsen; huisartsen; kinderartsen en medewerkers op het microbiologisch laboratorium.

1.5 Definities en begrippen

Diarree	Een veranderd patroon van ontlasting, met een andere consistentie (frequenter en/of dunnere ontlasting).
Immuungecompromitteerd	Individu met afweerstoornis op basis van ziekte (aangeboren of verworven) dan wel op basis van medicatie die de afweer vermindert (Opstelten et al., 2016).
Intestinale parasiet	Organisme (zowel protozoa als worm) dat (deels) in de darm van de mens leeft en/of zich daar vermenigvuldigt.
Kind	Individu <18 jaar
Klachten en/of symptomen	<ul style="list-style-type: none">- (bloederige) diarree en/of buikpijn langer dan 10 dagen;- worm gezien in/op/naast ontlasting;- huidafwijkingen;- perianale jeuk;- onbegrepen eosinofilie.
Migrant	Individu dat geboren is of langere tijd heeft verbleven in

	lage- en middeninkomenslanden en op het moment van onderzoek verblijft in een met Nederland vergelijkbare setting.
Pathogene darmparasiet	Darmparasiet die ziekte kan veroorzaken bij de mens.
Reiziger	Individu, reizend vanuit een sociaaleconomisch met Nederland vergelijkbare setting naar lage- en middeninkomenslanden.

Literatuurlijst

Wim Opstelten, J.W.J. (Hans) Bijlsma, Luc B.S. Gelinck, C.M.J. (Lian) Hielkema, Theo J.M. Verheij en Willem van Eden.
Risicogroepen en gevolgen voor de huisartspraktijk. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2016

Hoofdstuk 2

Methodiek

2.1 Geldigheid

Uiterlijk in 2023 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

2.2 Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door B. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

2.3 Doel en doelgroep

Doel

Het doel van het project is het ontwikkelen van een up-to-date multidisciplinaire richtlijn voor de diagnostiek van intestinale parasieten bij individuele patiënten (volwassenen en kinderen) met verdenking op een parasitaire darminfectie in de intra- en extramurale setting (eerste-, tweede- en derdelijn).

Doelgroep

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de diagnostiek van parasitaire darminfecties, zoals artsen-microbioloog, parasitologen, internisten, MDL-artsen, GGD-artsen, huisartsen, kinderartsen en medewerkers op het microbiologisch laboratorium.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2016 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met diarreeklachten (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepsleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende 2 jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Drs. T. Kortbeek (voorzitter), arts-microbioloog, RIVM, Bilthoven
- Dr. B. Mulder, arts-microbioloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen
- Dr. J. J. Verweij, medisch moleculair microbioloog/parasitoloog, ElisabethTweesteden Ziekenhuis, Tilburg
- Dr. T. Mank, parasitoloog, Stichting Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland, Haarlem
- Mevr. T. Derks, analist parasitologie, freelance
- Prof. dr. L.G. Visser, internist-infectioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Drs. R. van Kessel, arts M&G infectieziektebestrijding, GGD regio Utrecht en Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven

- Dr. A. Lucas, huisarts, medisch directeur Diagnostiek voor U, Eindhoven
- Drs. M. Ramos, arts-assistent in opleiding, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Drs. E. den Drijver, arts-assistent in opleiding, ElisabethTweesteden Ziekenhuis, Tilburg

Met ondersteuning van:

- Mw. B.S. Niël-Weise, arts-microbioloog (n.p.), zelfstandig richtlijnmethodoloog, Deventer
- Mw. Drs. H. Deurenberg, SIROSS, informatiespecialist, Oss

Belangenverklaringen

De werkgroepsleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen d.m.v. reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, een overzicht vindt u hieronder:

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis Valorisatie	Overige belangen
Bert Mulder	Arts-microbioloog	Hoofdredacteur NTMM (onbetaald); Referentielaboratorium SKNL parasitologie (onbetaald).	geen	geen	geen	Case contol study gastroenteritis (afgerond)	geen	geen
Titia Kortbeek	Arts-microbioloog	Lid visitatie commissie (AVC) NVMM (onbetaald); lid concilium microbiologicum NVMM (onbetaald); lid ESCMID study group clinical parasitology (onbetaald); lid MC COST Foodborn Parasites FA 1408 (onbetaald); lid MC COST Cystinet TD 1302 (onbetaald).			Boegbeeldfunctie bij beroepsgroep NVMM; boegbeeldfunctie bij beroepsorganisatie ESCMID-study group Clinical Parasitology	In dienst van RIVM-Cib en derhalve gefinancierd door VWS; VWS heeft echter geen belang bij de resultaten van het onderzoek.	Het eindproduct zal een richtlijn worden voor de beroepsgroep en verwerkt worden in paragraaf diagnostiek van de richtlijnen die betrekking hebben tot intestiale parasieten. Bovendien kan het resultaat worden gebruikt bij internationale richtlijnen (bijvoorbeeld op te stellen door ESCMID-study group Clinical Parasitology)	geen
Truus Derks	Adviseur/docent laboratoriumdiagnostiek	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen

	medische parasitologie (ZZP) op part-time basis							
Theo Mank	Klinisch parasitoloog	Bestuurslid SKML sectie parasitologie (onbetaald); Bestuurslid ESCMID studygroup Clinical Parasitology (onbetaald); vakinhoudelijk deskundigeRaad v Accrediatie tbv ISO 15189 2012 (betaald)	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Jaco Verweij	Medisch Moleculair Microbioloog en Parasitoloog	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Leo Visser	Internist	President International Society Travel Medicine (onbetaald); lid werkgroep LCR (vacatiegeld).	Eenmaal consultant reizigersvaccinatie GSK 2016 (onbetaald; reiskosten vergoed); Consultant rabiesvaccinatie GSK 2017 (onbetaald, reisonkosten vergoed)	geen	geen	geen	geen	geen
Rob van Kessel	Arts M&G-infectieziektenbestrijding	Participatie in bereikbaarheidsdiensten van de Landelijke Coördinatie Infectieziektenbestrijding (RIVM) (betaald); lid van de redactieraad richtlijnen infectieziektenbestrijding (onbetaald); bestuurslid van Stichting Het	geen	geen	geen	geen	geen	geen

		Alternatief (onbetaald).						
Annelies Lucas	Huisarts (np); Medisch directeur Diagnostiek voor U	Commissie NHG DTO handleiding (onbetaald); Commissie NHG LESA lab (onbetaald); commissie NHG LESA aanvullend onderzoek (onbetaald).	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Maria Rocio Ramos	AIOS medische microbiologie	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Evert den Drijver	AIOS medische microbiologie	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door in de voorbereidende fase de Patiëntenfederatie Nederland te vragen om schriftelijke input omtrent knelpunten en aandachtspunten. De Patiëntenfederatie kon dit verzoek niet doorzetten naar een specifieke patiëntenorganisatie “diagnostiek van intestinale parasieten”, omdat een dergelijke organisatie niet bestaat. Daarom kon de Patiëntenfederatie alleen algemene aandachtspunten meegegeven die voor deze patiënten van belang zijn. De werkgroep heeft de conceptrichtlijn ook tijdens de commentaarfase voorgelegd aan de Patiëntenfederatie Nederland.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren (zie implementatiehoofdstuk).

2.4 Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op ‘richtlijnen voor richtlijn’ voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen (www.cvz.nl).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Deze werden met de werkgroep besproken. Tevens werd aan de volgende organisaties gevraagd om knelpunten aan te dragen: het Zorginstituut Nederland, Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), Patiëntenfederatie Nederland, Zorgverzekeraars Nederland, Samenwerkende topklinische ziekenhuizen (STZ), Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie (NVKC), Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), Stichting Artsenlaboratoria Nederland (SAN), Laboratoria voor pathologie en medische microbiologie, Veldhoven (PAMM). Er werden geen additionele relevante knelpunten geïdentificeerd.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen en naar systematische reviews. Voor (internationale) richtlijnen is gezocht op de website van het RIVM en in de databases van National Guideline Clearinghouse (NGC), Guidelines International Network (GIN), World Health Organisation (WHO), Medline en Embase. Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens

werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepsleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen zijn te vinden in de methodologische checklijsten.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kwaliteit van bewijs ('quality of evidence') werd beoordeeld met behulp van GRADE (Guyatt et al., 2008). GRADE is een methode die per uitkomstmaat van een interventie, of voor een risico- of prognostische factor, een gradering aan de kwaliteit van bewijs toekent op basis van de mate van vertrouwen in de schatting van de effectgrootte (tabel 1 en 2).

Tabel 1 Indeling van de kwaliteit van bewijs volgens GRADE

Hoog	Er is veel vertrouwen dat het werkelijke effect dicht in de buurt ligt van het geschatte effect.
Matig	Er is matig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect, maar er is een mogelijkheid dat het hiervan substantieel afwijkt.
Laag	Er is beperkt vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillen van het geschatte effect.
Zeer laag	Er is weinig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van het geschatte effect.

Tabel 2 De kwaliteit van bewijs wordt bepaald op basis van de volgende criteria

Type bewijs	<p><i>Voor studies over interventies:</i> RCT start in de categorie 'hoog'. Observatieve studie start in de categorie 'laag'. Alle overige studietypen starten in de categorie 'zeer laag'.</p> <p><i>Voor studies over een risico- of prognostische factor:</i> Prospectieve of retrospectieve cohortstudie start in de</p>
--------------------	--

	categorie 'hoog'. Voor andere studieontwerpen wordt afgewaardeerd via 'risk of bias'.	
Afwaarderen	'Risk of bias'	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Inconsistentie	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Indirect bewijs	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Onnauwkeurigheid	– 1 Ernstig – 2 Zeer ernstig
	Publicatiebias	– 1 Waarschijnlijk – 2 Zeer waarschijnlijk
Opwaarderen	Groot effect	+ 1 Groot + 2 Zeer groot
	Dosis-respons relatie	+ 1 Bewijs voor gradiënt
	Alle plausibele 'confounding'	+ 1 zou een effect kunnen reduceren + 1 zou een tegengesteld effect kunnen suggereren terwijl de resultaten geen effect laten zien.

Formuleren van de conclusies

Een conclusie verwijst niet naar één of meer artikelen, maar wordt getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence).

Overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn naast de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs over de gewenste en ongewenste effecten van een interventie, of over de effectgrootte van een risico- of prognostische factor, vaak ook nog andere factoren van belang (Alonso-Coello et al., 2016).

Genoemd kunnen worden:

- kosten,
- waarden, voorkeuren en ervaringen van patiënten en behandelaars met betrekking tot interventies en uitkomsten van zorg,
- balans van gewenste en ongewenste effecten van interventies ten opzichte van geen of andere interventies,
- aanvaardbaarheid van interventies,

- haalbaarheid van een aanbeveling.

Bij voorkeur wordt ook voor deze aspecten naar wetenschappelijk bewijs gezocht. De werkgroep die deze richtlijn heeft opgesteld, heeft hiervan afgezien omdat de hiervoor benodigde tijd in geen enkele verhouding zou staan tot de verwachte opbrengst. De werkgroep heeft, daar waar dit noodzakelijk werd geacht, op basis van eigen ervaring en expertise de hiervoor genoemde aspecten geïnventariseerd.

Deze aspecten worden besproken na de 'conclusie' onder het kopje 'overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beste beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. Dit is afhankelijk van het gewicht dat wordt toegekend aan kosten, gewenste of ongewenste effecten en andere onder de overwegingen genoemde factoren.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden er interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de methodiek zoals beschreven in Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren: 6. Qualitätsindikatoren für Nationale VersorgungsLeitlinien (2009).

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader/vervolg onderzoek staat in het hoofdstuk Kennislacunes.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. Tevens werd de richtlijn voorgelegd aan de volgende organisaties ter becommentariëring: Zorginstituut Nederland, Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd, Patiëntenfederatie Nederland, Zorgverzekeraars Nederland, Samenwerkende topklinische ziekenhuizen, Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Stichting Artsenlaboratoria Nederland en Laboratoria voor pathologie en medische microbiologie Veldhoven. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar

aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Literatuurlijst

- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089.
- Guyatt et al., 2008Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 336: 924-6.
- Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren: 6. Qualitätsindikatoren für Nationale VersorgungsLeitlinien (2009).

Hoofdstuk 3 Indicaties voor parasitologisch onderzoek

3.1 Wanneer is bij patiënten parasitologisch onderzoek van de feces en eventueel aanvullende diagnostiek (serologie) geïndiceerd?

Inleiding

Parasitologisch fecesonderzoek kan in verschillende omstandigheden geïndiceerd zijn:

- 1) naar aanleiding van klachten;
- 2) naar aanleiding van bloedonderzoek (verhoogd aantal eosinofiele witte bloedcellen);
- 3) ter uitsluiting van een parasitaire darminfectie in afwezigheid klachten.

Hierbij kunnen de klachten specifiek in de richting van een parasitaire infectie wijzen zoals bij “worm in de ontlasting” of “een migrerende huiduitslag”. Meestal zijn de klachten minder specifiek zoals “buikpijn” en “diarree”.

Bij volwassenen en kinderen met buikpijn en/of diarree is het gewenst om een algemeen aanvaard moment af te spreken vanaf wanneer parasitologisch onderzoek van de ontlasting geïndiceerd is.

Indien klachten ontbreken, kan in bepaalde omstandigheden het toch wenselijk zijn om een parasitaire darminfectie uit te sluiten. Hierbij wordt vooral onderzoek verricht naar parasieten die onbehandeld op lange termijn of onder bepaalde omstandigheden schade kunnen aanrichten of die zich kunnen verspreiden in kwetsbare groepen.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de volgende richtlijnen:

- NHG-standaard Acute diarree (september 2014);
- NHG Laboratoriumdiagnostiek Diarree (Landelijke Eerstelijns Samenwerkingsafspraken: LESA (2014)
- NHG-standaard Buikpijn bij kinderen (september 2012);
- NHG-standaard Prikkelbare darmsyndroom (2012);
- NVK Functionele buikpijn (november 2015);
- IDSA guidelines Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea (december 2017).

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbeveling in 3.1 zal naar verwachting van de richtlijncommissie geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbeveling grotendeels al aansluit op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Bij patiënten met klachten/symptomen

Bij infecties met darmparasieten kan er sprake zijn van een scala van klachten en symptomen. Geen van deze klachten/symptomen is echter dermate specifiek dat het voldoende richting geeft voor het aan te vragen parasitologisch onderzoek.

Diarree en/of buikpijn gedurende 10 dagen of langer

Diarree wordt meestal veroorzaakt door virussen, bacteriële toxines of bacteriën (de Wit et al., 2001). Diarree veroorzaakt door deze verwekkers is meestal over binnen een week. Parasitaire infecties komen minder vaak voor. Vooral wanneer de diarree langer dan 10 dagen duurt, neemt het aandeel parasitaire infecties toe.

Bij volwassenen is langer bestaande diarree een indicatie voor giardia en cryptosporidium diagnostiek. Ook kunnen beide parasitaire infecties gepaard gaan met weinig tot geen klachten of alleen buikpijnklahten. Vandaar dat bij volwassenen met buikpijn en/of diarree klachten die langer dan 10 dagen bestaan parasitaire diagnostiek geïndiceerd is. Deze indicatiestelling is in lijn met de LESA-richtlijn (NHG Laboratoriumdiagnostiek Diarree, 2014).

Bij ongeveer 90% van de kinderen die zich presenteren met langer bestaande buikpijn, zonder diarree, wordt geen somatische oorzaak gevonden. Om deze reden is parasitologisch onderzoek niet standaard geïndiceerd bij kinderen met buikpijn > 10 dagen, omdat dit tot overdiagnostiek kan leiden. Bij kinderen is parasitologisch daarom geïndiceerd bij diarree klachten langer dan 10 dagen, eventueel in combinatie met buikpijn. Deze indicatiestelling is in lijn met deze in de NVK-richtlijn 'Functionele buikpijn' (2015) en de LESA-richtlijn (NHG Laboratoriumdiagnostiek Diarree, 2014).

Bloederige diarree

Hoewel *E. histolytica* in Nederland niet endemisch voorkomt is het wel mogelijk dat verspreiding plaats vindt van de parasiet onder (bijvoorbeeld) gezinsleden. *E. histolytica* kan in uitzonderlijke gevallen een zeer ernstige infectie veroorzaken: amoebiasis. Amoebiasis dient bij onbegrepen bloederige diarree, ook zonder tropenanamnese, te worden uitgesloten. Indien bij een patiënt amoebiasis wordt vastgesteld wordt aanbevolen om ook huisgenoten te onderzoeken op *E. histolytica*.

Worm gezien in/op/naast de ontlasting

Meestal heeft de patiënt de ontlasting al weggespoeld en is men aangewezen op de anamnese: anale jeuk en multiple kleine bewegende draadjes op de ontlasting (*Enterobius vermicularis*), korte, bewegende platte stukjes (*Taenia* spp.) of een lange ronde worm (*Ascaris lumbricoides* of artefact zoals een regenworm of voedingsvezel).

Huidafwijkingen

Tijdens de migratiefase van worminfecties kunnen urticaria en soms angio-oedeem optreden. Larva currens, een zich in uren verplaatsende lineaire huiduitslag, moet doen denken aan *Strongyloides stercoralis* of mijnwormen.

Eosinofilie

Eosinofilie ($>0,5 \times 10^9/L$) kan een aanwijzing zijn voor een worminfectie en daarmee een indicatie voor diagnostisch onderzoek. Het ontbreken van eosinofilie sluit een worminfectie niet uit. Vooral tijdens de migratie door het lichaam kan het aantal eosinofiele witte bloedcellen sterk verhoogd zijn. Eosinofilie en hoestklachten kunnen wijzen op een Loefflersyndroom door migrerende larven van bijvoorbeeld *Ascaris* of *Strongyloides*. Zolang de larven cq. wormen het darmstelsel nog niet bereikt hebben, kunnen nog geen wormeieren of larven in de ontlasting worden aangetoond. Bij leverbotinfecties, zoals fasciolasis, wordt eosinofilie in combinatie met afwijkende leverenzymwaarden gezien.

Bij immuungecompromitteerde patiënten

Bij immuungecompromitteerde patiënten is het van belang om vóór start van immuunsuppressie vast te stellen of er reden is voor parasitologisch onderzoek. Het gaat dan vooral om patiënten die een risico lopen op (een reactivatie van) een infectie met *Strongyloides* of *E. histolytica*. Daarnaast kunnen bepaalde protozoa bij immuungecompromitteerde patiënten ernstige infecties veroorzaken, te weten *Cryptosporidium* spp. , *E. histolytica*, microsporidia en *Cystoisospora belli*.

Bij reizigers

In het algemeen zal bij reizigers alleen een indicatie bestaan voor onderzoek naar parasitaire darminfecties als er klachten bestaan zoals diarree of eosinofilie (zie boven). Er dient rekening te worden gehouden met het tijdsverloop tussen mogelijke blootstelling en aanvragen van onderzoek. Het kan weken tot maanden duren voordat er eieren in de feces verschijnen of een immuunrespons aantoonbaar wordt.

Bij bijzondere verheffingen

Indien er aanwijzingen zijn voor bijzondere verheffingen van parasitaire infecties kan worden aanbevolen om bij betreffende patiëntengroepen additioneel parasitair fecesonderzoek te verrichten, zoals bijvoorbeeld bij reizigers die terugkeren uit een gebied met een voedselgerelateerde uitbraak: *Cyclospora cayetanensis* infecties bij reizigers naar Mexico of *Opistorchis felineus* infecties na het eten van rauwe zoetwater vis in Italië.

Bij patiënten zonder klachten/symptomen

In afwezigheid van klachten is screening zinvol om parasitaire infecties uit te sluiten die onbehandeld op lange termijn of onder bijzondere omstandigheden, zoals immuunsuppressie, schade kunnen veroorzaken. Bij werk gerelateerde keuring (uitkeuring) vanwege een verblijf in lage- en middeninkomenslanden wordt gescreend op *E. histolytica*, *Strongyloides stercoralis* en *Schistosoma* spp. (met name Sub-Sahara Afrika).

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbevelingen*

Het kunnen toepassen van de aanbevelingen in hoofdstuk 3 zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen over het algemeen al aansluiten op de huidige praktijk.

Ter informatie: de stakeholders zijn patiëntenorganisaties, internist-infectiologen, artsen-microbioloog, medisch moleculair microbiologen, deskundigen infectiepreventie, NVMM, NHG, NVP, laboratoria, NVIB, GGD, RIVM, IGJ en ziekenhuizen (NVZ en NFU) .

Rationale van de aanbeveling(en)

Bij het opstellen van de aanbevelingen is veel gewicht toegekend aan het feit dat de meeste diarreeklachten na een week over zijn. De aanbevelingen zijn aanvaardbaar en haalbaar voor alle belanghebbenden.

Aanbevelingen

Bij patiënten met klachten/symptomen

- Indicaties voor fecesonderzoek naar intestinale parasieten bij patiënten met klachten/symptomen zijn:
 - volwassenen met buikpijn en/of diarree klachten die langer dan 10 dagen bestaan (niet-reiziger en niet-migrant; reizigers; migranten; immuungecompromitteerde patiënten);
 - kinderen met diarree klachten die langer dan 10 dagen bestaan (niet-reiziger en niet-migrant; reizigers; migranten; immuungecompromitteerde patiënten);
 - patiënten die een worm of deel van een worm hebben gezien in, op of naast de ontlasting;
 - specifieke huidafwijkingen zoals larva currens of urticaria; jeuk;
 - onbegrepen eosinofilie (worminfecties).
- Fecesdiagnostiek naar *E. histolytica* bij onverklaarde bloederige diarree is geïndiceerd.
- Bij bijzondere verheffingen van een parasitaire infectie is additioneel parasitair fecesonderzoek geïndiceerd.
- Bij reizigers en/of migranten met onbegrepen eosinofilie en/of afwijkende leverenzymwaarden is onderzoek naar worminfecties (*Fasciola*, *Strongyloides*, *Schistosoma* spp.) geïndiceerd (zie flowchart).

Bij patiënten zonder klachten/symptomen

- Indicaties voor fecesonderzoek naar intestinale parasieten bij patiënten zonder klachten/symptomen zijn:
 - voorafgaand aan immunosuppressieve therapie;
 - een werk gerelateerde keuring (uitkeuring) vanwege een verblijf in lage- en middeninkomenslanden.

Literatuurlijst

- de Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, Wannet WJ, Vinjé J, van Leusden F, Bartelds AI, van Duynhoven YT. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol.* 2001 Oct 1;154(7):666-74.
- Edeling WM, Verweij JJ, Ponsioen CI, Visser LG. Uitbraak van amoebiasis in een Nederlands gezin; tropen onverwacht dichtbij. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004 148(37):1830-4.
- Overbosch FW, van Gool T, Matser A, Sonder GJB. Low incidence of helminth infections (schistosomiasis, strongyloidiasis, filariasis, toxocariasis) among Dutch long-term travelers: A prospective study, 2008-2011. *PLoS One.* 2018 May 30;13(5):e0197770.

Hoofdstuk 4 Diagnostisch pakket

4.1 Naar welke pathogenen is laboratoriumonderzoek geïndiceerd bij een diagnostische aanvraag voor parasitologisch onderzoek?

Inleiding

Er is een groot aantal humane darmparasieten dat een zeer grote verscheidenheid vertoont in het voorkomen en de klachten die zij veroorzaken. De keuze waarop het parasitologisch onderzoek zich moet richten is sterk afhankelijk van de prevalentie van deze parasieten in de betreffende onderzoekspopulatie. Daarom is een literatuuranalyse uitgevoerd om de prevalentie in kaart te brengen van de verschillende darmparasieten in de Nederlandse laboratoriumsetting.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden heeft de werkgroep drie systematische literatuuranalyses uitgevoerd met de volgende PICO-vraagstellingen:

1. Wat is de prevalentie van de volgende protozoa in feces van patiënten met of zonder buikklachten/diarree en wonende in een met Nederland vergelijkbare setting: *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora cayetanensis*, *Cystoisospora belli*, microsporidia en *Balantidium coli*?
2. Wat is de prevalentie van *Dientamoeba fragilis* en *Blastocystis* sp in feces van patiënten met of zonder buikklachten/diarree en wonende in een met Nederland vergelijkbare setting?
3. Wat is de prevalentie van de volgende worminfecties gedetecteerd in feces van patiënten met of zonder buikklachten/diarree en wonende in een met Nederland vergelijkbare setting: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiuria*, mijnwormen (*Necator americanus* en *Ancylostoma duodenale*), *Hymenolepis nana*, *Taenia* spp., *Diphyllobothrium* spp., *Strongyloides stercoralis* en *Enterobius vermicularis*?

In de Medline (OVID) database is een systematische literatuursearch verricht voor de periode van 2007 tot 2017. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 1.

Na ontdebellen leverde de literatuurzoekactie 1010 treffers op. Studies die voldeden aan de selectiecriteria in tabel 1 zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur.

Tabel 1. Selectiecriteria

Type studies	cross-sectioneel onderzoek; case-control (op voorwaarde dat het bij de cases om opeenvolgende patiënten gaat; de groep cases en groep controles worden opgevat als twee niet vergelijkende cohorten); niet vergelijkend observationeel onderzoek (prospectief en retrospectief)
Type patiënten	volwassenen en kinderen met en zonder buikklachten/darmklachten die wonen in een vergelijkbare setting als Nederland (Noord-/West-/Zuid-Europa, Canada, Verenigde Staten, Australië en Nieuw-Zeeland)
Type interventies	detectie van protozoa/wormen in feces met behulp microscopie, PCR of antigeentest
Type	frequentie van onderstaande protozoa en wormen

uitkomstma	<u>Protozoa</u>
ten	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Giardia lamblia</i> - <i>Cryptosporidium</i> spp. - <i>Entamoeba histolytica</i> - <i>Cyclospora cayetanensis</i> - <i>Cystoisospora belli</i> - microsporidia - <i>Balantidium coli</i> - <i>Dientamoeba fragilis</i> - <i>Blastocystis</i> sp
	<u>Wormen</u>
	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Ascaris lumbricoides</i> - <i>Trichuris trichiura</i> - mijnwormen (<i>Necator americanus</i> & <i>Ancylostoma duodenale</i>) - <i>Hymenolepis nana</i> - <i>Taenia</i> spp. - <i>Diphyllobothrium</i> spp. - <i>Strongyloides stercoralis</i> - <i>Enterobius vermicularis</i>
Type setting	eerste lijn, tweede lijn, derde lijn
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> - Case reports - Uitbraak rapportages - Studies waar alleen naar <i>Giardia lamblia</i> en/of <i>Cryptosporidium</i> spp. is gekeken - Diagnostiek m.b.v. serologie - Data m.b.t. non-histolytica <i>Entamoeba</i> spp., <i>Iodamoeba bütschlii</i>, <i>Endolimax nana</i>, <i>Trichomonas</i>, <i>Chilomastix mesnili</i>

Eenenveertig onderzoeken voldeden aan de selectiecriteria en zijn opgenomen in de literatuuranalyse ((1–41)). Voor de in- en exclusiecriteria van de individuele studies zie bijlage 2.

Samenvatting literatuur

Definities van ‘reiziger’ en ‘migrant’ in de studies waren niet altijd éénduidig omschreven of volledig overeenkomstig met de gehanteerde definities. Toch heeft de werkgroep besloten om ook die studies in de literatuuranalyse mee te nemen waarin onderstaande definities werden gehanteerd:

Reiziger:

Studies alwaar de populatie is geselecteerd binnen een reizigers-poli (“Travel Clinic”) of vergelijkbare setting (19,20,28,34,39,41). Slechts een beperkt aantal studies definieerde duur na terugkomst in land van herkomst. In de studie van Soonawala et al. (34) was dit twee weken en in de studie van Zboromyrska et al. (41) was de grens gelegd op vijf dagen na terugkomst.

Migrant:

Over het algemeen betrof het onderzoekspopulaties die niet geboren waren in landen zoals Noord-/West-/Zuid-Europa, Canada, Verenigde Staten, Australië of Nieuw-Zeeland.

Review 1 (PICO 1): Prevalentie van de volgende protozoaire infecties gedetecteerd in feces van patiënten met of zonder buikklachten/diarree en wonende in een met Nederland vergelijkbare setting: Giardia lamblia, Cryptosporidium spp., Entamoeba histolytica, Cyclospora cayetanensis, Cystoisospora belli, microsporidia en Balantidium coli

In 39 studies van de 41 geanalyseerde onderzoeken is diagnostiek naar protozoa verricht (1–5,7–32,34–41).

Onderzoeksdesign

In tabel 2 vindt u de onderzoeksdesign van de 39 opgenomen studies.

Tabel 2. Overzicht onderzoeksdesign

Onderzoeksdesign	Aantal studies
case-control onderzoek	16 studies ^{1, 3, 4, 7, 9, 16, 19, 20, 23, 28, 36, 37-41}
cross-sectioneel onderzoek	18 studies ^{2, 8, 10-13, 15, 17, 18, 21, 22, 24, 25, 27, 29, 30, 32, 35}
retrospectief cohort onderzoek	Drie studies ^{5, 26, 31}
prospectief cohort onderzoek	Twee studies ^{14, 34}

Land waar studie is verricht

In tabel 3 vindt u een overzicht van de landen waar de 39 opgenomen studies zijn uitgevoerd.

Tabel 3. Landen waar studies zijn verricht

Studie verricht in	Aantal studies
Nederland	Tien studies ^{3, 4, 11, 13, 14, 21, 24, 34, 36, 38}
Italië	Acht studies ^{1, 7, 16-18, 25, 26, 32}
Duitsland	Vier studies ^{19, 20, 28, 29}
Spanje	Vier studies ^{15, 30, 31, 41}
Denemarken	Drie studies ^{10, 23, 35}
Verenigde Staten	Drie studies ^{2, 8, 9}
Australië	Twee studies ^{5, 12}
België	Twee studies ^{39, 40}
Canada	Eén studie ²⁷
IJsland	Eén studie ²²
Verenigd Koninkrijk	Eén studie ³⁷

Studiepopulaties

Het aantal onderzochte personen varieerde in de studies van n=103 tot n= 371424. De studiepopulaties varieerden sterk tussen de studies:

Reizigers: vijf studies onderzochten de prevalentie van protozoa bij reizigers (20,28,34,39,41).

Migranten: negen studies rapporteerden de prevalentie van protozoa in feces van migranten (1,7,16–18,20,25,26,30).

Immuungecompromitteerde patiënten: geen studie rapporteerde de prevalentie van protozoa in feces bij immuungecompromitteerde patiënten.

Kinderen: veertien studies rapporteerden de prevalentie van protozoa in feces van kinderen (3,5,7,9,11,13,14,16,21,24–26,28,29).

Patiënten met darmklachten: bij 24 studies is aangegeven of sprake is van specifieke darmklachten (1–4,7–10,12–15,21–24,28,29,31,37–41).

Patiënten met eosinofilie: één studie onderzocht de prevalentie van protozoa in feces van migranten met eosinofilie(30). Deze studie had geen controlegroep van patiënten zonder eosinofilie.

Detectiemethodes

Er is gebruik gemaakt van microscopie, PCR en antigeentest, dan wel een combinatie van deze methoden. In 26 studies is gebruik gemaakt van microscopie voor de diagnostiek naar protozoaire infecties (1,4,5,7-9,12,15,17-19,22,23,25,27-30,32,35-41). In zestien studies is sprake van PCR diagnostiek (3-5,7,11,12,21,23,24,34,36-41). In zes studies zijn antigeentesten gebruikt (7,19,27,29,37,39). Ten slotte is bij acht studies niet duidelijk beschreven welke diagnostiek is gebruikt of gespecificeerd welke resultaten bij welke detectiemethode horen (2,10,13,14,16,20,26,31). In tabel 4. is per species aangegeven welke diagnostische methoden zijn gebruikt.

Tabel 4 Overzicht detectiemethodes

Detectie-techniek	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Cryptosporidium</i> spp.	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Cyclospora cayetanensis</i>	<i>Cystoisospora belli</i>
Microscopie	20 studies 1, 4, 7-9, 15, 17, 18, 22, 25, 27-30, 32, 35, 36, 38-41	19 studies 1, 4, 7-9, 15, 17, 22, 25, 27-30, 32, 35, 36, 38-41	0 studies	22 studies 1, 2, 5, 7, 8, 15, 16-18, 22, 25, 27, 28, 30, 32, 35, 37-41	19 studies 1, 2, 5, 7, 8, 15-18, 22, 25, 27, 28, 30, 32, 35, 38-41
PCR	14 studies 3, 4, 5, 7, 11, 12, 21, 23, 24, 34, 36, 37-41	14 studies 3, 4, 5, 7, 11, 12, 21, 23, 24, 34, 36, 37-41	12 studies 3, 5, 7, 12, 21, 23, 24, 34, 38-41	0 studies	0 studies
Antigeentest	5 studies 7, 27, 29, 37, 39	5 studies 7, 27, 29, 37, 39	2 studies 19, 39	0 studies	0 studies
Onbekend	9 studies 2, 10, 13, 14, 16, 20, 26, 31	7 studies 2, 10, 13, 16, 20, 26, 31	3 studies 10, 13, 26	3 studies 20, 26, 31	2 studies 26, 31

Resultaten

In tabel 5 zijn de resultaten weergegeven voor *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora cayetanensis* en *Cystoisospora belli*. Voor microsporidia en *Balantidium coli* zijn onvoldoende data beschikbaar om deze in beschouwing te nemen. De data zijn opgesplitst in de 3 subgroepen (reizigers, migrant, niet-reiziger en niet-migrant). Binnen deze groepen zijn data met- en zonder klachten opgesplitst. Voor immuungecompromitteerde patiënten zijn geen data gevonden. Voor kinderen en volwassenen was het niet mogelijk om de data opgesplitst weer te geven per subgroep, omdat in de verschillende studies de data niet of niet in vergelijkbare leeftijdscategorieën waren ingedeeld. Eosinofilie werd slechts in één studie bij migranten specifiek benoemd zonder controle groep (30).

Tabel 5 Resultaten prevalentie protozoa in feces (%)

	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Cryptosporidium</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Cyclospora cayetanensis</i>	<i>Cystoisospora belli</i>
Niet-reiziger/ niet-migrant	0 -11.1 % 1-5, 7-11, 13-16, 18, 21-24, 26, 27, 29, 31, 32, 35-38, 40	0 -7.3 % 1-5, 7-11, 13, 15, 16, 21-24, 26, 27, 31, 32, 35-38, 40	0 -0.4 % 1, 3-5, 7, 10, 12, 13, 21, 24, 26, 38, 40 (0,8 % ²³) [§]	0 -0.2 % 1, 2, 5, 7-10, 15, 16, 18, 22, 23, 26, 27, 31, 32, 37, 38, 40 (1,0 % ³⁵) [#]	0 -0.1 % 1, 2, 5, 7-10, 15, 16, 18, 22, 23, 26, 27, 31, 32, 35, 38, 40
Met klachten	0 -11.1 % 1-4, 7-10, 13-15, 21-24, 29, 31, 37, 38, 40	0 -7.3 % 1-4, 7-10, 13, 15, 21-24, 29, 31, 37, 38, 40	0 -0.4 % 1, 3, 4, 7, 10, 12, 13, 21, 24, 38, 40 (0,8 % ²³) [§]	0 -0.1 % 1, 2, 7-8, 15, 22, 23, 31, 37, 38, 40	0 -0.1 % 1, 2, 7-8, 15, 22, 23, 31, 38, 41

Zonder klachten	0.2 -6.1 % 3, 9, 23	0.3 -2.2 % 3, 9, 23	0 % 3, 23	*	*
Reiziger	0 -6.1 % 20, 28, 34, 39, 41	0 -2.6 % 20, 28, 34, 39, 41	0 -0.5 % 20, 34, 39, 41	0 -2.7 % 20, 28, 39, 41	0 -0.1 % 28, 39, 41
met klachten	0 -6.1 % 28, 39, 41	0 -2.6 % 28, 39, 41	0 -0.5 % 39, 41	0.2-2.7 % 28, 39, 41	0 -0.1 % 28, 39, 41
zonder klachten	5.4 % 28	0 % 28	0 % 28	0 % 28	0 % 28
Migrant	0.6 -10.1 % 1, 7, 16-18, 20, 25, 26, 30	0 -0.3 % 1, 7, 16-18, 20, 25, 26, 30	0.1-0.2 % 7, 26	0 -0.3 % 1, 7, 16-18, 20, 25, 26, 30	0 -0.6 % 1, 7, 16-18, 25, 26, 30
met klachten	3.3-4.6 % 1, 7	0 -0.2 % 1, 7	0.1 % 7	0 % 1, 7	0 -0.2 % 1, 7
zonder klachten	*	*	*	*	*

§ Uitbijter ten opzichte van andere studies, mogelijk beïnvloed door beperkte studiegrootte (n=124)

Uitbijter ten opzichte van andere studies, mogelijk beïnvloed door beperkte studiegrootte (n=103)

* Geen gegevens beschikbaar in de literatuur.

Kwaliteit van bewijs:

De GRADE-systematiek biedt nog geen ondersteuning voor het systematisch beoordelen van de kwaliteit van bewijs voor prevalentieonderzoek. De werkgroep heeft als uitgangspunt genomen dat voor observationeel/cross-sectioneel onderzoek de kwaliteit van bewijs hoog start. Het GRADE-criterium 'indirectheid' kan gebruikt worden om de mate van (on-)zekerheid van de resultaten duidelijk te maken: de extrapoleerbaarheid van de studieresultaten naar een individueel Nederlands microbiologisch laboratorium is onzeker, omdat 1) studies vooral de groep niet-reizigers/niet-migrant onduidelijk beschreven: mogelijk bevonden zich in deze groep ook migranten en reizigers zonder dat de onderzoekers hiervan op de hoogte waren; 2) de studies verschillende definities hanteerden voor migranten/reizigers (verschillende endemische gebieden); en 3) de studies niet voor elke individuele parasiet de optimale detectiemethode(s) gebruikten. Daarom heeft de werkgroep de bewijskracht afgewaardeerd van hoog naar matig.

Bij de groep 'niet-reiziger en niet-migrant met klachten' zijn er drie studies (2, 13 en 22) waarbij gekeken is in patiënten met acute gastro-enteritis klachten in tegenstelling tot de overige studies waarbij het algemene niet verder gedefinieerde darmklachten betrof. De gevonden prevalentie voor *Giardia* in deze populaties (niet-parasitaire oorzaken zijn meer voor de hand liggend) geven waarschijnlijk de achtergrond prevalentie in de populatie zonder klachten weer, de gevonden range in prevalentie voor *Giardia* in deze groepen verandert echter niet. De prevalentie van *Cryptosporidium* is in deze groep hoog, wat gezien de bekend meer acute presentatie van *Cryptosporidium* niet onverwacht is.

Conclusies

	Niet-reizigers en niet-migranten - <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Cyclospora cayetanensis</i> , <i>Cystoisospora belli</i> ,
	De prevalentie van de bovenstaande protozoa in feces van niet-reizigers en niet-

<p>Matig GRADE</p>	<p>migranten wonende in een met Nederland vergelijkbare setting varieert tussen de 0 en 11,1%.</p> <p><u>Bij niet-reizigers en niet migranten met klachten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Giardia lamblia</i> 0 -11,1% - <i>Cryptosporidium</i> spp. 0 -7,3% - <i>Entamoeba histolytica</i> 0 -0,4% - <i>Cyclospora cayetanensis</i> 0 -0,1% - <i>Cystoisospora belli</i> 0 -0,1% <p><i>Bron: Belli et al, 2014 (1), Bresee et al, 2012 (2), Bruijnesteijn et al, 2015 (3), Bruijnesteijn et al, 2009 (4), Calderaro et al, 2014 (7), Church et al, 2010 (8), Denno et al, 2012 (9), Engsbro et al, 2014 (10), Friesema et al, 2012 (13), Gijssbers et al, 2013 (14), Gonzalez et al, 2011 (15), Heusinkveld et al, 2016 (21), Hilmarsdóttir et al, 2012 (22), Krogsgaard et al, 2015 (23), Sagebiel et al, 2009 (29), Sanchez et al, 2015 (31), Tam et al, 2012 (37), Ten Hove et al, 2007 (38), Van Lint et al, 2013 (40)</i></p> <p><u>Bij niet-reizigers en niet migranten zonder klachten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Giardia lamblia</i> 0,2-6,1% - <i>Cryptosporidium</i> spp. 0,3-2,2% - <i>Entamoeba histolytica</i> 0% <p><i>Bron: Bruijnesteijn et al, 2015 (3), Denno et al, 2012 (9), Krogsgaard et al, 2015 (23)</i></p>
------------------------	---

<p>Matig GRADE</p>	<p>Reizigers - <i>Giardia lamblia</i>, <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Cyclospora cayetanensis</i>, <i>Cystoisospora belli</i></p> <p>De prevalentie van de bovenstaande protozoa in feces bij reizigers wonende in een met Nederland vergelijkbare setting varieert tussen de 0 en 6,1%.</p> <p><u>Bij reizigers met klachten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Giardia lamblia</i> 0 -6,1% - <i>Cryptosporidium</i> spp. 0 -2,6% - <i>Entamoeba histolytica</i> 0 -0,5% - <i>Cyclospora cayetanensis</i> 0,2-2,7% - <i>Cystoisospora belli</i> 0 -0,1% <p><i>Bron: Paschke et al, 2011 (28), Ten Hove et al, 2009 (39), Zboromyrska et al, 2014 (41)</i></p> <p><u>Bij reizigers zonder klachten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Giardia lamblia</i> 5,4% - <i>Cryptosporidium</i> spp. 0% - <i>Entamoeba histolytica</i> 0% - <i>Cyclospora cayetanensis</i> 0% - <i>Cystoisospora belli</i> 0%
------------------------	---

Bron Paschke et al, 2011 (28)

Laag GRADE	<p>Migranten - <i>Giardia lamblia</i>, <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Cyclospora cayetanensis</i>, <i>Cystoisospora belli</i></p> <p>De prevalentie van de bovenstaande protozoa in feces van migranten wonende in een met Nederland vergelijkbare setting varieert tussen de 0 en 10,1%.</p> <p><u>Bij migranten met klachten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Giardia lamblia</i> 3,3-4,6% - <i>Cryptosporidium</i> spp. 0-0,2% - <i>Entamoeba histolytica</i> 0,1% - <i>Cyclospora cayetanensis</i> 0% - <i>Cystoisospora belli</i> 0-0,2% <p>Bron: Belli et al, 2014 (1), Calderaro et al, 2014 (7)</p> <p><u>Bij migranten zonder klachten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Geen data beschikbaar
---------------	---

—	<p>Reizigers, Migranten en Niet-reizigers en niet-migranten - microsporidia en <i>Balantidium coli</i></p> <p>Op basis van gevonden studies in de review kan geen uitspraak worden gedaan over de prevalentie van microsporidia en <i>Balantidium coli</i> in feces bij reizigers, migranten en niet-reizigers en niet-migranten.</p>
---	--

—	<p>Kinderen en immuungecompromitteerde patiënten</p> <p>In de gevonden studies zijn geen data beschikbaar ten aanzien van de prevalentie van protozoaire infecties* bij immuungecompromitteerde patiënten en kinderen.</p> <p>* <i>Giardia lamblia</i>, <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Cyclospora cayetanensis</i>, <i>Cystoisospora belli</i>, microsporidia en <i>Balantidium coli</i></p>
---	--

Review 2 (PICO 2). Prevalentie van *Dientamoeba fragilis* en *Blastocystis* sp in feces van patiënten met of zonder buikklachten/diarree en wonende in een met Nederland vergelijkbare setting

In 35 van de 41 studies is gekeken naar *Dientamoeba* (1–5,7–11,13–18,20–32,35,36,38–41) en in 31 van de 41 studies naar *Blastocystis* sp (1,2,5,7–10,13–18,20,22–32,35,36,38–41).

Onderzoeksdesign

In tabel 6. vindt u een overzicht van het onderzoeksdesign van de 35 opgenomen studies over *Dientamoeba fragilis*.

Tabel 6. Overzicht onderzoeksdesign *Dientamoeba fragilis*

Onderzoeksdesign	Aantal studies
case-control onderzoek	14 studies ^{1, 3, 4, 7, 9, 16, 20, 23, 28, 36, 38-41}
cross-sectioneel onderzoek	17 studies ^{2, 8, 10, 11, 13, 15, 17, 18, 21, 22, 24, 25, 27, 31, 30, 32, 35}

retrospectieve cohort onderzoek	Drie studies ^{5, 26, 31}
prospectieve cohort onderzoek	Eén studie ¹⁴

In tabel 7. vindt u een overzicht van het onderzoeksdesign van de 31 opgenomen studies over *Blastocystis* sp.

Tabel 7 Overzicht onderzoeksdesign

Onderzoeksdesign	Aantal studies
case-control onderzoek	12 studies ^{1, 7, 9, 16, 20, 23, 28, 36, 38-41}
cross-sectioneel onderzoek	15 studies ^{2, 8, 10, 13, 15, 17, 18, 22, 24, 25, 27, 29, 30, 32, 35}
retrospectieve cohort onderzoek	Drie studies ^{5, 26, 31}
prospectieve cohort onderzoek	Eén studie ¹⁴

Land waar studie is verricht

In tabel 8. vindt u de landen waar de studies naar *Dientamoeba fragilis* zijn uitgevoerd.

Tabel 8 Landen waar studies zijn verricht m.b.t. *Dientamoeba fragilis*

Studie verricht in	Aantal studies
Nederland	Negen studies ^{3, 4, 11, 13, 14, 21, 24, 36, 38}
Italië	Acht studies ^{1, 7, 16-18, 25, 26, 32}
Spanje	Vier studies ^{15, 30, 31, 41}
Denemarken	Drie studies ^{10, 23, 35}
Duitsland	Drie studies ^{20, 28, 29}
Verenigde Staten	Drie studies ^{2, 8, 9}
België	Twee studies ^{39, 40}
Australië	Eén studie ⁴
Canada	Eén studie ²⁷
IJsland	Eén studie ²²

In tabel 9. vindt u de landen waar de studies naar *Blastocystis* sp zijn uitgevoerd.

Studie verricht in	Aantal studies
Italië	Acht studies ^{1, 7, 16, 17, 18, 25, 26, 32}
Nederland	Vijf studies ^{13, 14, 24, 36, 38}
Spanje	Vier studies ^{15, 30, 31, 41}
Denemarken	Drie studies ^{10, 23, 35}
Duitsland	Drie studies ^{20, 28, 29}
Verenigde Staten	Drie studies ^{2, 8, 9}
België	Twee studies ^{39, 40}
Australië	Eén studie ⁵
Canada	Eén studie ²⁷
IJsland	Eén studie ²²

Studiepopulaties

De studiegrootte valt bij zowel *Dientamoeba* als bij *Blastocystis* in een range tussen de n=103 tot n=371424.

Reizigers: vier studies onderzochten de prevalentie van *Dientamoeba fragilis* en *Blastocystis* sp bij reizigers (20,28,39,41).

Migranten: negen studies rapporteerden de prevalentie van *Dientamoeba fragilis* in feces van migranten (1,7,16–18,20,25,26,30).

Acht studies rapporteerden de prevalentie van *Blastocystis* sp in feces van migranten (1,7,17,18,20,25,26,30).

Immuungecompromitteerde patiënten: geen studie rapporteerde de prevalentie van *Dientamoeba fragilis* en/of *Blastocystis* sp in feces bij immuungecompromitteerde patiënten.

Kinderen: veertien studies rapporteerden de prevalentie van *Dientamoeba fragilis* in feces van kinderen (3,5,7,9,11,13,14,16,21,24–26,28,29).

Tien studies rapporteerden de prevalentie van *Blastocystis* sp in feces kinderen (5,7,9,13,14,24–26,28,29).

Patiënten met darmklachten: bij 22 studies m.b.t. *Dientamoeba fragilis* is aangegeven of sprake is van specifieke darmklachten (1–4,7–10,13–15,21–24,28,29,31,38–41).

Bij negentien studies mbt *Blastocystis* sp is aangegeven of er sprake is van specifieke darmklachten (1,2,7–10,13–15,22–24,28,29,31,38–41).

Patiënten met eosinofilie: één studie onderzocht de prevalentie van *Dientamoeba fragilis* en *Blastocystis* sp in feces van migranten met eosinofilie (30).

Detectiemethodes

Bij de diagnostiek naar *Dientamoeba* en *Blastocystis* is gebruik gemaakt van microscopie of PCR. In tabel 10. is per species aangegeven welke diagnostische methoden zijn gebruikt.

Tabel 10 Overzicht detectiemethodes

Detectietechniek	<i>Dientamoeba fragilis</i>	<i>Blastocystis</i> sp
Microscopie	22 studies 1, 4, 5, 7-9, 15, 17, 18, 22, 25, 27-30, 32, 35, 36, 38-41	22 studies 1, 5, 7-9, 15, 17, 18, 22, 23, 25, 27-30, 32, 35, 36, 38-40
PCR	8 studies 3, 4, 7, 11, 21, 23, 24, 36	2 studies 24, 36
Onbekend	8 studies 2, 10, 13, 14, 16, 20, 26, 31	7 studies 2, 10, 13, 14, 20, 26, 31

Resultaten

Tabel 11 Resultaten prevalentie *Dientamoeba fragilis* en *Blastocystis* sp in feces (%)

	<i>Dientamoeba fragilis</i>	<i>Blastocystis</i> sp
Niet-reiziger en Niet-migrant	0 -59.1 % 1-5, 7-11, 13, 14-16, 18, 22-24, 26, 27, 29, 31, 32, 35, 36, 38, 40	0 -29.,0 % 1, 2, 5, 7-10, 13, 14, 16, 18, 22-24, 26, 27, 29, 31, 32, 35, 36, 38, 40
<i>Met klachten</i>	0 -59.1 % 1-4, 7-10, 13, 14, 15, 21-24, 29, 31, 38, 40	0 -28.7 % 1, 2, 7-10, 13, 14, 15, 22-24, 29, 31, 38, 40
<i>Zonder klachten</i>	32.5-50.6 % 3, 9, 23	0.2-22.2 % 9, 23
Reiziger	0 -1.8 % 20, 28, 39, 41	0 -14.9 % 20, 28, 39, 41
<i>met klachten</i>	0 -0.1 % 28, 39, 41	0 -14.9 % 28, 39, 41

<i>zonder klachten</i>	1.8 % [§] 28	3.6 % 28
Migrant	0 -4.3 % 1, 7, 16, 17, 18, 20, 25, 26, 30	4.7-30.9 % 1, 7, 17, 18, 20, 25, 26, 30
<i>met klachten</i>	0.4-4.3 % 1, 7	26.4-30.9 % 1, 7
<i>zonder klachten</i>	*	*

[§] mogelijk beïnvloed door beperkte studiegrootte, Eén uit totaal (n=56)

Voor immuungecompromitteerde patiënten zijn geen data gevonden. Voor kinderen en volwassenen was het niet mogelijk om de data opgesplitst weer te geven per subgroep.

Kwaliteit van bewijs:

De werkgroep heeft de bewijskracht afgewaardeerd van hoog naar matig (zie review 1).

Ter info: bij de studies naar *Dientamoeba fragilis* en *Blastocystis* sp in reizigers en migranten is alleen microscopie verricht op niet gefixeerd materiaal. Om die reden is de kwaliteit van bewijs met twee niveaus verlaagd.

Conclusies

Matig GRADE	Niet-reizigers en niet-migranten – <i>Dientamoeba fragilis</i> en <i>Blastocystis</i> sp
	De prevalentie van <i>Dientamoeba</i> in feces van niet-reizigers/niet-migranten met klachten die wonen in een met Nederland vergelijkbare setting varieert tussen de 0 en 59,1%.
	<i>Bron: Belli et al, 2014 (1), Bresee et al, 2012 (2), Bruijnesteijn et al, 2015 (3), Bruijnesteijn et al, 2009 (4), Calderaro et al, 2014 (7), Church et al, 2010 (8), Denno et al, 2012 (9), Engsbro et al, 2014 (10), Friesema et al, 2012 (13), Gijsbers et al, 2013(14), González et al, 2011 (15), Heusinkveld et al, 2016 (21), Hilmarsdóttir et al, 2012 (22), Krogsgaard et al, 2015 (23), Maas et al, 2014 (24), Sagebiel et al, 2006 (29), Sánchez et al, 2015 (31), Ten Hove et al, 2007 (38), Van Lint et al, 2013 (40)</i>
	De prevalentie van <i>Dientamoeba</i> in feces van niet-reizigers en niet-migranten <u>zonder</u> klachten die wonen in een met Nederland vergelijkbare setting varieert tussen de 32,5 en 50,6%.
	<i>Bron Bruijnesteijn et al, 2015 (3), Denno et al, 2012 (9), Krogsgaard et al, 2015 (23)</i>
	De prevalentie van <i>Blastocystis</i> sp in feces van niet-reizigers en niet-migranten <u>met</u> klachten die wonen in een met Nederland vergelijkbare setting lijkt varieert tussen de 0 en 28,7%.
	<i>Bron: Belli et al, 2014 (1), Bresee et al, 2012 (2), Calderaro et al, 2014 (7), Church et al, 2010 (8), Denno et al, 2012 (9), Engsbro et al, 2014 (10), Friesema et al, 2012 (13), Gijsbers et al, 2013(14), González et al, 2011 (15), Hilmarsdóttir et al, 2012 (22), Krogsgaard et al, 2015 (23), Maas et al, 2014 (24), Sagebiel et al, 2006 (29), Sánchez et al, 2015 (31), Ten Hove et al, 2007 (38), Van Lint et al, 2013 (40)</i>
	De prevalentie van <i>Blastocystis</i> sp bij niet-reizigers en niet-migranten <u>zonder</u>

	klachten die wonen in een met Nederland vergelijkbare setting varieert tussen de 0,2 en 22,2%. <i>Bron: Denno et al, 2012 (9), Krogsgaard et al, 2015 (23)</i>
--	---

Laag GRADE	Reizigers - <i>Dientamoeba fragilis</i> en <i>Blastocystis</i> sp De prevalentie van <i>Dientamoeba fragilis</i> in feces van reizigers, wonende in een met Nederland vergelijkbare setting varieert in de geanalyseerde studies tussen 0 en 1,8%. <i>Bron: Herbinger et al, 2016 (20), Paschke et al, 2011 (28), Ten Hove et al, 2009 (39), Zboromyrska et al, 2014 (41)</i>
	De prevalentie van <i>Dientamoeba fragilis</i> in feces van reizigers <u>met</u> klachten die wonen in een met Nederland vergelijkbare setting varieert in de geanalyseerde studies tussen de 0 en 0,1%. <i>Bron: Paschke et al, 2011 (28), Ten Hove et al, 2007 (39), Zboromyrska et al, 2014 (41)</i>
	De prevalentie van <i>Dientamoeba fragilis</i> in feces van reizigers <u>zonder</u> klachten en wonende in een met Nederland vergelijkbare setting is in de geanalyseerde studie 1,8%. <i>Bron: Paschke et al, 2011 (28)</i>
	De prevalentie van <i>Blastocystis</i> sp in feces van reizigers <u>met</u> klachten die wonen in een met Nederland vergelijkbare setting varieert in de geanalyseerde studies tussen de 0 en 14,9%. <i>Bron: Paschke et al, 2011 (28), Ten Hove et al, 2007 (39), Zboromyrska et al, 2014 (41)</i>
	De prevalentie van <i>Blastocystis</i> sp in feces van reizigers <u>zonder</u> klachten en wonende in een met Nederland vergelijkbare setting is in de geanalyseerde studie 3,6%. <i>Bron: Paschke et al, 2011 (28)</i>

Laag GRADE	Migranten - <i>Dientamoeba fragilis</i> en <i>Blastocystis</i> sp De prevalentie van <i>Dientamoeba fragilis</i> in feces van migranten wonende in een met Nederland vergelijkbare setting varieert in de geanalyseerde studies tussen de 0 en 4,3%. <i>Bron: Belli et al, 2014 (1), Calderaro et al, 2010 (7), Grande et al, 2011 (16), Gualdieri et al, 2016 (17), Guidetti et al, 2009 (18), Herbinger et al, 2016 (20), Manganelli et al, 2012 (25), Masucci et al, 2011 (26), Salas et al, 2015 (30)</i>
-------------------	--

	<p>De prevalentie van <i>Dientamoeba fragilis</i> in feces van migranten <u>met</u> klachten die wonen in een met Nederland vergelijkbare setting varieert in de geanalyseerde studies tussen de 0,4 en 4,3%.</p> <p><i>Bron: Belli et al, 2014 (1), Calderaro et al, 2010 (7),</i></p> <p>De prevalentie van <i>Blastocystis</i> sp in feces van migranten wonende in een met Nederland vergelijkbare setting varieert in de geanalyseerde studies tussen de 4,7 en 30,9%.</p> <p><i>Bron: Belli et al, 2014 (1), Calderaro et al, 2010 (7), Gualdieri et al, 2016 (17), Guidetti et al, 2009 (18), Herbinger et al, 2016 (20), Manganelli et al, 2012 (25), Masucci et al, 2011 (26), Salas et al, 2015 (30)</i></p> <p>De prevalentie van <i>Blastocystis</i> sp in feces van migranten met klachten die wonen in een met Nederland vergelijkbare setting varieert in de geanalyseerde studies tussen de 26,4 en 30,9%.</p> <p><i>Bron: Belli et al, 2014 (1), Calderaro et al, 2010 (7)</i></p> <p>Er zijn geen data beschikbaar voor de prevalentie van <i>Dientamoeba</i> en <i>Blastocystis</i> sp in feces van migranten zonder klachten die wonen in een met Nederland vergelijkbare setting.</p>
--	--

	<p>Kinderen en immuungecompromitteerde patiënten</p>
—	<p>In de gevonden studies zijn geen data beschikbaar ten aanzien van de prevalentie van <i>Dientamoeba fragilis</i> en <i>Blastocystis</i> sp bij immuungecompromitteerde patiënten en kinderen.</p>

Review 3 (PICO 3). Prevalentie van wormen in feces van patiënten met of zonder buikklachten/diarree en wonende in een met Nederland vergelijkbare setting

In 20 studies van de 41 geanalyseerde onderzoeken is diagnostiek naar worminfecties verricht (1,4–8,15–18,20,25–27,30–34,39).

Onderzoeksdesign

In tabel 12. vindt u een overzicht van het onderzoeksdesign van de 20 opgenomen studies naar wormen in feces.

Tabel 12 Overzicht onderzoeksdesign

Onderzoeksdesign	Aantal studies
case-control onderzoek	Vijf studies ^{1, 7, 16, 20, 39}
cross-sectioneel onderzoek	Negen studies ^{8, 14, 15, 17, 18, 25, 27, 30, 32}
retrospectief cohort onderzoek	Zes studies ^{4-6, 26, 31, 33}
prospectief cohort onderzoek	Eén studie ³⁴

Land waar studie is verricht

In tabel 13 vindt u een overzicht van de landen waar de 20 opgenomen studies zijn uitgevoerd.

Tabel 13 Landen waar studies zijn verricht

Studie verricht in	Aantal studies
Italië	Acht studies ^{1, 7, 16, 17, 18, 25, 26, 32}
Spanje	Vier studies ^{6, 15, 30, 31}
Nederland	Drie studies ^{4, 34, 38}
Australië	Eén studie ⁵
België	Eén studie ³⁹
Canada	Eén studie ²⁷
Duitsland	Eén studie ²⁰
Verenigd Koninkrijk	Eén studie ³³
Verenigde Staten	Eén studie ⁸

Studiepopulaties

De studiegrootte valt in een range tussen de n=27 tot n= 371424.

Reizigers: drie studies onderzochten de prevalentie van worminfecties bij reizigers (20,34,39)

Migranten: tien studies rapporteerden de prevalentie van worminfecties gedetecteerd in feces van migranten (1,7,16–18,20,25,26,30,33).

Immuungecompromitteerde patiënten: geen studie rapporteerde de prevalentie van worminfecties gedetecteerd in feces bij immuungecompromitteerde patiënten.

Kinderen: zeven studies rapporteerden de prevalentie van worminfecties gedetecteerd in feces van kinderen (1,7,8,15,31,38,39).

Patiënten met darmklachten: bij zeven studies is aangegeven of sprake is van specifieke darmklachten (1,7,8,15,31,38,39).

Patiënten met eosinofilie: twee studies (Salas-Coronas et al, 2015 en Smith et al, 2012) onderzochten de prevalentie van worminfecties gedetecteerd in feces van migranten met eosinofilie(30, 33). In beide studies werd echter geen controlegroep zonder eosinofilie onderzocht.

Interventies

Er is gebruik gemaakt van microscopie of PCR, dan wel een combinatie van deze methoden.

Tabel 14 Overzicht detectiemethodes

Detectietechniek	Worminfecties
Microscopie	18 studies ^{1, 4-8, 16, 18, 19, 26, 27, 31, 32-35, 39, 40}
PCR*	Twee studies ^{35, 40}
Onbekend	Vier studies ^{17, 21, 27, 32}

*PCR enkel voor *Strongyloides stercoralis*

Resultaten

Tabel 15 Resultaten prevalentie worminfecties

	Ascaris	Trichuris	Mijnworm	Hymenolepis	Diphyllobothrium	Strongyloides	Enterobius	Taenia
Niet-reiziger en Niet-migrant	0 -0.2 1, 4, 5, 7, 8, 15, 16, 18, 26, 27, 32, 38	0 -0.1 1, 4, 5, 7, 8, 15, 16, 18, 26, 27, 32, 38	0 -0.3 1, 4, 5, 7, 8, 15, 16, 18, 26, 27, 32, 38	0 -0.4 1, 4, 5-8, 15, 16, 18, 26, 27, 32, 38	0 -0.1 1, 4, 5, 7, 8, 15, 16, 18, 26, 27, 32, 38	0 -0.2 1, 4, 5, 7, 8, 15, 16, 18, 26, 27, 32, 38	0 -1.9 1, 4, 5, 7, 8, 15, 16, 18, 26, 27, 32, 38	0 -0.2 1, 4, 5, 7, 8, 15, 16, 18, 26, 27, 32, 38
<i>Met klachten</i>	0 -0.2 1, 7, 8, 15, 31, 38	0 -0.1 1, 7, 8, 15, 31, 38	0 -0.3 1, 7, 8, 15, 31, 38	0 -0.1 1, 7, 8, 15, 31, 38	0 -0.1 1, 7, 8, 15, 31, 38	0 -0.1 1, 7, 8, 15, 31, 38	0 -0.6 1, 7, 8, 15, 32, 38	0 -0.1 1, 7, 8, 15, 31, 38
Reiziger	0.1-0.3 20, 39	0.1-0.5 20, 39	0.1-0.4 20, 39	0 39	0 39	0.1-0.8 20, 34, 39	0.1 20, 39	0.1 39
<i>met klachten</i>	0.3 39	0.5 39	0.4 39	0 39	0 39	0.1 39	0.1 39	0.1 39
<i>zonder klachten</i>	*	*	*	*	*	*	*	*
Migrant	0 -1.3 1, 7, 16-18, 20, 25, 26, 30, 33	0 -3.8 1, 7, 16-18, 20, 25, 26, 30, 33	0 -3.2 1, 7, 16-18, 20, 25, 26, 33 (22,9 ³⁰)*	0 -1.4 1, 7, 16-18, 20, 25, 26, 30, 33	0 -0.5 1, 7, 16-18, 20, 25, 26, 30, 33	0.3-5.8 1, 7, 16- 18, 20, 25, 26	0 -1.3 1, 7, 16- 18, 20, 25, 26	0 -2.7 1, 7, 16- 18, 20, 25, 26, 30, 33
<i>met klachten</i>	0.3-0.7 1, 7	0.3-3.8 1, 7	0.2-3.2 1, 7	0.7-1.4 1, 7	0 1, 7	0.5-1.6 1, 7	0.3-0.9 1, 7	0.2-0.6 1, 7
<i>zonder klachten</i>	*	*	*	*	*	*	*	*

*Mogelijke uitbijter doordat bij gehele studiepopulatie sprake was van eosinofilie

Kwaliteit van bewijs:

De werkgroep heeft de bewijskracht afgewaardeerd van hoog naar matig (zie review 1).

Bij de studies naar *Taenia* spp. en *Enterobius vermicularis* in reizigers, migranten en niet-reizigers en niet-migranten is microscopie op feces verricht. Dit is door een lage sensitiviteit niet de meest geschikte methode voor de diagnostiek van *Taenia* en *Enterobius* infecties. Om die reden is de kwaliteit van bewijs voor de gevonden prevalentie met twee niveaus verlaagd.

Conclusies

Matig GRADE	Niet-reizigers en niet-migranten – worminfecties* De prevalentie van worminfecties*gedetecteerd in feces van niet-reizigers/niet-migranten wonende in een met Nederland vergelijkbare setting varieert tussen de 0 en 0,4%.
	<i>Bron: Belli et al, 2014 (1), Bruijnesteijn et al, 2009 (4), Byrne et al, 2015 (5), Calderaro et al, 2010 (7), Church et al, 2010 (8), González et al, 2011 (15), Grande et al, 2011 (16), Guidetti et al, 2010 (18), Masucci et al, 2011 (26), Mosli et al, 2012 (27), Sánchez et al, 2015 (31), Silvestri et al, 2013 (32), Ten Hove et al, 2007 (38)</i> *exclusief <i>Enterobius</i> en <i>Taenia</i>

Laag GRADE	Niet-reizigers en niet-migranten - <i>Enterobius</i> en <i>Taenia</i>
	<p>De prevalentie van <i>Enterobius</i> gedetecteerd in feces van niet-reizigers en niet-migranten wonende in een met Nederland vergelijkbare setting varieert in de geanalyseerde studies tussen de 0 en 1,9%.</p> <p><i>Bron: Belli et al, 2014 (1), Bruijnesteijn et al, 2009 (4), Byrne et al, 2015 (5), Calderaro et al, 2010 (7), Church et al, 2010 (8), González et al, 2011 (15), Grande et al, 2011 (16), Guidetti et al, 2010 (18), Masucci et al, 2011 (26), Mosli et al, 2012 (27), Silvestri et al, 2013 (32), Ten Hove et al, 2007 (38)</i></p> <p>De prevalentie van <i>Taenia</i> gedetecteerd in feces van niet-reizigers en niet-migranten wonende in een met Nederland vergelijkbare setting varieert in de geanalyseerde studies tussen de 0 en 0,2%.</p> <p><i>Bron: Belli et al, 2014 (1), Bruijnesteijn et al, 2009 (4), Byrne et al, 2015 (5), Calderaro et al, 2010 (7), Church et al, 2010 (8), González et al, 2011 (15), Grande et al, 2011 (16), Guidetti et al, 2010 (18), Masucci et al, 2011 (26), Mosli et al, 2012 (27), Silvestri et al, 2013 (32), Ten Hove et al, 2007 (38)</i></p>

Matig GRADE	Reizigers – worminfecties*
	<p>De prevalentie van worminfecties* gedetecteerd in feces van reizigers wonende in een met Nederland vergelijkbare setting varieert tussen de 0 en 0,8%.</p> <p><i>Bron: Herbinger et al, 2016 (20), Soonawala et al, 2014 (34), Ten Hove et al, 2009 (39)</i></p> <p>*exclusief <i>Enterobius</i> en <i>Taenia</i></p>

Laag GRADE	Reizigers – <i>Enterobius</i> en <i>Taenia</i>
	<p>De prevalentie van <i>Enterobius vermicularis</i> gedetecteerd in feces van reizigers wonende in een met Nederland vergelijkbare setting is in de geanalyseerde studies ongeveer 0,1% .</p> <p><i>Bron: Herbinger et al, 2016 (20), Ten Hove et al, 2009 (39)</i></p> <p>De prevalentie van <i>Taenia</i> gedetecteerd in feces van reizigers wonende in een met Nederland vergelijkbare setting is in de geanalyseerde studies ongeveer 0,1%.</p> <p><i>Bron: Ten Hove et al, 2009 (39)</i></p>

Matig GRADE	Migranten – worminfecties*
	<p>De prevalentie van worminfecties* gedetecteerd in feces van migranten wonende in een met Nederland vergelijkbare setting varieert tussen de 0 en 5,8% (bij migranten met eosinofilie mogelijk nog hogere prevalentie, bijvoorbeeld mijnworm infectie tot 22,8%).</p>

	<p>Bron: <i>Belli et al, 2014 (1), Calderaro et al, 2010 (7), Grande et al, 2011 (16), Gualdieri et al, 2016 (17), Guidetti et al, 2009 (18), Herbinger et al, 2016 (20), Manganelli et al, 2012 (25), Masucci et al, 2011 (26), Salas et al, 2015 (30), Smith et al, 2012 (33)</i></p> <p>*exclusief <i>Enterobius</i> en <i>Taenia</i></p>
--	--

	<p>Migranten – <i>Enterobius</i> en <i>Taenia</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>De prevalentie van <i>Enterobius</i> gedetecteerd in feces van migranten wonende in een met Nederland vergelijkbare setting varieert in de geanalyseerde studies tussen de 0 en 1,3%.</p> <p>Bron: <i>Belli et al, 2014 (1), Calderaro et al, 2010 (7), Grande et al, 2011 (16), Gualdieri et al, 2016 (17), Guidetti et al, 2009 (18), Herbinger et al, 2016 (20), Manganelli et al, 2012 (25), Masucci et al, 2011 (26)</i></p> <p>De prevalentie van <i>Taenia</i> gedetecteerd in feces van migranten wonende in een met Nederland vergelijkbare setting varieert in de geanalyseerde studies tussen de 0 en 2,7%.</p> <p>Bron: <i>Belli et al, 2014 (1), Calderaro et al, 2010 (7), Grande et al, 2011 (16), Gualdieri et al, 2016 (17), Guidetti et al, 2009 (18), Herbinger et al, 2016 (20), Manganelli et al, 2012 (25), Masucci et al, 2011 (26), Salas et al, 2015 (30), Smith et al, 2012 (33)</i></p>

<p>—</p>	<p>Kinderen en immuungecompromitteerde patiënten</p>
	<p>In de gevonden studies zijn geen data beschikbaar ten aanzien van de prevalentie van intestinale wormen bij kinderen en bij immuungecompromitteerde patiënten.</p>

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Giardia lamblia, Cryptosporidium spp., Entamoeba histolytica, Cyclospora cayetanensis en Cystoisospora belli

De kwaliteit van bewijs is matig voor de prevalentie van bovenstaande protozoa bij reizigers, migranten en niet-reizigers en niet-migranten.

Dientamoeba en Blastocystis sp

De kwaliteit van bewijs is laag voor de prevalentie van bovenstaande protozoa bij reizigers en migranten.

De kwaliteit van bewijs is hoog voor de prevalentie van bovenstaande protozoa bij niet-reizigers en niet-migranten.

Worminfecties (exclusief Enterobius en Taenia)

De kwaliteit van bewijs is matig voor de prevalentie van worminfecties (exclusief *Enterobius* en *Taenia*) bij reizigers, migranten en niet-reizigers en niet-migranten.

Enterobius en *Taenia*

De kwaliteit van bewijs is laag voor de prevalentie van *Enterobius* en *Taenia* bij reizigers, migranten en niet-reizigers en niet-migranten.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn maar op het niveau van het laboratorium.

➤ *Kosten en middelen*

De aanbevelingen in 4.1 hebben weinig effect op de structurele kosten van welke intestinale parasieten standaard worden opgespoord, omdat dit in de praktijk al voor een groot deel op deze manier gedaan wordt.

➤ *Professioneel perspectief*

Protozoa:

Giardia lamblia

Giardia lamblia is in Nederland een van de meest frequente oorzaken van parasitaire diarree. Dit is conform de cijfers uit de review voor niet-reizigers en niet-migrant. *G. lamblia* kan een breed spectrum aan ziekteverschijnselen veroorzaken, uiteenlopend van een milde zelflimiterende ziekte tot een chronisch ziektebeeld dat maanden kan aanhouden. Daarnaast wordt asymptomatisch dragerschap veelvuldig gezien. Als er sprake is van diarree dan is deze vaak brijig, vetig en stinkend en gaat gepaard met veel gasvorming, misselijkheid en buikkrampen. Vooral bij jonge kinderen kan een infectie met *G. lamblia* overgaan in een chronisch ziektebeeld met malabsorptie, diarree, gewichtsverlies en groeiachterstand. De klachten kunnen daardoor lijken op die van coeliakie (Markell et al., 1999). De infectie is meestal zelflimiterend al kunnen de klachten tot enkele weken aanhouden en een aantal keer terugkomen (relaps). In een studie bij een grote uitbraak van giardiasis in Bergen in Noorwegen bleef een aanzienlijk deel van de patiënten jarenlang klachten houden van het prikkelbare darmsyndroom (irritable bowel syndroom: IBS) (tot > 40%) en postinfectieuze vermoeidheid (26%) (Litleskare et al., 2018). Er is behandeling mogelijk met metronidazol maar er moet rekening worden gehouden met resistentie (Carter et al., 2017; Mørch et al., 2008).

Samengevat: gezien het frequent voorkomen van *Giardia*, de klachten en de mogelijkheid van therapie dient *Giardia* standaard te worden opgespoord bij mensen met klachten, onafhankelijk van waar de infectie zou zijn opgelopen (reiziger, migrant) (Escobar et al., 2018).

Cryptosporidium

Cryptosporidium infecties worden in Nederland regelmatig gezien, met name bij patiënten met waterdunne of brijige diarree. Zoals uit de review blijkt wordt *Cryptosporidium* bij ongeveer 2% van de mensen met klachten gezien. Er zijn verschillende species die pathogeen zijn voor de mens. Hiervan veroorzaken *C. parvum* en *C. hominis* de meeste infecties. De oöcysten zijn al bij een lage dosis besmettelijk en kunnen lang in het milieu overleven. De diarree kan enkele weken tot maanden aanhouden. Met name bij immuungecompromitteerde patiënten kan de infectie een ernstig beloop hebben met langdurig waterdunne diarree met een frequentie van diverse tot vele malen per dag. Herstel van de cellulaire immuniteit is de enige manier om de infectie onder controle te krijgen, omdat specifieke therapie ontbreekt. *Cryptosporidium* kan ook extra-intestinale klachten veroorzaken zoals artritis, pijn van de ogen en hoofdpijn en wordt in

verband gebracht met het prikkelbare darmsyndroom (irritable bowel syndroom: IBS)(Hunter et al., 2004; Iglói et al., 2018; Stiff et al., 2017).

Samengevat: hoewel geen therapie beschikbaar is, wordt aanbevolen om *Cryptosporidium* spp. toch standaard op te sporen bij mensen met klachten, onafhankelijk van waar de infectie zou zijn opgelopen, omdat *cryptosporidiose* frequent voorkomt en preventieve maatregelen belangrijk zijn gezien de lage infectieuze dosis.

Entamoeba histolytica

Entamoeba histolytica infecties worden niet vaak gezien in Nederland maar kunnen zonder therapie in een enkel geval ernstig verlopen (Edeling et al., 2004). Infecties worden vooral gezien als importziekte maar soms bij patiënten zonder reisanamnese. De meeste *E. histolytica* infecties zijn symptoomloos (Shirley et al., 2018). In Nederland wordt *E. histolytica* vooral gevonden bij patiënten met klachten (Visser et al 2006). Bij invasieve infecties met *E. histolytica* (leverabces) is de parasiet niet altijd in de darm aantoonbaar en is serologie (al dan niet in combinatie met beeldvormende technieken van de lever) de aangewezen diagnostische test.

Samengevat: hoewel *Entamoeba histolytica* in Nederland weinig voorkomt maar wel ernstig kan verlopen en behandeling mogelijk is, wordt het opsporen van *E. histolytica* aanbevolen bij reizigers, migranten en immuungecompromitteerde patiënten met klachten. Bij geplande immunosuppressieve behandeling van niet infectieuze diarree, zoals inflammatoire darmziekten, moet *E. histolytica* worden uitgesloten.

Voor de hierboven genoemde protozoa geldt dat de brede spreiding in de gevonden prevalenties in de review kan veroorzaakt zijn door de in studies gebruikte detectiemethodes (bv PCR vs. microscopie) en door de epidemiologie van het organisme. Zo komt bijvoorbeeld *Cryptosporidium* seizoensgebonden voor en is de prevalentie van *Giardia* en *Cryptosporidium* leeftijdsafhankelijk.

Cyclospora cayetanensis en *Cystoisospora belli*

Cyclospora cayetanensis en *Cystoisospora belli*-infecties komen niet frequent voor in Nederland en worden vooral gezien bij reizigers met klachten binnen enkele weken na terugkeer uit een endemisch gebied. *Cyclospora cayetanensis* wordt regelmatig gemeld bij voedsel gerelateerde uitbraken in het buitenland (Marques et al., 2017). De incubatietijd voor *C. cayetanensis* is ongeveer een week (2 tot 14 dagen). De klachten kunnen enkele maanden aanhouden. Bij immuungecompromitteerde patiënten kunnen deze parasieten ernstige klachten geven. De infectie kan worden behandeld met cotrimoxazol.

Samengevat: voor infecties met *Cyclospora cayetanensis* en *Cystoisospora belli* is behandeling beschikbaar. Omdat deze protozoa niet in Nederland voorkomen wordt het opsporen van deze twee protozoa alleen aanbevolen bij reizigers met klachten (NB klachten ontstaan tijdens of na buitenland bezoek, korter dan 3 maanden geleden).

Microsporidia

Microsporidia werden vooral veel gezien in het tijdperk vóór de anti-hiv-therapie (cART). Zij veroorzaakten ernstige, slecht behandelbare diarree. Sinds de introductie van combinatie van antiretrovirale middelen (cART) worden opportunistische infecties met microsporidia in deze patiëntengroep nog maar weinig gezien (Borleffs et al., 1998). Infecties met microsporidia worden met regelmaat gezien bij transplantatie patiënten en anderszins immuungecompromitteerde patiënten (Verweij et al 2007, Ten hove et al, 2009).

Balantidium coli

Ondanks het feit dat *Balantidium coli* veel wordt gevonden in de Nederlandse veestapel blijken er zelden tot nooit infecties bij mensen te worden vastgesteld.

Dientamoeba fragilis/Blastocystis sp

De range in de gerapporteerde prevalentie van *Dientamoeba fragilis* en *Blastocystis sp* is extreem uiteenlopend. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de gebruikte detectietechniek, uiteenlopend van microscopisch onderzoek op niet gefixeerde feces tot PCR. De werkgroep doet geen uitspraak over de pathogeniciteit van *Dientamoeba fragilis* of *Blastocystis sp*. De reden hiervoor is dat niet voldoende studies (RCT of klinische case-control studies) bekend zijn naar de pathogeniciteit van deze parasieten (Röser et al., 2014; de Jong et al., 2014). Uit een aantal epidemiologische case-control studies bleek dat beide protozoa meer worden aangetoond bij controles dan bij patiënten (Bruijnesteijn van Coppenraet et al., 2015; Weel et al., 2016). Mede op basis van deze bevinding zijn een aantal laboratoria ertoe overgegaan om geen routinediagnostiek meer aan te bieden voor *Dientamoeba* en *Blastocystis*. Voor bijzondere gevallen wordt nog wel diagnostiek verricht. Hierover doet de werkgroep geen uitspraak. Dit advies is in lijn met de standaard van het NHG en LESA.

Samengevat: gezien het feit dat het niet duidelijk is wat de betekenis is van *Dientamoeba fragilis* en *Blastocystis sp* als verwekker van diarree in Nederland wordt standaard onderzoek naar deze twee protozoa niet aanbevolen.

Wormen:

Worminfecties worden in Nederland vooral gezien als importziekte, met uitzondering van infecties met *Enterobius vermicularis* en *Taenia saginata*. *Enterobius vermicularis* infecties veroorzaken meestal vooral hinderlijke jeukklachten en kunnen zeer hardnekkige gezinsbesmettingen veroorzaken. Bij uitzondering kan er sprake zijn van een ernstigere infectie door migratie van de volwassen worm naar buikholte of longen of van een appendicitis-achtig beeld (Levens et al., 2014). Er is behandeling beschikbaar. Vaak is het noodzakelijk om het hele gezin te behandelen om terugkerende infecties te voorkomen.

Taenia saginata veroorzaakt in het algemeen weinig klachten. Soms vinden patiënten een bewegend stukje van de worm op de ontlasting of in bed of ondergoed. Het is moeilijk met het blote oog het onderscheid te maken met de gevaarlijkere lintworm *Taenia solium*. Deze laatste komt echter in Nederland al sinds lange tijd niet meer voor bij mensen of in de veestapel. *T. saginata* is makkelijk te behandelen.

Diphyllobothrium spp. wordt incidenteel gezien na het eten van rauwe vis waarbij de patiënt na enkele weken tot maanden stukjes lintworm bij de ontlasting aantreft (Wertheim et al., 2006). *Diphyllobothrium spp.* infecties kunnen in sporadische gevallen leiden tot een deficiëntie van vitamine B12.

Samengevat: gezien de hinderlijke klachten en de betrekkelijk eenvoudige behandeling, is het vaststellen van een infectie met *Enterobius vermicularis*, *Taenia saginata* en *Diphyllobothrium spp.* aan te bevelen op indicatie van jeukklachten en/of de aanwezigheid van wormen of proglottiden op/naast/in de feces.

Ascaris lumbricoides, *Trichuris trichiura*, mijnworm en *Hymenolepis* worden in Nederland slechts zelden gezien en als ze worden gevonden is dat vooral bij adoptiekinderen, reizigers of migranten.

Bij *Ascaris lumbricoides* infecties kunnen de volwassen wormen gaan migreren en via de anus of mond naar buiten kruipen. Dit kan vooral bij patiënten die onder narcose zijn tot problemen leiden. Meestal hebben patiënten echter weinig last van een infectie. Tijdens de migratie fase

van de larven door de longen kan sprake zijn van een droge kriebelhoest, eosinofilie en incidenteel van een Loefflersyndroom. De aanwezigheid van enkele wormen in de darm geeft weinig klachten. Als het aantal wormen echter groot is kan een ileus ontstaan.

Ook voor infecties met mijnwormen en *Trichuris trichiura* geldt dat vooral bij een infectie met veel wormen klachten ontstaan waarvoor behandeling nodig is.

Hymenolepis nana infecties geven nauwelijks klachten en worden vooral bij adoptiekinderen vastgesteld.

Samengevat: gezien het feit dat *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, mijnwormen en *Hymenolepis* in Nederland alleen bij migranten worden gevonden, heeft het alleen in deze groep zin om deze wormen op te sporen.

Strongyloides stercoralis

Strongyloides stercoralis infecties kunnen levenslang aanwezig blijven zonder dat de patiënt er iets van merkt. De infectie kan dodelijk verlopen. Dit is vooral het geval bij een immuunstoornis doordat een ongeremde vermenigvuldiging van larven kan plaatsvinden met een hyperinfectie als gevolg. Doordat patiënten langdurig asymptomatisch drager kunnen zijn (langer dan 50 jaar) is het mogelijk dat pas na start van immunosuppressiva (transplantatie, chemotherapie, corticosteroïdbehandeling) klachten ontstaan. Patiënten die ooit in endemische gebieden zijn geweest moeten daarom onderzocht worden op *Strongyloides*. Aangezien het dan meestal een chronische infectie betreft, is serologie de aangewezen detectiemethode. Overigens zijn hiv-infecties niet geassocieerd met *Strongyloides*-hyperinfecties en -disseminatie (44), in tegenstelling tot HTLV-1 infecties.

Samengevat: gezien de ernstige gevolgen van een hyperinfectie en het langdurig ongemerkte dragerschap is het nodig om voor start van immunosuppressieve therapie bij patiënten die uit *Strongyloides* endemische gebieden komen of langdurig daar verbleven hebben, diagnostiek naar *Strongyloides* te verrichten.

Schistosoma spp.

Hoewel de volwassen *Schistosoma* worm strikt genomen een bloedparasiet is en geen intestinale parasiet kunnen de eieren wel in de feces worden aangetroffen. Microscopisch fecesonderzoek is echter niet de meest geschikte onderzoeksmethode voor de diagnostiek van *Schistosoma* infecties. De diagnostiek van *Schistosoma* spp. bij reizigers is primair serologisch. Bij patiënten die langere tijd in endemisch gebied verbleven (migranten) kan serologie geen onderscheid maken tussen een actieve en een doorgemaakte infectie en kan serologie in uitzonderingsgevallen fout-negatief zijn. Op dat moment kan aanvullend feces en/of urineonderzoek worden verricht. Om deze redenen zijn *Schistosoma* infecties niet onderzocht in de prevalentie review. Omdat deze infecties echter op lange termijn schade kunnen veroorzaken heeft de richtlijn commissie *Schistosoma* diagnostiek wel in de aanbevelingen opgenomen.

Fasciola hepatica

Fasciola hepatica infecties bij mensen zijn in Nederland zeldzaam en betreft bijna altijd een importziekte, ondanks het feit dat *Fasciola* infecties veel worden gezien bij schapen in Nederland. De meest voorkomende symptomen zijn pijn in de leverstreek, leverfunctiestoornissen en eosinofilie.

Samengevat: gezien het feit dat fascioliasis in Nederland weinig voorkomt maar wel ernstig kan verlopen en er behandeling mogelijk is, wordt het opsporen van worminfecties bij patiënten met eosinofilie en leverfunctiestoornissen aanbevolen.

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(en)*

Het kunnen toepassen van de aanbevelingen in 5.1 zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen over het algemeen al aansluiten op de huidige praktijk.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)*

Het kunnen toepassen van de aanbevelingen in 5.1 zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen over het algemeen al aansluiten op de huidige praktijk.

Rationale van de aanbeveling(en)

De aanbevolen interventie heeft geen belangrijke netto-baten en is kosteneffectief. Bovendien, is de aanbevolen interventie aanvaardbaar voor de stakeholders.

Aanbevelingen

Patiënten met klachten/symptomen > 10 dagen - intestinale protozoa

- Overweeg additioneel parasitair fecesonderzoek indien er bijzondere verheffingen van een parasitaire infectie bekend is.

Bij niet-reiziger en niet-migrant

- Fecesdiagnostiek omvat minimaal de detectie van *Giardia lamblia* en *Cryptosporidium*.
- Verricht bij onverklaarde bloederige diarree fecesdiagnostiek naar *E. histolytica*.
- Sluit bij start van immunosuppressieve therapie bij patiënten met een inflammatoire darmziekte en diarree, *Entamoeba histolytica* uit.

Bij reizigers

- Fecesdiagnostiek omvat minimaal de detectie van *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* en *Entamoeba histolytica*.
- Overweeg fecesdiagnostiek op *Cyclospora cayetanensis* en eventueel *Cystoisospora belli* bij aanhoudende diarree na bezoek van een endemisch gebied, korter dan 3 maanden geleden.

Bij migranten

- Diagnostiek omvat minimaal de detectie van *Giardia*, *Cryptosporidium* en *Entamoeba histolytica*.

Bij immuungecompromitteerde patiënten

- Fecesdiagnostiek omvat minimaal de detectie van *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*.
- Indien gereisd of afkomstig uit endemisch gebied: diagnostiek voor *Entamoeba histolytica*.
- Verricht voor start van immunosuppressieve therapie bij patiënten die uit *Strongyloides* endemische gebieden komen of langdurig daar verbleven hebben, diagnostiek naar *Strongyloides*.
- Overweeg diagnostiek op opportunistische infecties, zoals microsporidia en indien afkomstig uit endemisch gebied *Cystoisospora belli*.

Overige

- De pathogeniciteit van *Dientamoeba fragilis* en *Blastocystis* sp is onduidelijk. De werkgroep geeft hierover geen advies.

Patiënten zonder klachten/symptomen - intestinale protozoa

Bij niet-reiziger en niet-migrant

- Verricht geen standaard diagnostiek op protozoa.

Bij reizigers

- Bij werk gerelateerde keuring (uitkeuring) vanwege een verblijf in lage- en middeninkomenslanden:
 - Fecesdiagnostiek *Giardia lamblia* en *E. histolytica*.

Bij migranten

- Verricht geen standaard diagnostiek op protozoa.

Patiënten met klachten/symptomen – intestinale worminfecties

- Determineer de worm bij zichtbare wormen, zoals *Taenia*, *Enterobius* of *Ascaris*.
- Overweeg diagnostiek voor *Fasciola* bij onbegrepen eosinofilie en afwijkende leverenzymwaarden.
- Overweeg additioneel parasitair fecesonderzoek indien er bijzondere verheffingen van een parasitaire infectie bekend is.

Bij niet-reiziger en niet-migrant

- Verricht diagnostiek naar wormen bij patiënten met eosinofilie en/of specifieke huidafwijkingen.

Bij reizigers

- Verricht bij reizigers die ooit in een *Strongyloides*-endemisch gebied verbleven, al dan niet met eosinofilie, diagnostiek naar *Strongyloides*.
- Verricht bij reizigers uit *Schistosoma*-endemisch gebied diagnostiek naar *Schistosoma*.

Bij migranten

- Verricht fecesdiagnostiek naar wormen.
- Verricht bij migranten die ooit in *Strongyloides*-endemisch gebied verbleven, al dan niet met eosinofilie, diagnostiek naar *Strongyloides*.
- Verricht bij migranten uit *Schistosoma*-endemisch gebied diagnostiek naar *Schistosoma*.

Bij immuungecompromitteerde patiënten

- Verricht bij immuungecompromitteerde patiënten afkomstig (geboren of langere tijd verbleven) uit *Strongyloides*-endemisch gebied diagnostiek naar *Strongyloides*.

Patiënten zonder klachten/symptomen – intestinale worminfecties

Bij niet-reiziger en niet-migrant

- Verricht geen standaard diagnostiek naar wormen.

Bij reizigers

- Bij werk gerelateerde keuring (uitkeuring) vanwege een verblijf in lage- en middeninkomenslanden:
 - Onderzoek naar *Strongyloides stercoralis* en *Schistosoma* spp. en eventueel andere wormen, afhankelijk van het gebied.

Bij migranten

- Verricht geen standaard diagnostiek naar wormen.

Bij immuungecompromitteerde patiënten

- Verricht voorafgaand aan immunosuppressieve therapie of bij immuungecompromitteerde patiënten afkomstig (geboren of langere tijd verbleven) uit *Strongyloides*-endemisch:
 - Diagnostiek naar *Strongyloides stercoralis*

Kennislacune

Er is gebrek aan een prevalentieonderzoek naar intestinale parasieten in een representatieve steekproef van de Nederlandse bevolking. Het is van belang dat bij een onderzoek de gebruikte diagnostische detectiemethodes vermeld worden en of er sprake is van symptomen/klachten.

Literatuurlijst review

1. Belli A, Coppola MG, Petruccio L, Lettieri G, Palumbo C, Dell'Isola C, et al. The current spectrum and prevalence of intestinal parasitosis in Campania (region of southern Italy) and their relationship with migration from endemic countries. *Int J Infect Dis.* 2014;29:42–7.
2. Bresee JS, Marcus R, Venezia RA, Keene WE, Morse D, Thanassi M, et al. The etiology of severe acute gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States. *J Infect Dis.* 2012;205(9):1374–81.
3. Bruijnesteijn van Coppenraet LE, Dullaert-de Boer M, Ruijs GJ, van der Reijden WA, van der Zanden AG, Weel JF ST. Case-control comparison of bacterial and protozoan microorganisms associated with gastroenteritis: application of molecular detection. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(6):e9-19.
4. Bruijnesteijn van Coppenraet LES, Wallinga JA, Ruijs GJHM, Bruins MJ, Verweij JJ. Parasitological diagnosis combining an internally controlled real-time PCR assay for the detection of four protozoa in stool samples with a testing algorithm for microscopy. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(9):869–74.
5. Byrne S, Robson JMB. Advances in molecular diagnosis of parasitic enteropathogens. *Pathology.* 2015;47(3):234–42.
6. Isabel Cabeza M, Teresa Cabezas M, Cobo F. Hymenolepis nana: factores asociados a este parasitismo en un área de salud del Sur de España Hymenolepis nana infection: associated factors with this parasitism in a health area of Southern Spain. *Rev Chil Infect.* 2015;32(5):593–5.
7. Calderaro A, Montecchini S, Rossi S, Gorrini C, De Conto F, Medici MC, et al. Intestinal parasitoses in a tertiary-care hospital located in a non-endemic setting during 2006-2010. *BMC Infect Dis.* 2014;14(264):1–9.
8. Church C, Neill A, Schotthoefer AM. Intestinal Infections in Humans in the Rocky Mountain Region, United States. *J Parasitol* [Internet]. 2010;96(1):194–6.
9. Denno DM, Shaikh N, Stapp JR, Qin X, Hutter CM, Hoffman V, et al. Diarrhea etiology in a pediatric emergency department: A case control study. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):897–904.
10. Engsbro AL, Stensvold CR, Nielsen HV, Bytzer P. Prevalence, incidence, and risk factors of intestinal parasites in Danish primary care patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Infect Dis.* Early Online; 2014;46(3):204–9.
11. Enserink R, Scholts R, Bruijning-Verhagen P, Duizer E, Vennema H, De Boer R, et al. High detection rates of enteropathogens in asymptomatic children attending day care. *PLoS One.* 2014;9(2).
12. Fotedar R, Stark D, Beebe N, Marriott D, Ellis J, Harkness J. PCR detection of Entamoeba histolytica, Entamoeba dispar, and Entamoeba moshkovskii in stool samples from Sydney, Australia. *J Clin Microbiol.* 2007;45(3):1035–7.
13. Friesema IHM, De Boer RF, Duizer E, Kortbeek LM, Notermans DW, Norbruis OF, et al. Etiology of acute gastroenteritis in children requiring hospitalization in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(4):405–15.
14. Gijssbers C, Schweizer J, Büller H. Protozoa as a Cause of Recurrent Abdominal Pain in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(5):603–6.
15. González-Moreno O, Domingo L, Teixidor J, Gracenea M. Prevalence and associated factors of intestinal parasitisation: A cross-sectional study among outpatients with gastrointestinal symptoms in Catalonia, Spain. *Parasitol Res.* 2011;108(1):87–93.
16. Grande R, Ranzi ML, Restelli A, Maraschini A, Perego L, Torresani E. Prevalenza delle parassitosi intestinali nella popolazione afferente alla fondazione irccs cà granda, ospedale maggiore policlinico di milano: Confronto tra il 1984-1985 e il triennio 2007-2009. *Infez Med.* 2011;19(1):28–38.
17. Gualdieri L, Piemonte M, Alfano S, Maffei R, Della Pepa ME, Rinaldi L, et al. Immigrants living in an urban milieu with sanitation in Southern Italy: persistence and transmission of intestinal parasites. *Parasitol Res.* 2016;115(3):1315–23.
18. Guidetti C, Ricci L, Vecchia L. Prevalenza delle parassitosi intestinali a Reggio Emilia e provincia nel corso del 2009. *Infez Med.* 2010;18(3):154–61.
19. Herbing KH, Fleischmann E, Weber C, Perona P, Löscher T, Bretzel G. Epidemiological, clinical, and diagnostic data on intestinal infections with Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar among returning travelers. *Infection.* 2011;39(6):527–35.

20. Herbinger KH, Alberer M, Berens-Riha N, Schunk M, Bretzel G, Von Sonnenburg F, et al. Spectrum of imported infectious diseases: A comparative prevalence study of 16,817 German travelers and 977 immigrants from the tropics and subtropics. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;94(4):757–66.
21. Heusinkveld M, Mughini-Gras L, Pijnacker R, Vennema H, Scholts R, van Huisstede-Vlaanderen KW, et al. Potential causative agents of acute gastroenteritis in households with preschool children: prevalence, risk factors, clinical relevance and household transmission. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(10):1691–700.
22. Hilmarsdóttir I, Baldvinsdóttir GE, Haroárdóttir H, Briem H, Sigurosson SI. Enteropathogens in acute diarrhea: A general practice-based study in a Nordic country. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(7):1501–9.
23. Krogsgaard LR, Engsbro AL, Stensvold CR, Nielsen HV, Bytzer P. The prevalence of intestinal parasites is not greater among individuals with irritable bowel syndrome: A population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(3):507–13.
24. Maas L, Dorigo-Zetsma JW, De Groot CJ, Bouter S, Pié Otz FB, Van Ewijk BE. Detection of intestinal protozoa in paediatric patients with gastrointestinal symptoms by multiplex real-time PCR. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(6):545–50.
25. Manganelli L, Berrilli F, Di Cave D, Ercoli L, Capelli G, Otranto D, et al. Intestinal parasite infections in immigrant children in the city of Rome, related risk factors and possible impact on nutritional status. *Parasit Vectors [Internet].* 2012;5:265.
26. Masucci L, Graffeo R, Bani S, Bugli F, Boccia S, Nicolotti N, et al. Intestinal parasites isolated in a large teaching hospital, Italy, 1 may 2006 to 31 december 2008. *Eurosurveillance.* 2011;16(24).
27. Mosli M, Gregor J, Chande N, Lannigan R. Nonutility of routine testing of stool for ova and parasites in a tertiary care Canadian centre. *Can J Microbiol.* 2012;58(1):653–9.
28. Paschke C, Apelt N, Fleischmann E, Perona P, Walentiny C, Löscher T, et al. Controlled study on enteropathogens in travellers returning from the tropics with and without diarrhoea. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(8):1194–200.
29. Sagebiel D, Weitzel T, Stark K, Leitmeyer K. Giardiasis in kindergartens: Prevalence study in Berlin, Germany, 2006. *Parasitol Res.* 2009;105(3):681–7.
30. Salas-Coronas J, Cabezas-Fernández MT, Vázquez-Villegas J, Soriano-Pérez MJ, Lozano-Serrano AB, Pérez-Camacho I, et al. Evaluation of eosinophilia in immigrants in Southern Spain using tailored screening and treatment protocols: A prospective study. *Travel Med Infect Dis.* 2015;13(4):315–21.
31. Sánchez-Capilla AD, Sorlózano-Puerto A, Rodríguez-Granger J, Martínez-Brocal A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Infectious etiology of diarrheas studied in a third-level hospital during a five-year period. *Rev esp enferm dig.* 2015;107(2):89–97.
32. Silvestri C, Greganti G, Arzeni D, Morciano A, Castelli P, Barchiesi F, et al. Intestinal parasitosis: data analysis 2006-2011 in a teaching hospital of Ancona, Italy nell'ospedale di Ancona. *Infez Med.* 2013;21(1):34–9.
33. Smith PJ, Theis B, McCartney S BM. Republished research: Helminths: an unrecognised disease burden prevalent among migrants in the gastroenterology clinic. *PostGrad.* 2012;88(1035):28–33.
34. Soonawala D, Van Lieshout L, Den Boer MAM, Claas E CJ, Verweij JJ, Godkewitsch A, et al. Post-travel screening of asymptomatic long-term travelers to the tropics for intestinal parasites using molecular diagnostics. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;90(5):835–9.
35. Stensvold CR, Arendrup MC, Mølbak K, Nielsen H V. The prevalence of *Dientamoeba fragilis* in patients with suspected enteroparasitic disease in a metropolitan area in Denmark. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(8):839–42.
36. Svraka-Latifovic S, Bouter S, Naus H, Bakker LJ, Timmerman CP, Dorigo-Zetsma JW. Impact of transition from microscopy to molecular screening for detection of intestinal protozoa in dutch patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(11):969–71.
37. Tam CC, O'Brien SJ, Tompkins DS, Bolton FJ, Berry L, Dodds J, et al. Changes in causes of acute gastroenteritis in the United Kingdom over 15 years: Microbiologic findings from 2 prospective, population-based studies of infectious intestinal disease. *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1275–86.
38. ten Hove R, Schuurman T, Kooistra M, Möller L, Van Lieshout L, Verweij JJ. Detection of diarrhoea-causing protozoa in general practice patients in The Netherlands by multiplex real-time PCR. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(10):1001–7.
39. Ten Hove RJ, Van Esbroeck M, Vervoort T, Van Den Ende J, Van Lieshout L, Verweij JJ. Molecular diagnostics of intestinal parasites in returning travellers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(9):1045–53.
40. van Lint P, Rossen JW, Vermeiren S, Ver Elst K, Weekx S, Van Schaeren J, et al. Detection of *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp. and *Entamoeba histolytica* in clinical stool samples by using multiplex real-time PCR after automated DNA isolation. *Acta Clin Belg.* 2013;68(3):188–92.
41. Zboromyrska Y, Hurtado JC, Salvador P, Alvarez-Martínez MJ, Valls ME, Mas J, et al. Aetiology of traveller's diarrhoea: Evaluation of a multiplex PCR tool to detect different enteropathogens. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(10):O753–9.
42. Garcia LS. *Clinical Microbiology Procedures Handbook.* 3rd ed. Washington: ASM Press; 2007. 2.10.2-Appendix 9.
43. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia: Eslevier Saunders; 2015.
44. Siegel MO, Simon GL. Is human immunodeficiency virus infection a risk factor for *Strongyloides stercoralis* hyperinfection and dissemination. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(7):e1581.

Literatuurlijst overwegingen

- Borleffs JC, Schneider MM, Hoepelman IM. A changed pattern of opportunistic infections and malignancies in HIV-seropositive patients after the introduction of intensive anti-HIV-combination therapy. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1998 Oct 31;142(44):2395-9.
- Carter ER, Nabarro LE, Hedley L, Chiodini PL. Nitroimidazole-refractory giardiasis: a growing problem requiring rational solutions. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Jan;24(1):37-42.
- de Jong MJ1, Korterink JJ, Benninga MA, Hilbink M, Widdershoven J, Deckers-Kocken JM. Dientamoeba fragilis and chronic abdominal pain in children: a case-control study. *Arch Dis Child.* 2014 Dec;99(12):1109-13.
- Edeling WM, Verweij JJ, Ponsioen CI, Visser LG. Outbreak of amoebiasis in a Dutch family; tropics unexpectedly nearby]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2004 Sep 11;148(37):1830-4
- Epidemiol Infect.* 2018 Jun 11:1-3.
- Escobedo AA, Almirall P, Hanevik K, Cimerman S, Rodríguez-Morales AJ, Almanza C, Auza-Santivañez J Giardiasis: a diagnosis that should be considered regardless of the setting.
- Hunter PR, Hughes S, Woodhouse S, Raj N, Syed Q, Chalmers RM, Verlander NQ, Goodacre J. Health sequelae of human cryptosporidiosis in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis.* 2004 Aug 15;39(4):504-10.
- Iglói Z, Mughini-Gras L, Nic Lochlainn L, Barrasa A, Sane J, Mooij S, Schimmer B, Roelfsema J, van Pelt W, Kortbeek T. Long-term sequelae of sporadic cryptosporidiosis: a follow-up study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Jul;37(7):1377-1384.
- Levens AM, Schurink M, Koetse HA, van Baren R. Infestation with Enterobius vermicularis mimicking appendicitis. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2014;158:A7371
- Litleskare S, Rortveit G, Eide GE, Hanevik K, Langeland N, Wensaas KA. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Fatigue 10 Years After Giardia Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul;16(7):1064-1072
- Markell EK, John DT, Krotoski WA. Lumen dwelling protozoa In: Markell and Voge's Medical Parasitology WB Saunders company Philadelphia USA 8th edition 1999 pp 56-62.
- Marques DFP, Alexander CL, Chalmers RM, Elson R, Freedman J, Hawkins G, Lo J, Robinson G, Russell K, Smith-Palmer A, Kirkbride H, Chiodini P, Godbole G. Cyclosporiasis in travellers returning to the United Kingdom from Mexico in summer 2017: lessons from the recent past to inform the future. *Euro Surveill.* 2017 Aug 3;22(32).
- Mørch K1, Hanevik K, Robertson LJ, Strand EA, Langeland N. Treatment-ladder and genetic characterisation of parasites in refractory giardiasis after an outbreak in Norway. *J Infect.* 2008 Apr;56(4):268-73.
- Röser D, Simonsen J, Stensvold CR, Olsen KE, Bytzer P, Nielsen HV, Mølbak K. Metronidazole therapy for treating dientamoebiasis in children is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded and placebo-controlled clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2014 Jun;58(12):1692-9
- Soonawala D, van Lieshout L, den Boer MA, Claas EC, Verweij JJ, Godkewitsch A, Ratering M, Visser LG. Post-travel screening of asymptomatic long-term travelers to the tropics for intestinal parasites using molecular diagnostics. *Am J Trop Med Hyg.* 2014 May;90(5):835-9.
- Shirley DT, Farr L, Watanabe K, Moonah S. A Review of the Global Burden, New Diagnostics, and Current Therapeutics for Amebiasis. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Jul 5;5(7):ofy161.
- Stiff RE, Davies AP, Mason BW, Hutchings HA, Chalmers RM. Long-term health effects after resolution of acute *Cryptosporidium parvum* infection: a 1-year follow-up of outbreak-associated cases. *J Med Microbiol.* 2017 Nov;66(11):1607-1611
- Weel JFL, Schuur T, Mulder B, Bruijnesteijn van Coppenraet LES, van der Zanden AGM, van der Reijden W, Ruijs GJHM. PCR-fecesonderzoek bij gastro-enteritis. *Huisarts en Wetenschap* 2016;7:297-301.
- Wertheim HFL, Vreede R. Een gele worm in de ontlasting. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2006;3:91-2.

Bijlage 1 Zoekverantwoording

Zoektermen met als onderwerp [Naam hoofdstuk]	
Medline	1 "Seasonal prevalence of intestinal parasites in the united states during 2000".fc_titl. and
2017 tm	"2002".fc_pubyr. (1)
19 april	2 "Detection of diarrhoea-causing protozoa in general practice patients in the netherlands by multiplex
2017	".fc_titl. and "2007".fc_pubyr. (1)
	3 "Molecular diagnostics of intestinal parasites in returning travellers".fc_titl. (1)
	4 "Intestinal parasites isolated in a large teaching hospital, italy, 1 may 2006 to 31 december 2008".fc_titl.
	(1)
	5 "Comparison of microscopy and PCR for detection of intestinal parasites in danish patients supports an
	incentive for molecular screening platforms".fc_titl. (1)
	6 "Systematic application of multiplex PCR enhances the detection of bacteria, parasites, and viruses in
	stool samples".fc_titl. (1)
	7 "Advances in molecular diagnosis of parasitic enteropathogens.".fc_titl. (1)
	8 "Post-travel screening of asymptomatic long-term travelers to the tropics for intestinal parasites using
	molecular".fc_titl. (1)
	9 "Application of PCR-based methods for diagnosis of intestinal parasitic infections in the clinical
	laboratory".fc_titl. (1)
	10 or/1-9 (9) controle refs
	11 "gemiste refs door werkgroepleden".ti. (0)
	12 vr4 1 parasites.ti. (0)
	13 diarrhea/ or diarrhe, infantile/ (48877)
	14 dysentery/ or dysentery, amebic/ or dysentery, bacillary/ (13862)
	15 (infectious adj2 diarrhe* adj1 disease*).tw,kf. (73)
	16 (acute adj diarrhe*).tw. (3006)
	17 (acute adj diarrhe*).kf. (50)
	18 (acute adj gastro*).tw. (5956)
	19 (acute adj gastro*).kf. (142)
	20 (gastroenteritis or (gastro adj2 enteritis) or gastroduodenitis or (gastrointestinal adj2 acute adj2
	infecti*).tw. (17934)
	21 (gastroenteritis or (gastro adj2 enteritis) or gastroduodenitis or (gastrointestinal adj2 acute adj2
	infecti*).kf. (1641)
	22 (gastro?intestin* adj1 complain*).tw. (1503)
	23 (gastro-intestin* adj1 complain*).tw. (65)
	24 (gastro?intestin* adj1 complai*).kf. (8)
	25 or/13-24 (81645)
	26 ps.fs. (161796)
	27 parasite*.tw. (122741)
	28 parasite*.kf. (3992)
	29 parasite*.hw. (38225)
	30 parasitic diseases/ or helminthiasis/ or cestode infections/ or nematode infections/ or trematode
	infections/ (28152)
	31 intestinal diseases, parasitic/ or cryptosporidiosis/ or dientamoebiasis/ or dysentery, amebic/ or
	giardiasis/ (22963)
	32 schistosomiasis/ or neuroschistosomiasis/ or schistosomiasis haematobia/ or schistosomiasis japonica/
	or schistosomiasis mansoni/ (22076)
	33 Strongyloidiasis/ (3449)
	34 (intestinal adj3 parasitic adj3 (diseas* or infecti*).tw. (990)
	35 (cryptosporidios* or dientamoebias* or (amebic adj3 dysenter*) or giardiasi* or schistosomias* or
	strongyloidias*).tw. (21912)
	36 (cryptosporidios* or dientamoebias* or (amebic adj3 dysenter*) or giardiasi* or schistosomias* or
	strongyloidias*).kf. (4268)
	37 cryptosporidium/ or cryptosporidium parvum/ (5500)
	38 giardia/ or giardia lamblia/ (4685)
	39 entamoeba/ or entamoeba histolytica/ (6445)
	40 strongyloides/ or strongyloides ratti/ or strongyloides stercoralis/ (2225)
	41 schistosoma/ or schistosoma haematobium/ or schistosoma japonicum/ or schistosoma mansoni/
	(16077)
	42 Dientamoeba/ (187)
	43 (cryptosporidium or giardia? or strongyloides or bilharzia? or schistosoma? or dientamoeba?).tw.
	(34472)
	44 (cryptosporidium or giardia? or strongyloides or bilharzia? or schistosoma? or dientamoeba?).kf.
	(2125)

45	or/26-29 (235227)
46	or/30-44 (93033)
47	45 or 46 (284191) parasieten
48	ip.fs. (897320)
49	di.fs. (2314361)
50	ep.fs. (1428389)
51	mi.fs. (667204)
52	or/48-51 (4523422)
53	exp Parasite Load/ (10096)
54	prevalence/ (239454)
55	incidence/ (221411)
56	(incidence or prevalence).tw. (1081501)
57	(incidence or prevalence).kf. (15487)
58	or/53-57 (1241124)
59	52 or 58 (5083808)
60	25 and 47 and 59 (5360)
61	exp Europe/ (1269538)
62	(netherlands or belgium or england or britain or ireland or sweden or norway or german*).tw. (287020)
63	(netherlands or belgium or england or britain or ireland or sweden or norway or german*).in. (1789033)
64	(netherlands or belgium or england or britain or ireland or sweden or norway or german*).kw. (11155)
65	exp North America/ (1415281)
66	exp Australia/ (122334)
67	New Zealand/ (34613)
68	(america or australi* or (new adj zealan*)).tw. (212271)
69	(america or australi* or (new adj zealan*)).kf. (21182)
70	or/61-69 (4555781)
71	60 and 70 (1293)
72	61 or 62 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 (2992214)
73	60 and 72 (1160)
74	(animals not humans).sh. (4349788)
75	73 not 74 (947)
76	Feces/ (80821)
77	fecal.tw,kf. (45838)
78	stool.tw,kf. (30504)
79	di.fs. (2314361)
80	ps.fs. (161796)
81	or/76-80 (2545959) diagnose manier
82	75 and 81 (697)
83	"filter observational studies Medline".ti. (0)
84	epidemiologic studies/ (7531)
85	exp case-control studies/ (861654)
86	exp cohort studies/ (1668794)
87	cross-sectional studies/ (242795)
88	(case adj3 control).af. (277452)
89	(cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (324355)
90	(follow-up adj5 (study or studies)).af. (623502)
91	(longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1860889)
92	(observational adj5 (study or studies)).af. (116308)
93	or/84-92 (2609739)
94	"filter obs Medline".ti. (0)
95	"1".fc_issue. and "7".fc_vol. and "gastroenteritis".fc_titl. and "2001".fc_pubyr. and "82".fc_pg. (1)
96	"9".fc_issue. and "28".fc_vol. and "molecular diagnostics".fc_titl. and "2009".fc_pubyr. and "1045".fc_pg. (1)
97	"6".fc_issue. and "21".fc_vol. and "bacterial and protozoan microorgan*".fc_titl. and "2015".fc_pubyr. (1)
98	or/95-97 (3)
99	75 and 98 (2)
100	75 and 93 (227)
101	81 and 100 (178)
102	(dutch or german or french or english).la. (24624886)
103	101 and 102 (160)

104	limit 103 to yr="2006 -Current" (67)
105	75 and 81 and 102 (617)
106	93 and 105 (160)
107	106 (160)
108	limit 107 to yr="2000 -Current" (90)
109	10 and 108 (0)
110	10 and 47 (9)
111	10 and 60 (3)
112	feces/ps (15383)
113	(enteric adj2 infect*).tw,kf. (2543)
114	25 or 30 or 31 or 112 or 113 (132464) verbreding patienten met diarree of darmklachten=P
115	10 and 114 (9)
116	59 and 115 (9)
117	47 and 59 and 114 (33107) Parasieten + incidentie + P
118	117 and 70 (9070)
119	93 and 118 (1109)
120	102 and 119 (1018)
121	120 (1018)
122	limit 121 to yr="2005 -Current" (547)
123	61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 69 (4460131)
124	122 and 123 (532)
125	117 not 74 (20774)
126	125 and 70 (4644)
127	journal article.pt. (25889783)
128	126 and 127 (4401)
129	81 and 128 (3037)
130	61 or 62 or 63 or 64 (2973340) inperking tot europa
131	129 and 130 (1827)
132	129 (3037)
133	limit 132 to yr="2011 -Current" (725)
134	133 and 10 (4)
135	133 and 93 (187) observationele studies
136	10 and 93 (2)
137	133 not 135 (538)
138	132 (3042)
139	limit 138 to yr="2007 -Current" (1119)
140	139 and 93 (269) observationele studies
141	139 not 93 (850) rest journal articles

Bijlage 2 In- en exclusiecriteria van de individuele studies

1. Belli et al, 2014	<p>Inclusion : consecutive patients (without adopting inclusion or exclusion criteria) with intestinal symptoms who were referred to a healthcare service for immigrants and the regional hospital for infectious diseases in Naples</p> <p>Exclusion: not mentioned</p> <p>Study population: total (n=1776 patients), native (n=720), immigrant (n=1046)</p>
2. Bresee et al, 2012	<p>Inclusion: All persons aged >18 years who presented to a participating ED with acute gastroenteritis (AGE) were asked to participate. AGE was defined as the occurrence of ≥ 1 episode of vomiting and or ≥ 3 episodes of diarrhea within a 24-hour period.</p> <p>Exclusion: onset of AGE symptoms ≥ 7 days prior to the ED visit ; their reason for care was unrelated to treatment for AGE ; a known non-infectious or chronic cause of their symptoms</p> <p>Study population: total (n=364 patients)</p>
3. Bruijnesteijn van Copenraet et al, 2015	<p>Inclusion: patients who visited the GP for GI complaints and for whom microbiologic examination was requested (cases), and a matched group of persons without GI complaints (controls). Matching criteria were age group (<5,5–20, 21–50 and >50 years of age), month of sample collection, sex and region. Control subjects were either recruited by the GP (54%; consisting of patients visiting their GP for a variety of non-GI medical problems, all fitting criteria for an immunocompetent patient) or were recruited by the laboratory and included healthy volunteers (46%).</p> <p>Exclusion: Control subjects were excluded if they had experienced GI complaints within 4 weeks before sample collection</p> <p>Study population: total (n=2710 patients), case (n=1515), control (n=1195)</p>
4. Bruijnesteijn van Copenraet et al, 2009	<p>Inclusion: specific request for parasitological diagnosis because of gastrointestinal complaints, adoption or, in the case of diagnostic requests without specification, persistent diarrhoea for more than 7 days.</p> <p>Exclusion: not mentioned</p> <p>Study population: total (n=406) for PCR, total (n=2887) TFT for non-protozoan infections.</p>
5. Byrne et al, 2015	<p>Inclusion: all samples at Sullivan Nicolaidis Pathology between 2007 and 2013 with parasite identification by conventional means (microscopy, concentration, giardia and cryptosporidium antigen testing). Between 2013 and 2014 PCR using the Roche LightMix Gastroenteritis Parasite Panel and ova cyst parasite examination was used as comparison.</p> <p>Exclusion: not mentioned</p> <p>Study population: total routine diagnostics (n=301401 patients, n=371424 samples), total PCR (n=17953)</p>
6. Cabeza et al, 2015	<p>Inclusion: all patients of the Hospital de Poniente de El Ejido (Almería) with fecal samples for the Microbiology Service between 2000 en 2013</p> <p>Exclusion: not mentioned</p> <p>Study population: total (n= 73660 patients)</p>
7. Calderaro et al, 2014	<p>Inclusion: all patients including both hospitalised and outpatients, sent during the period 2006–2010 to our laboratory after clinical suspicion of intestinal parasitosis</p> <p>Exclusion: (routine) parasite screening for healthy migrants</p> <p>Study population: total (n=8886 patients), native (n=7087), immigrant (n=1799)</p>
8. Church et al, 2010	<p>Inclusion: all routine diagnostic tests for gastrointestinal distress from the states of Colorado, Montana, Utah, and New Mexico during the months of August 2006 (summer), January 2007 (winter), and April 2007 (spring)</p> <p>Exclusion: not mentioned</p> <p>Study population: total (n=2604 samples)</p>
9. Denno et al, 2012	<p>Inclusion: cases were children presenting with diarrhoea from November 2003 to November 2005 to the SCHED ; controls were recruited before and during case enrollment into a reserve cohort using 72 family and pediatric practices (computer algorithm selected 2 community controls from the control reserve cohort, matched sequentially to the closest zip code of residence of the patient to reduce confounding by geography and demography, age (closest $\pm 50\%$, up to 19 years old), and sex)</p> <p>Exclusion: not mentioned</p> <p>Study population: total (n=706 patients), cases (n=254), control (n=452)</p>
10. Engsbro et al, 2014	<p>Inclusion: patients aged 18 – 50 y were recruited in primary care and enrolled in a clinical trial comparing 2 strategies for diagnosing IBS</p> <p>Exclusion: not mentioned</p> <p>Study population: total (n=138 patients)</p>
11. Enserink et al,	<p>Inclusion: children among 3913 Dutch day care centres (DCCs) between November 2009 to April</p>

2014	2010 using a database that included all Dutch DCCs operating in the Netherlands at that time. Exclusion: children > 3y, samples from children sampled more than once in the same month in the same DCC Study population: total (n=5197 samples)
12. Fotedar et al, 2007	Inclusion: patients presenting with abnormal gastrointestinal symptoms at St. Vincent's Hospital between 2003 and 2006 Exclusion: not mentioned Study population: total (n=5921 samples)
13. Friesema et al, 2012	Inclusion: cases were patients from pediatric wards of six hospitals enrolled children, admitted to the hospital presenting gastroenteritis. Controls were in the same age category (aged 0–3 years or 4–17 years) and not hospitalized because of gastroenteritis was sought that had been admitted to the hospital in the same period as the case. Exclusion: children aged < 2 weeks ; gastroenteritis episode had to be preceded by a symptom-free period of two weeks Study population: total (n=207 patients), cases (n=143), controls (n=64)
14. Gijsbers et al, 2013	Inclusion: all consecutive children, ages 4 to 16 years, with RAP according to the Apley criteria Exclusion: not mentioned Study population: total (n=215)
15. Gonzalez-Moreno et al, 2011	Inclusion: All stool samples of patients reporting digestive disorders (flatulence, diarrhoea, abdominal cramp, bloating, malabsorption, bloody or odorous stools, irritable bowel or extraintestinal symptoms) living in Catalonia between 1999 and 2005 Exclusion: not mentioned Study population: total (n=8313 patients, n=13913 samples)
16. Grande et al, 2011	Inclusion: All stool samples of in and outpatients of the Granda Ospedale Maggiore Policlinico for parasitological examination between 2007 and 2009. Exclusion: not mentioned Study population: total (n=2962 patients)
17. Gualdieri et al, 2015	Inclusion: immigrants admitted to the Ascalesi Hospital for general health problems and stably living in an urban milieu in the city of Naples between 2008 and 2014 Exclusion: consuming drugs or substances which could interfere with results of parasitological examination study population: total (n=2150 patients)
18. Guidetti et al, 2010	Inclusion: All stool samples from patients received at the microbiological laboratory of Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia for parasitological examination in 2009. Exclusion: not mentioned Study population: total (n=1416 patients, 1872 samples), native (n=1343), immigrants (n=160)
19. Herbinger et al, 2011	Inclusion: Patients at Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine Munich, with diarrhea or other symptoms indicative for intestinal infections or medical check-up after working abroad. Fecal samples were subjected to first-line diagnostic tests (stool microscopy and coproantigen ELISA) to detect intestinal pathogens. If at least one of the initial tests suggested amebiasis, real-time PCR for <i>E. histolytica</i> and <i>E. dispar</i> was conducted. Exclusion: not mentioned Study population: total (n=5378)
20. Herbinger et al, 2016	Inclusion: database of outpatients at Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine Munich between 1999 and 2014 Exclusion: not mentioned Study population: total (n=17794), traveling Latin America (n=3337), travelling Africa (n=5519), travelling Asia (n=8938)
21. Heusinkveld et al, 2016	Inclusion: households with children of preschool age (≤ 4 years), 2000 preschool children were selected at random (without replacement) Exclusion: one child per household could be sampled Study population: total (n=1922 patient), tested for <i>Giardia</i> (n=1890)
22. Hilmarsdóttir et al, 2012	Inclusion: patients with acute diarrhea of ≤ 15 days duration from six general practice (GP) clinics between 2003 and 2007 Exclusion: use of systemic antibiotics after the diarrhea started, known immunosuppression, history of a chronic diarrhea due to noninfectious causes, and diarrhoea that started during hospitalization Study population: total (n=464)
23. Krogsgaard et al, 2015	Inclusion: selections of web panel members representative of the Danish population according to sex, age (18–50 y), and geography. Responders were screened for GI symptoms in the past 3

	<p>months and selected as cases according to the Rome III criteria for IBS. Controls were defined as subjects reporting no GI symptoms within the past 3 months.</p> <p>Exclusion: Cases reporting an organic diagnosis for GI symptoms</p> <p>Study population: total (n=328), cases (n=124), controls (n=204)</p>
24. Maas et al, 2014	<p>Inclusion: Paediatric patients (0–18 years) with any presentation of gastrointestinal symptoms lasting for >2 weeks and/or paediatric patients clinically suspected of having a parasitic gastrointestinal illness by the treating paediatrician or GP.</p> <p>Exclusion: Patients diagnosed with other common causes of gastrointestinal symptoms (detection of gastrointestinal bacteria and viruses, chronic gastrointestinal morbidity (such as inflammatory bowel disease or coeliac disease), recent use of antibiotics (in the past 6 weeks), and immunocompromised status.</p> <p>Study population: total (n=171)</p>
25. Manganelli et al, 2012	<p>Inclusion: a convenience sample of immigrant children (aged 0 to 15) of the Poliambulatorio della Medicina Solidale e delle Migrazioni in Rome which offers free health assistance to immigrants and/or deprived people</p> <p>Exclusion: not mentioned</p> <p>Study population: total (n=247), from Romania (n=163), Africa (n=45), Asia (n=10), South America (n=11)</p>
26. Masucci et al, 2011	<p>Inclusion: all stool specimens submitted for parasitology investigation in a database of the Catholic University Hospital Rome between 2006 and 2008</p> <p>Exclusion: not mentioned</p> <p>Study population: total (n=5351 patients, 9456 samples)</p>
27. Mosli et al, 2012	<p>Inclusion: all stool samples for ova and parasite examination using EIA vs direct microscopy in a central microbiology laboratory at London Health Sciences Centre, London, Canada between 2006 and 2010.</p> <p>Exclusion: tests requested by citywide walk-in clinics</p> <p>Study population: total (n=5812 samples), only EIA (n=5321), only direct microscopy (n=491)</p>
28. Paschke et al, 2011	<p>Inclusion: travellers presented at the Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine (DITM) of Munich, within 15 days after their return. Cases were defined as patients with diarrhoea who reported three or more unformed stools in 24 h with at least one accompanying symptom of enteric infection. Controls were defined as patients with any kind of symptom except symptoms of enteric infection chosen randomly, from those visiting the DITM in the same period of time as cases.</p> <p>Exclusion:</p> <p>Study population: total (n=160), cases (n=114), control (n=56)</p>
29. Sagebiel et al, 2009	<p>Inclusion: All children from five kindergarten/day care centres in Berlin</p> <p>Exclusion: children >6y</p> <p>Study population: total (n=202)</p>
30. Salas-Coronas et al, 2015	<p>Inclusion: all adult immigrants at the Tropical Unit of the Poniente Hospital, Almeria, screened for eosinophilia >500 cells/mL</p> <p>Exclusion: relative eosinophilia, an elevated percentage of eosinophils (>5%) in individuals whose peripheral blood eosinophilic leukocyte count remains <500 cells/mL</p> <p>Study population: total (n=549), Sub-Saharan Africa (n=492), South America (n=29), Maghreb (n=25), Eastern Europe (n=3)</p>
31. Sánchez-Capilla et al, 2015	<p>Inclusion: all stool sample data from the MicrobDynamic laboratory information system from the Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada between 2007 and 2012</p> <p>Exclusion: not mentioned</p> <p>Study population: total (n=7002 samples)</p>
32. Silvestri et al, 2013	<p>Inclusion: Italian and non-Italian patients (adults and children) attending the laboratory of the Infectious Diseases Clinic in a teaching hospital at Ancona</p> <p>Exclusion: not mentioned</p> <p>Study population: total (n=5323),</p>
33. Smith et al, 2012	<p>Inclusion: immigrant patients attending general gastroenterology clinics in 2007 with a raised absolute eosinophil count ($>0,4 \times 10^9/l$) on at least two occasions.</p> <p>Exclusion: not mentioned</p> <p>Study population: total (n=25)</p>
34. Soonawala et al, 2014	<p>Inclusion: Healthy adults who visited the travel clinics at Leiden University Medical Center (LUMC) and Wageningen University and Research center (WUR) and who intended to travel to the (sub)tropics for more than 1month (stool sample before departure and 2 and 12 weeks after returning home)</p> <p>Exclusion: <2 stool samples submitted</p>

	Study population: total (n=496), Latin America (n=134), Africa (n=206). Asia (n=202)
35. Stensvold et al, 2007	Inclusion: patients suspected of having an intestinal parasitosis, as assessed by their general practitioners Exclusion: not mentioned Study population: (n=103 patients, n-117 samples)
36. Svraka-Latifovic et al, 2014	Inclusion: all stool samples received for examination of intestinal protozoa at the Central laboratory of the Ter Gooi Hospital, Hilversum between 2007 and 2009. Exclusion: not mentioned Study population: total (n=5008 samples)
37. Tam et al, 2012	Inclusion: GP patients with loose stools or clinically significant vomiting lasting ,2 weeks in the absence of a known noninfectious cause and preceded by a symptomfree period of 3 weeks Exclusion: terminal illness; severe mental incapacity; or recognized, non-infectious causes of diarrhea or vomiting, including Crohn's disease, ulcerative colitis, cystic fibrosis, celiac disease, surgical obstruction, excess alcohol, morning sickness and, in infants, regurgitation. Non-English speakers without a suitable translator and those traveling outside the United Kingdom in the 10 days before onset of illness Study population: total (n=874)
38. Ten Hove et al, 2007	Inclusion: submitted with a request from the GP for bacterial culture for Salm. enterica, Shigella spp. or Camp. jejuni, and contained a sufficient amount of faecal material for all tests. DNA samples were initially obtained as part of a study designed to evaluate the efficacy of molecular diagnosis of Salmonella enterica and Campylobacter jejuni (T. Schuurman et al.), and were selected from c. 1900 faecal samples submitted between June and September 2005 to the Laboratory for Infectious Diseases, Groningen Exclusion: inhibitory substances in the DNA extracts Study population: total (n=1863), PCR (n=950), microscopy (n=913)
39. Ten Hove et al, 2009	Inclusion: stool samples from outpatients attending the travel clinic of the Institute of Tropical Medicine (ITM) in Antwerp between 2005 and 2006 Exclusion: not mentioned Study population: total (n=2591 patients, n=2709 samples)
40. Van Lint et al, 2013	Inclusion: stool samples submitted to the department of Microbiology of the GZA Hospitals in Antwerp for microscopic examination for parasitic enteric pathogens between 2010 and 2011 Exclusion: PCR inhibition Study population: total (n = 613)
41. Zboromyrska et al, 2014	Inclusion: stool samples obtained from patients with travellers diarrhoea (TD) visiting the Tropical Medicine Unit or the Emergency Department of the Hospital Clínic, Barcelona. TD was defined as the occurrence of three or more episodes of watery stools in 24 h from 12 h after arrival in and 5 days after departure from the country visited, with or without other symptoms, or the occurrence of unformed stools accompanied by at least one of the following: vomiting, nausea, abdominal pain, chills or fever. Exclusion: not mentioned Study population: total (n=185), Africa (n=67), Asia (n=71), South America (n=33)

Hoofdstuk 5 Diagnostiek van intestinale parasieten

Uitgangsvragen

5.1 Welke methoden zijn geschikt om intestinale parasieten aan te tonen?

5.2 Welke onderzoeksmaterialen zijn geschikt respectievelijk noodzakelijk voor de diagnostiek van parasitaire intestinale infecties?

5.1 Welke methoden zijn geschikt om intestinale parasieten aan te tonen?

Inleiding

Voor fecesonderzoek naar intestinale parasieten zijn verschillende soorten diagnostiek mogelijk: DNA-diagnostiek, microscopisch onderzoek, antigeen testen en antistof testen.

De toegepaste technieken voor fecesonderzoek verschillen per laboratorium. Het is daarom belangrijk te realiseren dat de gebruikte technieken niet voor alle mogelijke parasitaire infecties eenzelfde sensitiviteit en specificiteit bezitten (Schuurs et al., 2018).

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van relevante publicaties en richtlijnen:

- IDSA guidelines Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea 2017
- Medische Parasitologie 2017, Syntax Media Utrecht
- NHG-standaard Acute diarree (september 2014); 263
- NVK Functionele buikpijn (november 2015);

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbeveling in 5.1 zal naar verwachting van de richtlijncommissie geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

DNA-diagnostiek

Sinds de introductie van moleculaire technieken voor de diagnostiek van intestinale parasieten heeft de toepassing van de PCR binnen de routinelaboratoria een vlucht genomen. Het betreft dan voornamelijk de diagnostiek van *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium* spp., *Dientamoeba fragilis* en *Blastocystis* sp. Deze diagnostiek wordt dan veelal als pakket (multiplex PCR) aangeboden. De samenstelling van een multiplex PCR verschilt per laboratorium.

Vaak betreft het een combinatie van *G. lamblia*, *E. histolytica*, *Cryptosporidium* spp. In een aantal laboratoria zijn ook PCRs beschikbaar voor andere darmparasieten.

DNA-diagnostiek (PCR) heeft in vergelijking met microscopie en antigeendetectie in het algemeen een hoge sensitiviteit en specificiteit (Verweij et al., 2004; Boadi et al., 2014). In diverse routine settings waarbij PCR voor *G. lamblia*, *E. histolytica*, *Cryptosporidium* spp. en *D. fragilis* werd vergeleken met de standaard uitgevoerde microscopie, werd met PCR steeds een beter detectieresultaat voor de specifieke targets gevonden. Daarnaast bleek dat bij patiënten zonder reisanamnese met microscopie geen pathogene darmparasieten werden aangetoond die niet in het PCR panel aanwezig waren (ten Hove et al., 2007; ten Hove et al., 2009; Bruijnesteijn van Coppenraet et al., 2009).

Gebruik van DNA-diagnostiek (PCR) heeft vanwege de sensitiviteit, specificiteit en snelheid de voorkeur, maar “beperkt” zich tot de samenstelling van de multiplex PCR. Aanvullende, microscopische parasiet-specifieke diagnostiek kan worden ingezet op basis van klinische gegevens, reis-anamnese en/of epidemiologie. Dit geldt met name indien er voor de desbetreffende parasiet nog geen PCR beschikbaar is of het laboratorium de desbetreffende PCR niet of nog niet heeft opgenomen binnen het routinepakket.

Macroscopisch onderzoek

Macroscopische beoordeling dient om bloedbijmenging, overmatig slijm, maar vooral de aanwezigheid van wormen of delen van wormen vast te stellen. Indien zich op de feces verdachte vormsels bevinden of de patiënt heeft een op een worm gelijkend vormsel ingeleverd, beoordeel dan de worm of wormachtige structuur op morfologische kenmerken en bepaal de grootte ter determinatie. Beoordeel bij *Taenia* spp. de vertakkingsgraad van de uterus in de proglottiden voor definitieve species determinatie (*T. saginata* of *T. solium*); indien niet conclusief verricht moleculair onderzoek of verstuur materiaal naar een referentielaboratorium (zie o.a. www.parasitologie.nl onder diagnostisch kenniscentrum parasitologie).

Microscopisch onderzoek

Van oudsher berust de parasitologische diagnostiek op de microscopische beoordeling van diverse uitstrijkpreparaten van de feces, al dan niet na toepassing van een concentratietechniek. Voor de verschillende stadia van protozoa (cysten, oöcysten, sporen dan wel vegetatieve vormen) zijn verschillende technieken mogelijk. Voor het aantonen van vegetatieve vormen (*syn.* trofozoieten) zijn permanente kleuringen zoals ijzerhematoxyline-Kinyoun of Chlorazol-black beschikbaar. Om oöcysten van o.a. *Cryptosporidium* spp. of *Cystoisospora belli* microscopisch aan te tonen zijn zuurvaste kleuringen geschikt. Voor cysten volstaat een jodium-kaliumjodide (JKJ) preparaat. In tegenstelling tot cysten, oöcysten en sporen van microsporidia is betrouwbaar microscopisch onderzoek van de vegetatieve stadia van de darmprotozoa niet mogelijk in verse, niet gefixeerde feces (Mank et al., 1995). Voor de detectie van de meeste wormeieren is een ongekleurd, nat prepraat van het sediment na Ridley concentratie toereikend (zie ook tabel 1).

Antigeen testen

Immunologisch onderzoek van feces met behulp van enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) of lateral flow testen (sneltesten) is beschikbaar voor de detectie van *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* en *Entamoeba histolytica* antigenen. Gevoeligheid en specificiteit zijn afhankelijk van de gebruikte test maar zijn over het algemeen goed. De diagnostiek beperkt zich echter vanzelfsprekend enkel tot de specifieke pathogenen in de test.

Antistof testen

Immunologisch onderzoek van serum met behulp van bijvoorbeeld enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) is beschikbaar voor de detectie van antistoffen tegen *Strongyloides stercoralis*, *Schistosoma*, *Fasciola* en *Entamoeba histolytica*. Serologisch onderzoek voor *S. stercoralis* infecties is met name geschikt voor de diagnostiek van chronische infecties bij personen die afkomstig zijn of langer tijd verbleven in *S. stercoralis* endemisch gebied (Polderman et al., 1999). Het aantonen van antistoffen tegen *E. histolytica* is geschikt voor het aantonen van een weefselinvasie (amoebenleverabces) en niet geschikt voor de diagnostiek van darmamoebiasis.

Tabel 1 Overzicht conventionele, niet DNA-gebaseerde onderzoeksmethoden bij de diagnostiek van intestinale parasieten^a

Species	Ridley concentratie	Gekleurd preparaat van SAF gefixeerde feces	Gemod. ZN kleuring/ Auramine	Optisch wit fluorescentie / gemod. Trichroom	Auto-fluorescentie	Copro ELISA	Glycerine sedimentatie	Baermann	Plakband-preparaat	Serologie
<i>G. lamblia</i>	X ¹	X ¹	-	-	-	X ²	-	-	-	
<i>Cryptosporidium</i> spp.	-	-	X ³	-		X ⁴	-	-	-	
<i>E. histolytica/E. dispar</i>	X ^{5a}	X ^{5a}				X ^{5b}				
<i>C. cayetanensis</i>	X ⁶	-	X ⁶	-	X ⁶	-	-	-	-	
<i>C. belli</i>	X ⁷		X ⁷		X ⁷					
microsporidia				X ⁸						
<i>B. coli</i>	X ¹	X ¹								
<i>D. fragilis</i>		X ⁹								
Blastocystis sp	X ¹	X ¹								
<i>A. lumbricoides</i> <i>T. trichiura</i> Mijnworm <i>Hymenolepis</i> spp. <i>Diphyllobothrium</i> spp	x	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>Taenia</i> spp	X ¹⁰	-	-	-	-	-	-	-	X ¹⁰	
<i>Schistosoma</i> spp.	-	-	-	-	-	-	X ¹¹	-	-	X ¹¹
<i>S. stercoralis</i>	-	-	-	-	-	-	-	X ¹²	-	X ¹²
<i>Fasciola</i> spp	-	-	-	-	-	-	x	-	-	x
<i>E. vermicularis</i>	X ¹³	-	-	-	-	-	-	-	X ¹³	

^avoor uitvoering en nadere uitleg van de diverse onderzoeksmethoden zie handboek:

- Medische Parasitologie van de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie, vijfde, geheel herziene druk, 2017.
- www.parasitologie.nl onder tabblad medische parasitologie; diagnostiek

¹ microscopisch onderzoek van het sediment verkregen na toepassing van de concentratiemethode volgens Ridley voor de cysten in combinatie met de microscopische beoordeling van een met JKJ, of IJzerhaematoxyline Kinyoun (IHK), of met Chlorazol Black (CB) gekleurd preparaat van met SAF gefixeerde feces voor de vegetatieve stadia

² sensitiviteit en specificiteit van de *Giardia* Copro ELISA is over het algemeen vergelijkbaar met eenmalig microscopisch onderzoek als beschreven bij voetnoot 1 (NB testkarakteristieken kunnen per fabrikant ELISA test systeem verschillen)

³beoordeel een met de gemodificeerde Ziehl Neelsen procedure en/of met Auramine gekleurd preparaat van het sediment verkregen na concentratiemethode volgens Ridley

⁴ sensitiviteit en specificiteit van de *Cryptosporidium* Copro ELISA is over het algemeen vergelijkbaar met eenmalig microscopisch onderzoek als beschreven bij voetnoot 3 (NB testkarakteristieken kunnen per fabrikant ELISA test systeem verschillen)

^{5a}microscopisch onderzoek van het sediment verkregen na toepassing van de concentratiemethode volgens Ridley voor de cysten in combinatie met de microscopische beoordeling van een met IHK of CB gekleurd preparaat van met SAF gefixeerde feces voor de vegetatieve stadia. NB: indien er tijdens microscopie cysten en/of vegetatieve stadia van *Entamoeba histolytica/dispar* worden aangetoond is moleculair (vervolg) onderzoek een vereiste om tot een species determinatie te komen

^{5b} sensitiviteit en specificiteit van de *Entamoeba histolytica* Copro ELISA is over het algemeen vergelijkbaar met eenmalig microscopisch onderzoek als beschreven bij voetnoot 5b (NB testkarakteristieken kunnen per fabrikant ELISA test systeem verschillen) Bij de meeste commercieel verkrijgbare testkits wordt *Entamoeba histolytica/dispar* aangetoond; net als bij de microscopische technieken is het een vereiste om bij een positief testresultaat in de ELISA moleculair (vervolg) onderzoek te (laten) verrichten voor species determinatie

⁶microscopie van met JKI en/of met de gemodificeerde Ziehl Neelsen procedure gekleurd en/of autofluorescentie preparaat van sediment verkregen na concentratie volgens Ridley

⁷zie noot 6 met als toevoeging de microscopische beoordeling van een zogenoemd "direkt JKI" prepraat van de ongeconcentreerde feces

⁸beoordeel optisch-wit-fluorescentie met Uvitex 2B van het sediment verkregen na concentratie met de zogenoemde "zout Ridley" methode; confirmatie met de gemod. Trichroomkleuring vlg's Weber voor microsporidia. Moleculair onderzoek ter confirmatie heeft als belangrijk voordeel dat hierbij tevens het desbetreffende species bepaald kan worden

⁹microscopische beoordeling van een IHK of Chlorazol Black gekleurd preparaat van met SAF gefixeerde feces

¹⁰teneinde de sensitiviteit van het onderzoek naar *Taenia* spp te verbeteren verdient het aanbeveling om naast microscopisch onderzoek van het sediment verkregen na concentratie volgens Ridley additioneel een plakbandpreparaat bij de diagnostiek te betrekken. Ook is het van belang om de feces macroscopisch te inspecteren op de aanwezigheid van *Taenia* proglottiden. De wormeieren van *Taenia saginata* en *Taenia solium* zijn morfologisch identiek; bij afwezigheid van *Taenia* proglottiden dient moleculair onderzoek te worden verricht voor species determinatie

¹¹microscopische beoordeling van het sediment na toepassing van de Glycerinesedimentatie methode. Indien de desbetreffende patiënt het subsahara afrikaanse continent heeft bezocht verricht dan naast de feces ook onderzoek van de urine. Betrek naast microscopisch onderzoek ook serologisch onderzoek bij de diagnostiek met dien verstande dat de minimale tijdspanne tussen mogelijke expositie in de tropen en het serologisch onderzoek tenminste 6-8 weken dient te bedragen

¹²microscopische beoordeling van het sediment na toepassing van de methode van Baermann uitgaande van zeer verse, liefst nog warme feces. Verricht met name bij verdenking van een chronische infectie en/of bij personen voorafgaand aan de start van een immuunsuppressieve behandeling ook serologisch onderzoek bij de diagnostiek van de infectie.

¹³teneinde de sensitiviteit van het onderzoek naar *Enterobius vermicularis* te verbeteren verdient het aanbeveling om naast microscopisch onderzoek van het sediment verkregen na concentratie volgens Ridley additioneel een plakbandpreparaat bij de diagnostiek te betrekken. Ook is het van belang om de feces macroscopisch te inspecteren op de aanwezigheid van wormen

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(en)*

Het kunnen toepassen van de aanbevelingen in 5.1 zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen over het algemeen al aansluiten op de huidige praktijk.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)*

Het kunnen toepassen van de aanbevelingen in 5.1 zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen over het algemeen al aansluiten op de huidige praktijk.

Aanbevelingen

- Gebruik DNA-diagnostiek (PCR) om *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* en *Entamoeba histolytica* aan te tonen.
- Verricht gericht aanvullend parasitologisch onderzoek bij specifieke klinische gegevens, reis-anamnese en/of epidemiologie waarbij gedacht wordt aan parasitaire darm infecties die niet als target in de PCR zijn opgenomen.

Voor overige darmparasieten

- Spoor onderstaande intestinale parasieten op met PCR of, indien niet aanwezig in PCR-panel, met onderstaande andere technieken:

Cyclospora cayetanensis

- Microscopisch onderzoek:
 - Ridley preparaat
 - gemodificeerde Ziehl Neelsen of Auramine preparaat
 - autofluorescentie

Cystoisospora belli

- Microscopisch onderzoek:
 - direkt preparaat ongeconcentreerde feces
 - Ridley preparaat
 - gemodificeerde Ziehl Neelsen of Auramine preparaat
 - autofluorescentie

Microsporidiën

- Microscopisch onderzoek:
 - Optisch wit fluorescentie
 - gemodificeerde Trichroom kleuring

Balantidium coli

- Microscopisch onderzoek:
 - Ridley preparaat
 - JKJ of permanent gekleurd preparaat gefixeerde feces

Dientamoeba fragilis

- Microscopisch onderzoek:
 - permanent gekleurd preparaat gefixeerde feces
 -

Blastocystis hominis

- Microscopisch onderzoek:
 - Ridley preparaat
 - JKJ of permanent gekleurd preparaat gefixeerde feces

Screening op wormeieren

- Microscopisch onderzoek:
 - Ridley preparaat

Taenia spp.

- Microscopisch onderzoek:
 - Ridley preparaat
 - plakbandpreparaat
- Macroscopisch onderzoek:
 - inspectie feces op proglottiden

Schistosoma spp.

- Microscopisch onderzoek:
 - glycerinesedimentatie
- Serologie

Strongyloides stercoralis

- Microscopisch onderzoek:
 - methode van Baermann
- Serologie

Fasciola spp.

- Microscopisch onderzoek:
 - glycerinesedimentatie
- Serologie

Enterobius vermicularis

- Microscopisch onderzoek:
 - Ridley preparaat
 - plakbandpreparaat
- Macroscopisch onderzoek:
 - inspectie feces op volwassen wormen

Literatuurlijst

- Boadi S, Polley SD, Kilburn S, Mills GA, Chiodini PL. 2014. A critical assessment of two real-time PCR assays targeting the (SSU) rRNA and gdh genes for the molecular identification of giardia intestinalis in a clinical laboratory. J. Clin. Pathol. 67:811-816.
- Brienen EAT, van Dijk K, Derks GJMM, van der Giessen JWB, van Gool T, van Goor CE, Hekker TAM, van Hellemond JJ, Koelewijn R, Kortbeek LM, Lieshout L, Mank TG, Mens PF, Mulder B, Polderman AM, Sauerwein RW, Schallig HDFH, Stelma FF, Tielens AGM, Verweij JJ. 2017. Medische parasitologie. Syntax media bv, Utrecht.
- Bruijnesteijn van Copenraet LE, Wallinga JA, Ruijs GJ, Bruins MJ, Verweij JJ. 2009. Parasitological diagnosis combining an internally controlled real-time PCR assay for the detection of four protozoa in stool samples with a testing algorithm for microscopy. Clin. Microbiol. Infect. 15:869-874.
- LeGovic Y, Guyot K, Certad G, Deschildre A, Novo R, Mary C, Sendid B, Viscogliosi E, Favennec L, Dei-Cas E, Fréalle E9, Dutoit E; ANOFEL Cryptosporidium National Network. Assessment of microscopic and molecular tools for the diagnosis and follow-up of cryptosporidiosis in patients at risk. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016 Jan;35(1):137-48. doi: 10.1007/s10096-015-2519-2. Epub 2015 Nov 26.

- Mank TG, JOM Zaat, J Blotkamp, AM Polderman. Comparison of fresh versus Sodium Acetate Acetic Acid Formalin Preserved Stool Specimens for Diagnosis of Intestinal Protozoal Infections *Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1995;14:1076-81
- Polderman AM, Blotkamp J, Verweij JJ. 1999. Serodiagnostiek van strongyloides infecties. *Nederlands Tijdschrift Voor Klinische Chemie*. 24:60-65.
- Schuurs Theo A, Rob Koelewijn, Eric AT Brienen, Titia Kortbeek, Theo G Mank, Bert Mulder, foekje F Stelma, Lisette van Lieshout, Jaap J van Hellemond. Harmonization of PCR-based detection of intestinal pathogens: experiences from the dutch external quality assessment scheme on molecular diagnosis of protozoa in stool samples. *Clin Chem Lab Med* 2018 (in press)
- ten Hove R, Schuurman T, Kooistra M, Moller L, van Lieshout L, Verweij JJ. 2007. Detection of diarrhoea-causing protozoa in general practice patients in the netherlands by multiplex real-time PCR. *Clin. Microbiol. Infect.* 13:1001-1007.
- ten Hove RJ, van Esbroeck M, Vervoort T, van den Ende J, van Lieshout L, Verweij JJ. 2009. Molecular diagnostics of intestinal parasites in returning travellers. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 28:1045-1053.
- van den Bijllaardt W, Overdeest IT, Buiting AG, Verweij JJ. 2014. Rapid clearance of giardia lamblia DNA from the gut after successful treatment. *Clinical Microbiology and Infection*.
- Verweij JJ, Blange RA, Templeton K, Schinkel J, Brienen EA, van Rooyen MA, van Lieshout L, Polderman AM. 2004. Simultaneous detection of Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, and Cryptosporidium parvum in fecal samples by using multiplex real-time PCR. *J. Clin. Microbiol.* 42:1220-1223.

5.2 Welke onderzoeksmaterialen zijn geschikt respectievelijk noodzakelijk voor de diagnostiek van parasitaire intestinale infecties?

Inleiding

Zie 5.1.

Zoeken en selecteren

Zie 5.1.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbeveling in 5.2 zal naar verwachting van de richtlijncommissie geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Gezien de intermitterende uitscheiding van cysten, vegetatieve stadia en wormeieren sluit eenmalig parasitologisch onderzoek een parasitaire darminfectie niet uit, vooral niet als er microscopische technieken worden gebruikt. Doordat de sensitiviteit van de real-time PCR methode voor *G. lamblia*, *E. histolytica* en *Cryptosporidium* spp. van een enkel monster tenminste vergelijkbaar is met die van onderzoek van meerdere monsters in de microscopie, kan in die gevallen gekozen worden voor het insturen van een enkel, niet gefixeerd monster. Om microscopisch onderzoek naar vegetatieve stadia nog mogelijk te houden kan gekozen worden voor de Dual Feces Test (DFT). Gebruikmakend van de DFT-set wordt de feces door de patiënt verdeeld over twee verzamelcontainers, één lege en één deel gevuld met het SAF-fixatief. De ongefixeerde feces kan voor het moleculaire onderzoek gebruikt worden en kan beoordeeld worden op de aanwezigheid van wormeieren en cysten, na toepassing van de concentratiemethode volgens Ridley. Microscopisch onderzoek naar de vegetatieve stadia van de darmprotozoa kan uitgevoerd worden van al dan niet permanent gekleurde fecespreparaten van de SAF gefixeerde feces.

In geval van een volledig microscopisch parasitologisch onderzoek (wormen, larven, wormeieren en alle pathogene protozoaire species) waarbij meerdere monsters onderzocht moeten worden kan bijvoorbeeld de Triple Feces Test (TFT) als verzamelmethode voor feces worden gebruikt (van Gool et al., 2003). Gebruikmakend van de TFT-set worden de voordelen van onderzoek van gefixeerde en ongefixeerde feces gecombineerd met meermalig onderzoek.

Bij de vraagstelling *Strongyloides stercoralis* is onderzoek van verse feces in combinatie met serologisch onderzoek aan te bevelen. Bij verdenking van *S. stercoralis* en *Schistosoma* spp. infecties dient een minimale tijdspanne van 6 -8 weken in acht genomen te worden tussen het

moment van mogelijke expositie in de (sub) tropen en het daadwerkelijke laboratoriumonderzoek

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)*

Het kunnen toepassen van de aanbevelingen in 5.1 zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen over het algemeen al aansluiten op de huidige praktijk.

Aanbevelingen

- Baseer de diagnostiek van intestinale parasieten op de navolgende onderzoeksmaterialen:

Algemeen

- Voor moleculaire diagnostiek ter opsporing van darmparasieten (protozoa en wormen):
 - niet-gefixeerde feces
 - bij negatief testresultaat en aanhoudende -klachten eventueel onderzoek herhalen
- Voor microscopisch onderzoek ter opsporing van darmprotozoa:
 - DFT- of TFT set
 - bij negatief testresultaat onderzoek minimaal eenmalig herhalen
- Voor microscopisch onderzoek ter opsporing van wormen (algemeen):
 - niet-gefixeerde feces of een TFT set
 - bij negatief testresultaat onderzoek minimaal eenmalig herhalen

Specifiek

- Diagnostiek van *Taenia* spp. en *Enterobius vermicularis*:
 - Microscopie:
 - plakbandpreparaat
 - niet-gefixeerde feces
 - bij negatief testresultaat onderzoek minimaal eenmalig herhalen
 - Moleculair:
 - niet-gefixeerde feces
 - (stukjes van de) worm, eieren
- Diagnostiek van *Schistosoma* spp.:
 - Serologie
 - stolbloed ten behoeve van serologisch onderzoek
 - Microscopie
 - niet-gefixeerde feces en/of urine
 - bij negatief testresultaat onderzoek minimaal eenmalig herhalen
 - Moleculair
 - niet-gefixeerde feces
- Diagnostiek van *Strongyloides stercoralis*:
 - Serologie
 - stolbloed ten behoeve van serologisch onderzoek
 - Microscopie
 - niet-gefixeerde, liefst nog warme, verse feces
 - bij negatief testresultaat onderzoek minimaal eenmalig herhalen

Moleculair

- niet-gefixeerde feces

- Diagnostiek van *Fasciola* spp.:

Serologie

- stolbloed ten behoeve van serologisch onderzoek

Microscopie

- niet-gefixeerde feces
- bij negatief testresultaat onderzoek minimaal eenmalig herhalen

Moleculair

- niet-gefixeerde feces

Literatuurlijst

van Gool T, R. Weijts, E. Lommerse, T. Mank Triple Faeces Test: An effective tool for detection of Intestinal Parasites in routine clinical practice. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2003;22(5):284-90

Hoofdstuk 6 Aanvraag en rapportage voor diagnostisch onderzoek naar darmparasieten

Uitgangsvragen

6.1 Welke klinische gegevens dienen er bij de aanvraag voor onderzoek naar darmparasieten te worden verstrekt?

6.2 Wat rapporteert een laboratorium minimaal bij onderzoek naar darmparasieten?

6.1 Welke klinische gegevens dienen er minimaal bij de aanvraag voor parasitologisch onderzoek op darmparasieten te worden verstrekt?

Inleiding

Als klinische gegevens bij een aanvraag voor parasitologisch onderzoek ontbreken bestaat het gevaar voor over- of onder-diagnostiek. In deze module worden de gegevens die van belang zijn voor een adequate parasitologische diagnostiek besproken.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van de aanbevelingen in 5.1 zal naar verwachting van de richtlijncommissie leiden tot een daling van de kosten doordat de vermelde gegevens overdiagnostiek reduceren. Bij de gehospitaliseerde patiënt leidt dit tot een kostenreductie op ziekenhuisniveau, bij de ambulante patiënt tot een kostenreductie op niveau van de zorgverzekeraar (en eigen risico bij de patiënt).

➤ *Professioneel perspectief*

Reisanamnese

De reisanamnese bepaalt welke parasitaire species bij het onderzoek betrokken moeten worden. Zo kunnen infecties met bepaalde wormsoorten of protozoaire species uitsluitend na bezoek aan een endemisch (tropisch) gebied worden opgelopen, terwijl andere parasieten kosmopolitisch voorkomen. Daarbij is van belang te vermelden hoelang de patiënt in een endemisch gebied is geweest, wat zij/hij daar gedaan heeft en hoelang zij/hij weer terug is in Nederland.

Duur van de (diarree) klachten

De duur van de klachten is indicatief voor de etiologie van de diarree. Diarreeklachten die langer aanhouden dan 10 dagen wijzen op een protozoaire infectie, terwijl er bij acute diarree (< dan 10 dagen) vooral aan een bacteriële of virale oorzaak gedacht dient te worden (met uitzondering van *Cryptosporidium*).

Aard van de klachten

Bij klachten van diarree is het nuttig een onderscheid te maken tussen acute gastro-enteritis en chronische buikklachten met of zonder diarree. Bij diarree zal het onderzoek voornamelijk gericht zijn op het aantonen van de protozoaire parasieten, zoals *Giardia lamblia* en *Cryptosporidium*, terwijl bij buikpijn zonder diarree de verdenking eerder uitgaat naar een worminfectie.

Immuun-gecompromitteerde patiënt

Vanwege het gevaar van een hyperinfectie moet bij patiënten met een reisanamnese naar een endemisch gebied of bij immigranten uit de tropen voorafgaande aan immuunsuppressieve therapie onderzoek gericht op *Strongyloides stercoralis* worden ingezet.

Bij de immuun-gecompromitteerde patiënt met diarree wordt onderzoek verricht naar *Cryptosporidium* spp. en microsporidia.

Eosinofilie/IgE-gehalte

Eosinofilie en een hoog IgE-gehalte wijst veelal op een worminfectie al wordt het ook sporadisch gezien bij protozoaire infecties (*Cystoisospora belli* en *Dientamoeba fragilis*).

➤ *Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbevelingen*

Het kunnen toepassen van de aanbevelingen in 6.1 zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen over het algemeen al aansluiten op de huidige praktijk. Mogelijk vinden aanvragers van diagnostisch onderzoek die niet gebruik maken van elektronisch orderen, zoals bijvoorbeeld met Zorgdomein of Epic, het niet noodzakelijk alle gevraagde informatie te verstrekken op het aanvraagformulier.

Rationale van de aanbeveling(en)

Leidend bij het opstellen van de aanbevelingen is het voorkomen van over- en onderdiagnostiek. De aanbevelingen geven richting aan het uit te voeren laboratoriumonderzoek gericht op specifiek onderzoek naar darmprotozoa dan wel wormen. Bij het opvolgen van de aanbevelingen verwacht de commissie een kostendaling. De aanbevelingen zijn voor alle stakeholders aanvaardbaar en haalbaar.

Aanbevelingen

Aanvraag voor onderzoek op darmparasieten

- De clinicus vermeldt altijd de volgende gegevens:
 - eerste ziektedag?:
 - aard en ernst van de klachten:
 - diarree: ja/nee
 - buikpijn: ja/nee
 - andere klachten:
 - reisanamnese:
 - verblijf buitenland?: ja/nee
 - wanneer/duur verblijf in buitenland?
 - waar verblijf in buitenland?:
 - migrant?: ja/nee
 - land oorsprong?:
 - immuungecompromitteerd: ja/nee

- huidafwijkingen: ja/nee
- De clinicus vermeldt, indien bekend, of er sprake is van eosinofilie/verhoogd IgE-gehalte.

6.2 Wat rapporteert een laboratorium minimaal bij parasitologisch onderzoek op darmparasieten?

Inleiding

Er is geen nationale consensus op welke wijze de laboratoriumbevindingen gerapporteerd worden. Hierdoor is voor de aanvrager van het onderzoek niet altijd inzichtelijk welke parasitaire infecties bij het onderzoek zijn inbegrepen.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is onder andere gebruik gemaakt van de NEN-EN-ISO15189.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

➤ *Kwaliteit van bewijs*

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is. Zie professioneel perspectief.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn.

➤ *Kosten en middelen*

Niet van toepassing

➤ *Professioneel perspectief*

Naam aanvrager

Conform NEN-EN-ISO15189

Datum afname van primair monster

Conform NEN-EN-ISO15189

Datum ontvangst monster op laboratorium

Conform NEN-EN-ISO15189

De sensitiviteit van bepaalde laboratoriumonderzoeken hangt sterk af van hoe vers de feces is. Dit geldt met name indien de diagnostiek berust op de microscopische detectie van trofozoïeten of levende larven in de feces. Bij onderzoek naar *Strongyloides stercoralis* bijvoorbeeld dient de feces niet ouder dan 1-2 dagen te zijn. Indien voor de microscopische detectie van de vegetatieve stadia van protozoaire stadia niet wordt uitgegaan van, door de patiënt direct na lozing, gefixeerde feces, dient de tijdsperiode tussen het opvangen van de feces en de microscopische beoordeling minder dan 30 minuten te bedragen.

Soort primair monster

Conform NEN-EN-ISO15189

Verse, niet gefixeerde, feces is geschikt voor zowel moleculaire diagnostiek als op microscopie en/of antigeendetectie gebaseerde technieken.

SAF-gefixeerde feces is geschikt voor microscopische technieken, beperkt geschikt voor antigeendetectie en ongeschikt voor moleculaire diagnostiek.

Patiënt identificatiegegevens
Conform NEN-EN-ISO15189

Consistentie

Het rapporteren van de consistentie van de onderzochte feces (waterdun, brijig, stopverfkleurig) of aanwezig zijn van bloed of slijm kan van belang zijn voor de aanvrager (huis)arts om de klachten te objectiveren. Daarnaast kan dit ook een indicator zijn voor de ernst van de klachten (bloederige diarree is bijvoorbeeld indicatief voor een meer ernstig beloop van het ziektebeeld, en kan wijzen op een infectie met *E.histolytica* maar kan ook wijzen op een bacteriële etiologie van de klachten). Bij de rapportage kunnen eventuele bijzonderheden worden vermeld zoals opvallend dun/waterig qua consistentie, bloedbimenging, opvallend slijmerig of eventuele andere macroscopische bevindingen.

Onderzoeksmethode

Bij de rapportage van de laboratoriumbevindingen dient vermeld te worden welke onderzoeksmethoden zijn gebruikt waarop de bevinding(en) gebaseerd is (zijn): microscopische, serologische en/of moleculaire.

Referentiewaarde

Indien van toepassing dienen de referentiewaarden van de uitgevoerde test vermeld te worden. Doel van het parasitologisch onderzoek van feces is de (al dan niet microscopische) detectie van pathogene darmparasieten. Het moge duidelijk zijn dat er in dat geval geen sprake is van een referentiewaarde. Bij serologische detectiemethoden voor de diagnostiek van *Strongyloides stercoralis* en/of *Schistosoma* spp. infecties, dienen de referentiewaarden van de desbetreffende testen vermeld te worden.

Onderzoeksresultaten

Bij toepassing van microscopische en/of macroscopische detectietechnieken dienen alle gevonden parasitaire species met vermelding van hun respectievelijke pathogeniciteit gerapporteerd te worden. Bij de protozoaire species is het vermelden van het levensstadium (cyste, trofozoiet, oöcyste enz.) facultatief. Rapportage in de vorm van “geen parasieten gevonden” wordt niet ondersteund door de werkgroep. De resultaten van het moleculair onderzoek dient als positief of niet aantoonbaar met vermelding van de geteste parasiet(en) bij de desbetreffende PCR vermeld te worden.

De werkgroep is unaniem van mening dat er voor wat betreft de microscopische- en moleculaire-biologische technieken voor parasitologisch onderzoek van feces geen plaats is voor een kwantificering van de bevindingen.

Interpretatie

Met name bij negatieve bevindingen van het onderzoek dienen waarschuwend of adviserend teksten gerapporteerd te worden. Zo is het bijvoorbeeld raadzaam om bij het onderzoek naar *Strongyloides stercoralis* de aanvrager te attenderen op de mogelijkheid en meerwaarde van serologisch onderzoek. Maar ook dat enkelvoudig onderzoek naar bijvoorbeeld wormeieren de infectie geenszins uitsluit.

Verwijzingslaboratorium, indien van toepassing
Conform NEN-EN-ISO15189.

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbevelingen*

De aanbevelingen zijn binnen ISO vastgelegd en algemeen aanvaard.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbevelingen*

De aanbevelingen zijn eenvoudig haalbaar en noodzakelijk voor eenduidige identificatie van patiënt, onderzoeksmateriaal en rapportage.

Rationale van de aanbevelingen

Conform NEN-EN-ISO15189 paragraaf 5.8.3.

Aanbevelingen

Verslag parasitologisch onderzoek

- Het onderzoeksrapport bevat minimaal de volgende algemene informatie:
 - naam aanvrager;
 - datum afname van primair monster;
 - datum ontvangst monster op laboratorium;
 - soort primair monster;
 - patiënt identificatiegegevens.

- Het onderzoeksrapport bevat minimaal de volgende specifieke informatie:
 - onderzoeksmethode;
 - referentiewaarde;
 - onderzoeksresultaten;
 - identificatie van alle onderzoeken die zijn uitgevoerd door een verwijzingslaboratorium;
 - interpretatie van de bevindingen
 - zorg ervoor dat het voor de inzender duidelijk is naar welke parasieten is gezocht.

Hoofdstuk 7 Kwaliteit

7.1 Aan welke criteria dient een laboratorium dat parasitologisch onderzoek verricht te voldoen?

Inleiding

De sectie parasitologie van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoria (SKML) heeft geconstateerd dat, door afnemende incidentie van parasitaire infecties en ook door de invoering van moleculaire technieken, de kennis en kunde en daarmee de kwaliteit van de conventionele op microscopie gestoelde, diagnostiek van intestinale parasieten afneemt. Om de kwaliteit van met name het microscopisch parasitologisch onderzoek van de feces in stand te houden zijn er aanbevelingen geformuleerd hoe laboratoria de kwaliteit van microscopisch parasitologisch onderzoek op feces kunnen waarborgen.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt NEN-EN-ISO 15189.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

Niet van toepassing, omdat geen systematische literatuuranalyse verricht is.

➤ *Waarden en voorkeuren*

Niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt zijn.

➤ *Kosten en middelen*

Het toepassen van deze aanbeveling zal naar verwachting van de richtlijncommissie geen effect op de structurele kosten hebben, omdat de aanbevelingen grotendeels al aansluiten op de bestaande praktijk.

➤ *Professioneel perspectief*

Criteria waaraan een laboratorium dat parasitologisch onderzoek op feces verricht, minimaal moet voldoen, zijn:

- ISO 15189 geaccrediteerd; met voor wat betreft het parasitologisch deelgebied specifieke aandacht voor:
 - deelname aan een doeltreffend extern kwaliteitsprogramma voor parasitologie waarbij wordt voldaan aan de binnen de norm gestelde eisen en prestatiecriteria;
 - de vigerende procedure voor interne kwaliteitscontrole voor microscopisch onderzoek;
 - het vigerende diagnostisch algoritme voor moleculair en microscopisch onderzoek gebaseerd op de actuele epidemiologie van intestinale parasieten;
 - de opleiding en professionele ontwikkeling van analisten voor het verrichten van microscopisch parasitologisch onderzoek, bijvoorbeeld blijkend uit:
 - het volgen van een door de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie (NVP) erkende cursus parasitologische diagnostiek;
 - het periodiek deelnemen aan de deelnemersdag SKML sectie parasitologie en /of de bijeenkomsten van werkgroep klinische parasitologie van de NVP.

- de (aantoonbare) competentie van het laboratoriumpersoneel voor het uitvoeren van microscopisch onderzoek naar parasitaire darminfecties.

➤ *Aanvaardbaarheid van de aanbeveling(en)*

Het willen toepassen van de aanbevelingen zal naar verwachting van de richtlijncommissie aanvaardbaar zijn voor alle stakeholders, omdat de aanbevelingen conform NEN-EN-ISO 15189 zijn.

➤ *Haalbaarheid van de te implementeren aanbeveling(en)*

Het in stand houden van de competenties van het laboratoriumpersoneel voor het uitvoeren van microscopisch onderzoek naar parasitaire darminfecties wordt bemoeilijkt door de afnemende hoeveelheid microscopisch onderzoek en het hiermee gepaard gaand verlies aan kosteneffectiviteit. Indien binnen laboratoria een achteruitgang in de kwaliteit van diagnostische vaardigheden wordt vastgesteld verdient volgens de werkgroep concentratie van onderzoek in (regionale) expertise centra de voorkeur.

Rationale van de aanbeveling(en)

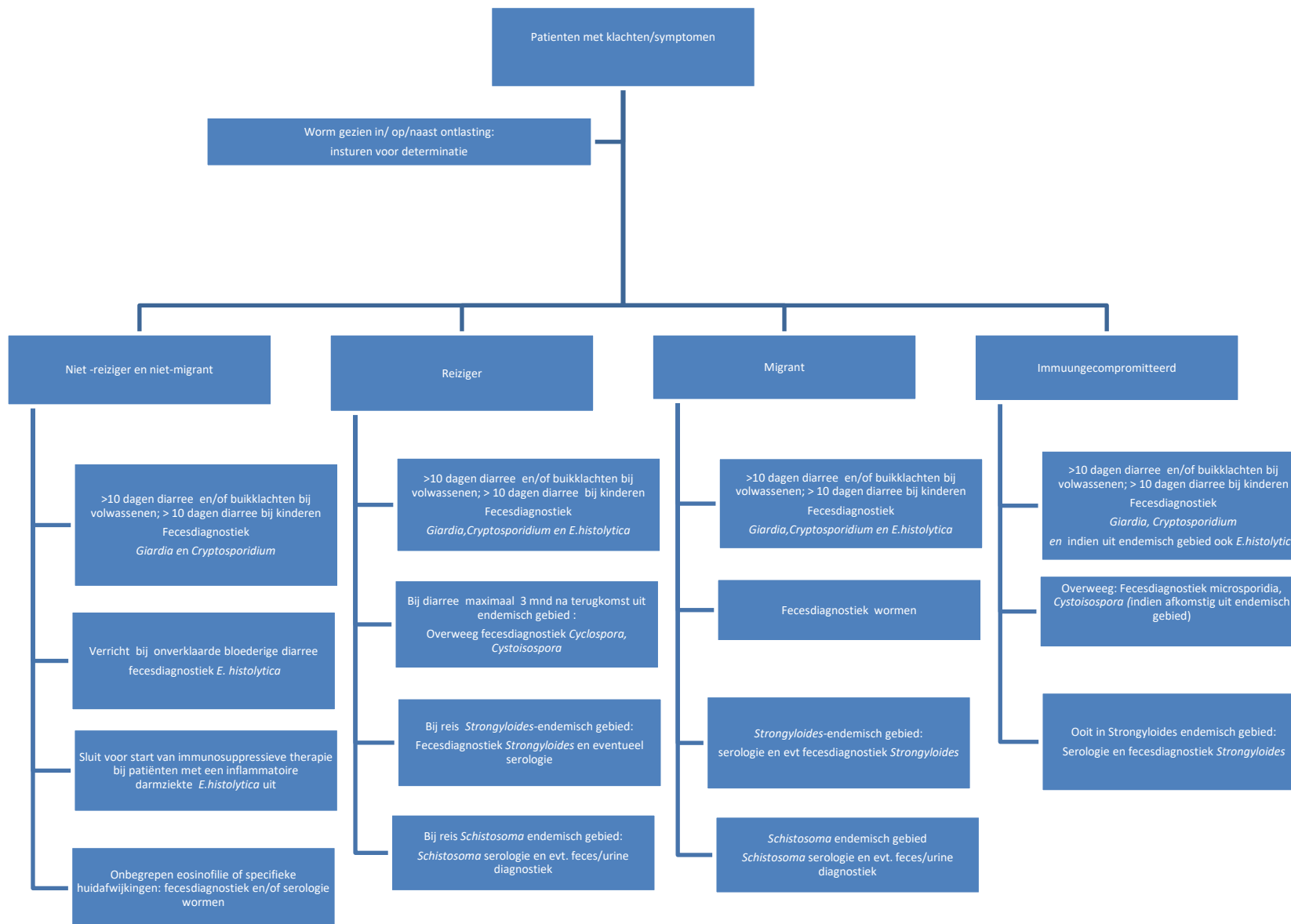
Bij het opstellen van de aanbevelingen heeft ontwikkelen en op peil houden van competenties voorop gestaan en daarmee het reduceren van foutieve uitslagen in de diagnostiek van parasitologisch onderzoek. Een grotere bewustwording van de inhoud van de NEN-EN-ISO 15189 staat is hierbij van belang.

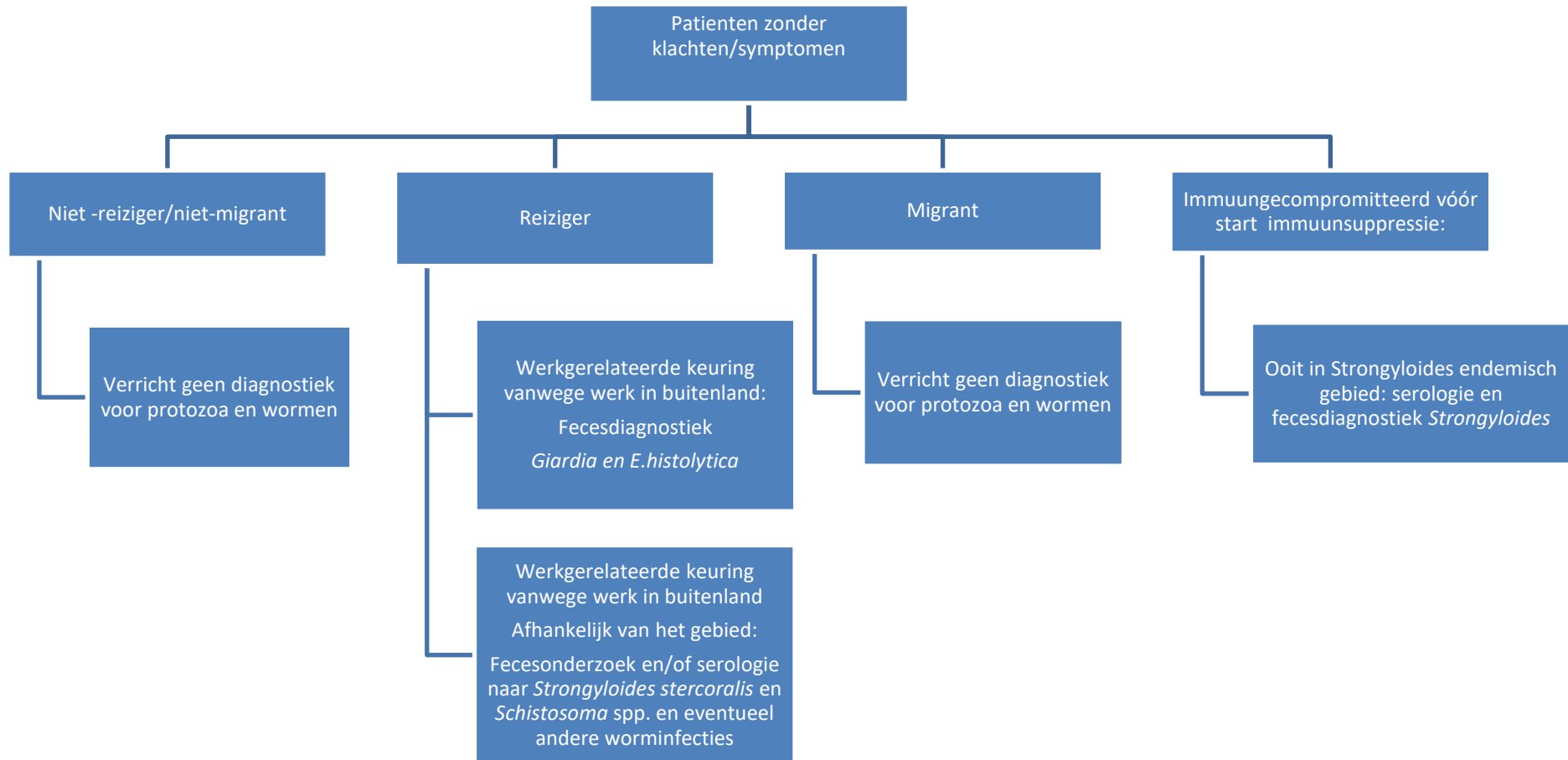
Aanbevelingen

- De competentie van analisten, vakinhoudelijk en medisch verantwoordelijken voor het verrichten van parasitologisch onderzoek moet voldoen aan NEN-EN-ISO 15189.
- Het laboratorium draagt zorg voor de opleiding en professionele ontwikkeling van analisten, vakinhoudelijk en medisch verantwoordelijken voor het verrichten en interpretatie van parasitologisch onderzoek.
- Indien binnen laboratoria een achteruitgang in de kwaliteit van diagnostische vaardigheden wordt vastgesteld verdient concentratie van onderzoek in regionale expertise centra de voorkeur.

**Hoofdstuk 8
parasieten**

Algoritme bij een patiënt met een indicatie voor laboratoriumdiagnostiek van intestinale





Hoofdstuk 9 Kennislacunes

1. Een prevalentieonderzoek (cross-sectioneel design) in een landelijke representatieve steekproef in Nederland naar intestinale parasieten met vermelding van de gebruikte diagnostische detectiemethode .
2. Hoe lang blijft parasitair DNA aantoonbaar in feces na succesvolle behandeling?

*Onderzoek naar pathogeniciteit van *Dientamoeba fragilis* en *Blastocystis* sp*

3. Klinisch case controle onderzoek naar de pathogeniciteit van *D. fragilis* en *Blastocystis* sp bij de mens? Verschilt de pathogeniciteit per leeftijdsgroep?
4. Wat is de efficacy van antibiotische therapie (clioquinol) versus placebo op klinische symptomatologie en parasitologische eradicatie bij symptomatische patiënten (de patiënt met persisterende buikklachten en/of diarreeklachten) geïnfecteerd met *D. fragilis* in de huisartspraktijk en de tweedelijns zorg in Nederland.

Hoofdstuk 10 Implementatieplan en indicatoren

10.1 Implementatieplan

Dit implementatieplan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn Laboratoriumdiagnostiek van intestinale parasieten. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdsplan voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die door verschillende partijen ondernomen dienen te worden.

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over iets dat zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” zijn bovengenoemde punten in principe meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde aanbevelingen”.

Implementatietermijnen

Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” geldt dat zij zo spoedig mogelijk geïmplementeerd dienen te worden. Voor de meeste “sterk geformuleerde aanbevelingen” betekent dit dat zes maanden na publicatie van deze richtlijn iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen. Veel aanbevelingen zijn al onderdeel van de huidige praktijk en brengen daarom weinig of geen implementatieproblemen met zich mee.

Voor de volgende aanbevelingen dient een implementatietermijn van 5 jaar aangehouden te worden, wat dus betekent dat vijf jaar na publicatie van deze richtlijn iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen:

- Gebruik DNA-diagnostiek (PCR) om *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* en *Entamoeba histolytica* aan te tonen.

Voor de volgende aanbevelingen dient een implementatietermijn van 2 jaar aangehouden te worden, wat dus betekent dat twee jaar na publicatie van deze richtlijn iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen:

- De competentie van analisten, vakinhoudelijk en medisch verantwoordelijken voor het verrichten van parasitologisch onderzoek moet voldoen aan NEN-EN-ISO 15189.

- Het laboratorium draagt zorg voor de opleiding en professionele ontwikkeling van analisten, vakinhoudelijk en medisch verantwoordelijken voor het verrichten en interpretatie van parasitologisch onderzoek .
- Indien binnen laboratoria een achteruitgang in de kwaliteit van diagnostische vaardigheden wordt vastgesteld verdient concentratie van onderzoek in regionale expertise centra de voorkeur.

Bovenstaande aanbevelingen kunnen niet direct worden ingevoerd vanwege een gebrek aan middelen, expertise en/of juiste organisatie, en hebben daarom een langere implementatietermijn. Bij de resultaten van deze handelingen kan sprake zijn van een leercurve. Daarnaast is aanwezigheid van en afstemming tussen professionals en faciliteiten nodig om de handelingen op betrouwbare wijze te kunnen uitvoeren.

Impact op zorgkosten

Veel aanbevelingen brengen geen of nauwelijks gevolgen met zich mee voor de zorgkosten. Een aantal aanbevelingen doet dit echter wel. In onderstaande tabel wordt per module beschreven welke aanbevelingen een mogelijk effect met zich meebrengen op de zorgkosten en welk effect dit is.

Aanbeveling	Verwachte impact op zorgkosten
<ul style="list-style-type: none"> • Indicaties voor fecesonderzoek naar intestinale parasieten bij patiënten <u>met klachten/symptomen</u> zijn: <ul style="list-style-type: none"> - volwassenen met buikpijn en/of diarree klachten die langer dan 10 dagen bestaan (niet-reiziger en niet-migrant; reizigers; migranten; immuungecompromitteerde patiënten). - kinderen met diarree klachten die langer dan 10 dagen bestaan (niet-reiziger en niet-migrant; reizigers; migranten; immuungecompromitteerde patiënten); 	<p>Geen diagnostiek naar intestinale parasieten bij een klachtenduur < 10 dagen voorkomt een grote maat van overdiagnostiek.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Gebruik DNA-diagnostiek (PCR) om <i>Giardia lamblia</i>, <i>Cryptosporidium</i> en <i>Entamoeba histolytica</i> aan te tonen. 	<p>Het verschil in tarieven van microscopische beoordeling versus PCR. Bij “state of the art” microscopisch onderzoek moeten meerdere monsters worden onderzocht terwijl bij PCR één monster volstaat.</p>

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (NVMM, NIV, NVIB, NHG, NVK, SKML, NVP)

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Bekend maken van de richtlijn door publicaties in tijdschriften en mededelingen op congressen.
- Gebruiken van de richtlijn bij bijscholing/trainingen.
- Controleren van de toepassing van de aanbevelingen door middel van audits en de kwaliteitsvisite.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van modulair onderhoud van de richtlijn.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Aanpassen lokale patiëntinformatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.
- Het organiseren van het Diagnostisch Toets Overleg met als onderwerp rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek bij diarree (zie de Handleiding Diagnostisch Toetsoverleg).

De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepelorganisaties van) ziekenhuisbestuurders, IGJ)

Ten aanzien van de financiering van laboratoriumdiagnostiek van intestinale parasieten wordt van het bestuur van de ziekenhuizen verwacht dat zij bereid zijn om de nodige investeringen te doen om de aanbevelingen in deze richtlijn te kunnen implementeren. Daarnaast wordt van de bestuurders verwacht dat zij bij de betrokken medisch professionals nagaan op welke wijze zij kennis hebben genomen van de nieuwe richtlijn 'Laboratoriumdiagnostiek van intestinale parasieten' en deze toepassen in de praktijk. Het verzorgen van een goed ingericht ziekenhuisinformatiesysteem kan bijdragen aan de implementatie van de aanbevelingen die betrekking hebben op de verslaglegging de uitslagen van het parasitologisch onderzoek.

De initiërende wetenschappelijke vereniging zorgt ervoor dat:

- de richtlijn wordt toegevoegd aan de richtlijndatabase.
- het implementatieplan wordt opgenomen in 'aanverwante producten', zodat het voor alle partijen goed te vinden is.
- de kennislacunes worden opgenomen in 'aanverwante producten'.

10.2 Indicatoren

Onderstaande structuurindicator is afgeleid van de aanbevelingen uit de richtlijn Laboratoriumdiagnostiek van intestinale parasieten. Hierbij is rekening gehouden met:

- de sterkte van de aanbeveling;
- de mogelijkheid om deze indicator in de praktijk daadwerkelijk te beïnvloeden.

Structuurindicator	Aanbeveling waarvan structuurindicator is afgeleid
<p>1. Beschikt het microbiologisch laboratorium over een model onderzoeksrapport met hierin de specifieke informatie met betrekking tot onderzoeksmethode, referentiewaarde, onderzoeksresultaten, identificatie van alle onderzoeken die zijn uitgevoerd door een verwijzingslaboratorium en de interpretatie van de bevindingen.</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Het onderzoeksrapport bevat minimaal de volgende specifieke informatie: <ul style="list-style-type: none"> - onderzoeksmethode; - referentiewaarde; - onderzoeksresultaten; - identificatie van alle onderzoeken die zijn uitgevoerd door een verwijzingslaboratorium - interpretatie van de bevindingen.
<p>2. Beschikt het microbiologisch laboratorium over een model aanvraagformulier voor parasitologisch onderzoek met hierop de mogelijkheid om de nodige klinische gegevens te vermelden.</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee</p>	<ul style="list-style-type: none"> • De clinicus vermeldt altijd de volgende gegevens: <ul style="list-style-type: none"> - eerste ziektedag?: - aard en ernst van de klachten: <ul style="list-style-type: none"> - diarree: ja/nee - buikpijn: ja/nee - andere klachten: - reisanamnese: <ul style="list-style-type: none"> - verblijf buitenland?: ja/nee - wanneer/duur verblijf in buitenland? - waar verblijf in buitenland?: - migrant?: ja/nee <ul style="list-style-type: none"> - land oorsprong?: - immuungecompromiteerd: ja/nee - huidafwijkingen: ja/nee

Dankwoord

Dank gaat uit naar drs. Thekla Hekker en dr. Jacqueline Lankelma (VUMC) voor de uitgebreide en nauwkeurige becommentariëring van de conceptrichtlijn.