







“Epidemiologie van (import)parasieten in feces in de Nederlandse praktijk”

E. den Drijver, aios medische microbiologie Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg
 Met begeleiding van J.J. Verweij, MMM'er en parasitoloog Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg

- Richtlijn Laboratoriumdiagnostiek van intestinale parasieten (2018)
 - NVMM, NVP, NIV, NVI en NHG
- Hoofdstuk 4
 - Naar welke pathogenen is laboratoriumonderzoek geïndiceerd bij een diagnostische aanvraag voor parasitologisch onderzoek?

- Wat missen we nu in de routine diagnostiek?
 - Als standaard wordt gekeken naar *Giardia*, *Cryptosporidium* en *Entamoeba histolytica*?
- Welke consequenties heeft het niet opsporen van andere intestinale parasieten?
 - Mis je veel *Cyclospora cayetanensis* (bv bij reizigers)
 - Worminfecties en belang voor Nederlandse populatie? En welke subgroep (bv reizigers/migranten)?

De Wit et al, Gastroenteritis in Sentinel GP, the Netherlands, EmergInfDis, 2001

Microorganisms detected in patients and controls

	Patients (N=857)		Controls (N=574)	
	N	%	N	%
<i>Giardia lamblia</i>	46	5.4	19	3.3
<i>Entamoeba histolytica</i> / <i>dispar</i>	9	1.1	4	0.7
<i>Cryptosporidium</i>	18	2.1	1	0.2
<i>Cyclospora</i>	1	0.1	1	0.2
(Possibly) nonpathogenic microorganisms				
<i>Dientamoeba fragilis</i>	88	10.3	84	14.6
<i>Blastocystis hominis</i>	185	21.7	172	30.0
<i>Endolimax nana</i>	14	1.6	14	2.4
<i>Enteromonas hominis</i>	2	0.2	1	0.2
<i>Chilomastix mesnili</i>	1	0.1	0	0.0
<i>Entamoeba hartmanni</i>	0	0.0	2	0.4
<i>Enterobius vermicularis</i>	0	0.0	1	0.2
<i>Iodamoeba butschlii</i>	0	0.0	1	0.2

Is er al iets bekend bij reizigers?

Pathogens	Total detected	Microscopy ^a	Antigen	Real-time PCR
<i>E. histolytica/dispar</i>	114	99	90 ^c	
<i>E. histolytica</i>	14	1 ^b	7 ^d	13
<i>G. lamblia</i>	156	95	121	149
<i>Cryptosporidium</i> spp.	33	12	14	31
<i>S. stercoralis</i>	21	3		21
<i>T. trichiura</i>	14	14		
Hookworm	10	10		
<i>A. lumbricoides</i>	8	8		
<i>Trichostrongylus</i> spp.	3	3		
<i>E. vermicularis</i>	1	1		
<i>S. mansoni</i>	11	11		
<i>S. haematobium</i>	1	1		
<i>Taenia</i> sp.	1	1		
<i>C. cayetanensis</i>	4	4		
<i>I. belli</i>	2	2		
Non-pathogens				
<i>E. coli</i>	246	246		
<i>B. hominis</i>	220	220		
<i>E. nana</i>	139	139		
<i>E. hartmanni</i>	59	59		
<i>I. bütschlii</i>	26	26		
<i>C. mesnili</i>	23	23		
<i>S. hominis</i>	6	6		

Ten Hove et al, Molecular Diagnostics of intestinal parasites in returning travellers, Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009

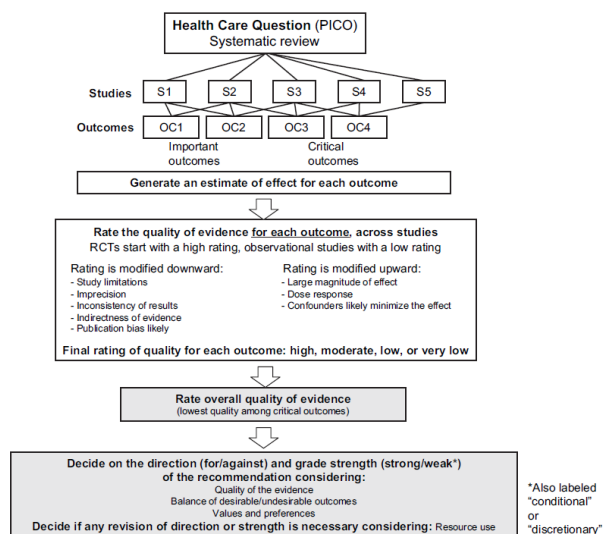
70 helminths (2,7%), 6 protozoa (0,2%)

Table 4.2 Intestinal parasites in the study population (n=2,591) as detected with microscopy, copro-antigen test and real-time Polymerase chain reaction (PCR)

Ontwikkeling vd richtlijn

- Vaststellen uitgangsvragen
- Vertalen uitgangsvraag naar reviewvraag – PICO en GRADE methode
- Systematische literatuuranalyse – GRADE methode
- Formuleren van overwegingen
- Formuleren van aanbevelingen

GRADE



Grade-down and up!

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 'confounding' plausibele	+ 1 zou een effect kunnen reduceren + 1 zou een tegengesteld effect kunnen suggereren terwijl de resultaten geen effect laten zien.

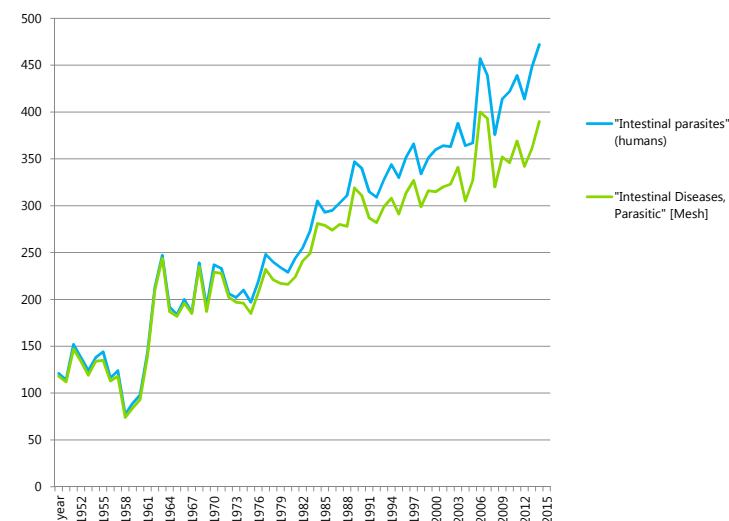
De zoekvraag

PICO-vraagstelling:

Welke parasieten komen in een met Nederland vergelijkbare setting voor en in welke frequentie?

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 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*?

Intestinale Parasitologie op PubMed



De literatuursearch

- Medline (OVID) database is een systematische literatuursearch verricht voor de periode van 2007 tot 2017
 - Na ontdebellen: 1010 studies
- 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

Exclusiecriteria

- Case reports
- Uitbraak rapportages
- Studies waar alleen naar *Giardia lamblia* en/of *Cryptosporidium spp* is gekeken
- Diagnostiek m.b.v. serologie

Selectie van artikelen

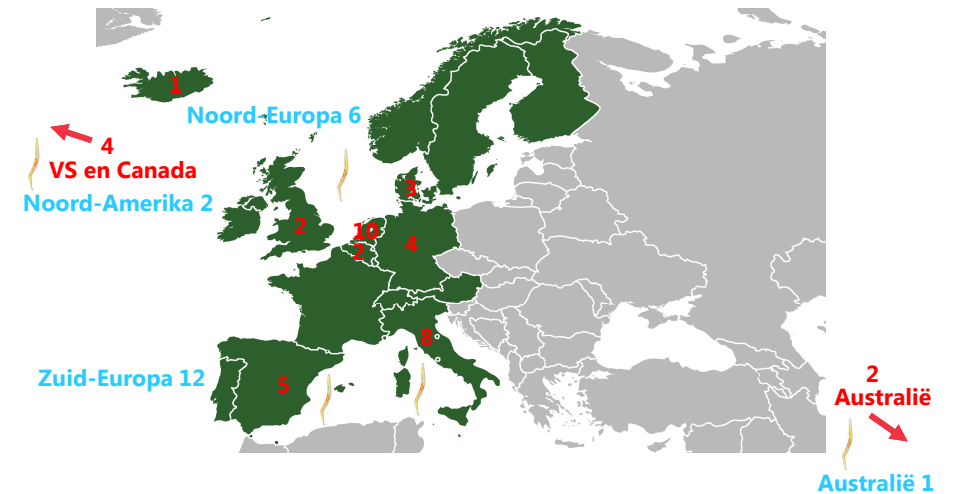
- In totaal 41 studies
 - 39 protozoaire infecties

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}

– 20 worminfecties

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

Waar zijn de studies gedaan?



Detectietechnieken

Detectie-techniek	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Cryptosporidium</i> spp.	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Cyclospora cayentanensis</i>	<i>Cystoisospora belli</i>
Microscopie	20 studies 1, 4, 7-9, 15, 17, 10, 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, 37-41
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, 36, 37-41	0 studies	0 studies
Antigeen-test	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, 30, 26, 31	3 studies 10, 13, 26	3 studies 20, 26, 31	2 studies 26, 31

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*

Protozoaire infecties

	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Cryptosporidium</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Cyclospora cayentanensis</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 % 1-5, 7-10, 12, 13, 21, 24, 26, 38, 40 (0.8 % ²³) ⁵	0-0.2 % 1-2, 5, 7-10, 15, 16, 18, 22, 23, 26, 27, 31, 32, 37, 38, 40 (1.0 % ³⁵) ¹⁶	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, 36, 40 (0.8 % ²³) ⁵	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, 28, 34, 39, 41	0-2.7 % 20, 28, 39, 41	0-0.1 % 20, 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	*	*	*	*	*

⁵ Uitbijter ten opzichte van andere studies, mogelijk beïnvloed door beperkte studiegraad (n=104).

¹⁶ Uitbijter ten opzichte van andere studies, mogelijk beïnvloed door beperkte studiegraad (n=103).

* Geen gegevens beschikbaar in de literatuur.

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, 7, 8, 15, 16, 18, 26, 27, 32, 38	0-0.1 1, 4, 5, 7, 8, 15, 16, 18, 26, 27, 32, 38	0-0.2 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
Met klachten	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
met klachten	0.3 39	0.5 39	0.4 39	0 39	0 39	0.1 39	0.1 39	0.1 39
zonder klachten	*	*	*	*	*	*	*	*
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 ³⁹)	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
met klachten	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
zonder klachten	*	*	*	*	*	*	*	*

*Mogelijke uitbijter doordat bij gehele studiepopulatie sprake was van eosinofilie

Kwaliteit van bewijs

1. groep niet-reizigers/niet-migrant is in veel studies onduidelijk beschreven: mogelijk bevonden zich in deze groep ook migranten en reizigers zonder dat de onderzoekers hiervan op de hoogte waren
2. de studies hanteerden verschillende definities hanteerden voor migranten/reizigers (verschillende endemische gebieden)
3. niet voor elke individuele parasiet werd de optimale detectiemethode(s) gebruikt

Wat kunnen we niet vaststellen

- *Schistosoma* spp en *Fasciola* spp
 - Betreft vooral serologische bevestiging en feces diagnostiek alleen bij specifieke gevallen gebruikelijk
- *Balantidium coli* en microsporidia
 - onvoldoende data gevonden
- *Anisakis simplex*, *Capillaria* spp, *Clonorchis sinensis*, *Dicrocoelium dendriticum*, *Opisthorchis* spp etc enkel case reports

Algorithme parasitologische diagnostiek in:

- Standaard (Gastro-Enteritis)
 - PCR protozoa: *E. histolytica*, *Cryptosporidium*, *Giardia*
 - *Cyclospora* sinds juli 2018
- Standaard (wormeieren/-cysten)
 - PCR protozoa: *E. histolytica*, *Cryptosporidium*, *Giardia*
 - *Cyclospora* sinds juli 2018
 - PCR helminths: *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Trichuris*, *Strongyloides*, *Schistosoma*
 - *Taenia*, *Hymenolepis nana*, *E. vermicularis* sinds juli 2018
- Bij adoptie, vluchteling, eosinofilie, leverstoornissen, (sub) tropen, immunosuppressie, afwijkingen bij visuële inspectie
 - Additioneel microscopie

Protozoa PCR ETZ 2014-2018 (N=16953)

	Pos/Neg	Median Ct (range)
<i>Entamoeba histolytica</i>	6 (0.04%)	28.2 (23.6 – 32.5)
<i>Giardia lamblia</i>	616 (3.7%)	25.6 (14.4 - 37.2)
<i>Cryptosporidium</i>	218 (1.3%)	27.6 (18.5 - 40.0)
<i>Cyclospora/Cystoisospora belli</i> (N=859)	1 (0.12%)	35.4
Negatief	16066 (94.8%)	
Inhibitie/Remming	70 (0.4%)	

Wormen PCR ETZ 2014-2018 (N=5419)

	Pos/Neg	Median Ct (range)
<i>Ancylostoma</i>	0	
<i>Necator americanus</i>	0	
<i>Ascaris lumbricoides</i>	3 (0.06%)	(24.5; 28.5; 29.0)
<i>Trichuris trichiura</i>	5 (0.09%)	28.2 (27.2 - 37.2)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	5 (0.09%)	24.7 (13.8 - 33.5)
<i>Schistosoma</i>	9 (0.17%)	19.7 (17.8 - 24.7)
<i>Enterobius vermicularis</i> (N=259)	9 (3.47%)	27.0 (15.9 - 37.0)
<i>Taenia saginata</i> (N=259)	1 (0.39%)	20.3
<i>Taenia solium</i> (N=259)	0	
<i>Hymenolepis nana</i> (N=259)	0	
Negatief	5385 (99.4%)	

Aanbevelingen in de richtlijn



- Welke diagnostiek bij reizigers met klachten zou van toegevoegde waarde zijn buiten de GCE-PCR (*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
 - Verricht bij reizigers die ooit in een *Strongyloides*-endemisch gebied verbleven, al dan niet met eosinofilie, diagnostiek naar *Strongyloides*.
- Welke diagnostiek bij migranten met klachten zou van toegevoegde waarde zijn buiten de GCE-PCR?
 - Fecesdiagnostiek naar wormen.

Vragen?

