

5

Conceptrichtlijn Malaria diagnostiek

10

15

20

25

30

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Microbiologie

35

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging van bioMedisch Laboratoriummedewerkers

Nederlandse Vereniging voor Parasitologie

40

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

45

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

Colofon

CONCEPTRICHTLIJN MALARIA DIAGNOSTIEK

© 2021

5 Nederlandse Vereniging voor Microbiologie
Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden
Tel. 058 293 92 49
secretariaat@nvmm.nl
<https://www.nvmm.nl/>

10

15

20

25

30

35

40

45 **Alle rechten voorbehouden**

De tekst uit deze publicatie mag worden veelevoudigd, 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

50 tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep	4
	Startpagina	5
5	Verantwoording.....	6
	Module 1 Snelle screeningstest.....	13
	Module 2 Bepalen ernst van malaria.....	48
	Module 3 Vervolgonderzoek	56
	Module 4 Randvoorwaarden (Organisatie van zorg).....	60
10	Bijlage 1 Diagnostiek algoritme	63
	Bijlage 2 Kennislacunes	64
	Bijlage 3 Implementatieplan	65
	Bijlage 4 Terugkoppeling schriftelijke knelpunteninventarisatie.....	68
15		

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- 5 • Dr. F.F. Stelma, Arts-microbioloog/parasitoloog, werkzaam in het Radboud Universitair Medisch Centrum te Nijmegen (NVMM/NVP), voorzitter
- Dr. G.J.H. Bastiaens, Arts-microbioloog/parasitoloog, werkzaam in Rijnstate en het Slingeland Ziekenhuis te Arnhem/Velp en Doetinchem (NVMM/NVP)
- Dr. J.J. Hofstra, Arts-microbioloog in opleiding, werkzaam in Amsterdam UMC, locatie AMC (NVMM)
- 10 • Dr. T.J.W. van de Laar, Medisch Moleculair Microbioloog, werkzaam bij Sanquin en OLVG Lab BV te Amsterdam (NVMM)
- Dr. Q. de Mast, internist-infectioloog, werkzaam in Erasmus MC, ter Rotterdam (NIV)
- Dr. I.C.A. Munnix, Klinisch chemicus, werkzaam in CWZ te Nijmegen (NVKC)
- 15 • Ing. B.G. Peereboom, microbiologisch en parasitologisch analist, werkzaam in Streeklaboratorium te Haarlem (NVML)
- Dr. H. Russcher, Klinisch chemicus-hematoloog, werkzaam in Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam (NVKC)
- Prof. dr. M. van Vugt, internist-infectioloog, werkzaam in Amsterdam UMC, locatie AMC (NIV)
- 20 • Dr. L.J. Wammes, Arts-microbioloog/parasitoloog, werkzaam in Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden (NVMM/NVP)

Met ondersteuning van

- 25 • Dr. F. Willeboordse, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. M. Ruiter, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Startpagina

Waar gaat deze richtlijn over?

5 Malaria is een infectie die voorkomt in de tropen. In Nederland is malaria een importziekte en risicogroepen zijn reizigers en migranten. De meest voorkomende vorm is malaria tropica die een dodelijke afloop kan hebben. Daarom is 24/7 diagnostiek in Nederland de norm.

10 Klassieke microscopie op bloed (dikke druppel en uitstrijk) is tot op heden de gouden standaard. Veelal wordt ook sneldiagnostiek door middel van antigeendetectie ingezet (RDT), maar deze techniek is onvoldoende sensitief in bepaalde situaties. Momenteel hebben nieuwe technieken zoals *Loop-Mediated Isothermal Amplification* (LAMP), flow cytometrie en (quantitative-) Polymerase Chain Reaction (q)-PCR hun intrede gedaan in de Nederlandse laboratoria. Tevens wordt bezuinigd op gespecialiseerd personeel. Het
15 combineren van de juiste technieken en het borgen van de expertise in de verschillende laboratoria vereisten een nieuwe richtlijn die voorziet in aanbevelingen voor een adequate malariadiagnostiek in het tijdperk van verregaande automatisering.

20 Het doel van deze richtlijn over malaria diagnostiek is dat het duidelijk is welke combinatie van klassieke en moderne technieken voldoen in de Nederlandse situatie en dat expertise rondom dit onderwerp geborgd blijft.

De richtlijn bevat de volgende modules:

- Screening van malaria.
- 25 • Bepalen van ernst van malaria.
- Vervolgonderzoek van malaria.
- Randvoorwaarden voor malaria diagnostiek (organisatie van zorg).

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

30 Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de diagnostiek voor patiënten met malaria en gecertificeerd zijn om malaria diagnostiek uit te voeren.

35 De richtlijn heeft betrekking op alle malaria diagnostiek in Nederland. Dit betreft de patiënt met acute of chronische presentatie met mogelijk een actieve malaria infectie. Deze richtlijn gaat niet in op de behandeling van malaria. De behandeling van infectieziekten zoals malaria wordt in Nederland geregeld via de Stichting werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) richtlijn (<https://swab.nl/nl/swab-id>) en de therapierichtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie (NVP) (<https://www.parasitologie.nl/Medische-parasitologie/therapie-protocollen>).

Voor patiënten

De richtlijn heeft betrekking op alle malaria diagnostiek in Nederland.

45 Toepassen

Er is een **diagnostiek algoritme (link)** ontwikkeld behorende bij de gehele richtlijn.

Verantwoording

Autorisatie en geldigheid

- 5 Autorisatiedatum: volgt na autorisatiefase
Geautoriseerd door: volgt na autorisatiefase
Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Microbiologie

Leeswijzer

- 10 Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdttekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

15

Algemene gegevens

- 20 De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling werkgroep

- 25 Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2020 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de diagnostiek en zorg voor patiënten met malaria.

Belangenverklaringen

- 30 De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.

- 40 Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Wergroepid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
* <i>Stelma</i>	arts-microbioloog in het radboudumc te Nijmegen	Lidmaatschap NV parasitologie. Bestuur Ned. Ver. Parasitologie (penningmeester). Voorzitter SKML sectie parasitologie.		Geen actie
<i>Bastiaens</i>	Arts-microbioloog van Maatschap Medische	Lid van de Werkgroep Internationale Medische		Geen actie

	Microbiologie en Immunologie Gelderland. Werkzaam in het Rijnstate te Arnhem en in het Slingeland Ziekenhuis te Doetinchem	Microbiologie van de NVMM (onbetaald). Consultant voor Mott MacDonald op het gebied van laboratoriumopbouw in ontwikkelingslanden (vergoeding)		
<i>Wammes</i>	arts-microbioloog bij het Leids Universitair Medisch Centrum (0,8 fte)	Lid Hoofdrederactieraad Tijdschrift voor Infectieziekten (onbetaald, wel vergoeding voor bijwonen jaarlijkse vergadering) Lid organisatiecommissie klinisch najaarssymposium van Nederlandse Vereniging voor Parasitologie (onbetaald)		Geen actie
<i>Munnix</i>	Laboratoriumspecialist Klinische Chemie- Hematologie Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen	adviseur Aanmoediging en advies (IFMS) bestuur SKMC sectie hematologie - onbetaald bestuur vereniging hematologisch laboratorium onderzoek (VHL) - onbetaald		Geen actie
<i>Russcher</i>	Laboratoriumspecialist Klinische Chemie Erasmus MC 1fte	Auditor/Vakdeskundige Raad voor Accreditatie (RvA) (betaald)	Extern gefinancierd onderzoek door Roche diagnostics en Sysmex (niet direct gerelateerd aan malaria) Tegemoetkoming in de studiekosten van de XN31 door de firma Sysmex. 5000 euro + gratis hardware/software en reagens. Dit is direct gerelateerd aan malaria diagnostiek.	Geen actie, aangezien de richtlijn geen aanbevelingen zal doen over een specifiek apparaat (Sysmex versus ander merk).
<i>Peereboom-Goudriaan</i>	Microbiologisch en Parasitologisch analist bij het Streeklaboratorium Haarlem	geen		Geen actie
<i>Laar van de</i>	Medisch Moleculair Microbioloog (MMM) Medisch Microbiologisch Laboratorium OLVG Lab BV, Amsterdam 0.5 fte (20 uur per week)	Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (NWKV) - Secretaris Werkgroep van de Nederlandse Vereniging Medisch Microbiologie (NVMM) Onbetaald Commissie Nascholing -		Geen actie

	Medisch Moleculair Microbioloog (MMM) - Onderzoeker A Afdeling donor Medicine Research, laboratorium voor bloedoverdraagbare infectieziekten Sanquin Research, Amsterdam 0,5 fte (20 uur per week)	Lid voor beoordeling MMM Commissie van de Nederlandse Vereniging Medisch Microbiologie (NVMM) Onbetaald		
<i>Mast de</i>	Internist-infectioloog, Radboudumc	Lid kleine werkgroep, Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing, onbetaald	2016-2017 Unrestricted research Grant van Sysmex Europe voor validatie van infection management tool op hematologie analyzer, waaronder malaria diagnostiek.	Geen actie, aangezien de richtlijn geen aanbevelingen zal doen over een specifiek apparaat (Sysmex versus ander merk).
<i>Vugt</i>	Internist-infectioloog, Amsterdam UMC, locatie AMC (100%) Opleider Infectieziekten	Lid van internationale DSMB's ten behoeven van malariaonderzoek, onbetaald Docent- ook post doc onderwijs - reizigersgeneeskunde onder andere bij NSPOH, betaald Adviseur medische dienst Heineken-educatie lokale artsen-wereldwijd op het gebied van HIV en sporadisch andere tropische infectieziekten zoals malaria, betaald Voorzitter sectie Infectieziekten NIV, onbetaald	De uitkomsten zijn onder andere bijdragend in de kennis en het advies vanuit de malariawerkgroep LCR- GG&GD, waar ik voorzitter van ben momenteel	Geen actie
<i>Hofstra</i>	AIOS Medische Microbiologie AUMC	Bestuur NVAMM (onbetaald)		Geen actie
<i>Willeboordse</i>	Adviseur Kennisinstituut Federatie Medisch Specialisten	geen	geen	Geen actie
<i>De Ruiter</i>	Adviseur Kennisinstituut Federatie Medisch Specialisten	geen	geen	Geen actie

Inbreng patiëntenperspectief

- Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door het uitnodigen van Patiëntenfederatie Nederland voor de schriftelijke knelpunteninventarisatie. De schriftelijke knelpunteninventarisatie is besproken in de werkgroep. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan Patiëntenfederatie Nederland en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Werkwijze

AGREE

5 Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

10 Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de werkgroep de knelpunten in de diagnostiek voor patiënten met verdenking op malaria. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door NMMM, NVKC, NVTG, Patiëntenfederatie Nederland, IGJ, NVML, NHG via een schriftelijke knelpunteninventarisatie. De terugkoppeling hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

15 Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

20 Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste 25 voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

30 Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur en de beoordeling van de risk-of-bias van de individuele studies is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

35 De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of 40 bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

45 GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none">er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt;

	<ul style="list-style-type: none"> • het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> • er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; • het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> • er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; • er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> • er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; • de literatuurconclusie is zeer onzeker.

5 Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot
10 een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in
15 situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

15 Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn
20 systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello, 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE-methodiek.

25 Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de
30 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 a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep
35 heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of
40 conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa),

gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- 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. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- 5 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- 10 Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- 15 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- 20 Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- 25 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: *BMJ*. 2008 May 24;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139.
- 30 Schünemann, A Holger J (corrected to Schünemann, Holger J). PubMed PMID: 18483053; PubMed Central PMCID: PMC2386626.
- 35 Wessels M, Hielkema L, van der Weijden T. How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *J Med Libr Assoc*. 2016 Oct;104(4):320-324. PubMed PMID: 27822157; PubMed Central PMCID: PMC5079497.

Module 1 Snelle screeningstest

Uitgangsvraag

Aan welke randvoorwaarden moet een snelle screeningstest voor malaria voldoen?

5

Inleiding

Malariadiagnostiek bestaat sinds vele decennia uit de microscopische detectie van parasieten in bloed (dikke druppel en uitstrijk). Sinds circa tien jaar wordt microscopie vaak gecombineerd met antigeendetectorie door middel van een malariasneltest. De huidige malariadiagnostiek is in bepaalde situaties onvoldoende sensitief. Daarnaast dient deze te worden verricht door gespecialiseerd personeel dat schaars is. Een ideale diagnostische screeningstest is een test die zonder uitgebreide scholing 24/7 in diverse soorten laboratoria kan worden uitgevoerd, idealiter 100% sensitief is en een hoge negatief voorspellende waarde heeft. Door het identificeren van randvoorwaarden kunnen in de toekomst eventueel ook nieuwe technieken worden gebruikt als een snelle screeningstest voor malaria.

Loop mediated isothermal amplification (LAMP) is een relatief nieuw type screeningstest die momenteel mogelijk aan de genoemde randvoorwaarden voldoet. LAMP is een vorm van polymerase chain reaction (PCR) die een veel snellere uitslag geeft dan een conventionele PCR.

Een tweede type screeningstest die mogelijk aan de randvoorwaarden voldoet is detectie van malaria op hemocytometrische analyzers die werken met flow cytometrische detectie. In aanvulling op deze nieuwe technieken, heeft de werkgroep ook de diagnostische waarde van de *quantitative buffy coat* methode (QBC) als aanvulling op de *rapid diagnostic test* (RDT) onderzocht.

Search and select

30 A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

1. *What is the diagnostic value of LAMP versus flow cytometry to quickly (24/7) screen patients suspected of having malaria?*

35	P: patients	patients with suspected malaria (<i>Plasmodium</i> spp.);
	I: intervention	LAMP;
	C: control	flow cytometry;
	R: reference	use of common diagnostics (microscopy + additional antigen based Rapid Diagnostic Test (RDT) and/or PCR) to diagnose a malaria infection;
40	O: outcome measure	sensitivity, Negative Predictive Value (NPV), specificity, Positive Predictive Value (PPV), clinical outcomes for the patient, user convenience (setting and speed).

A second systematic review of the literature was performed to answer the following question:

- 45 2. *What is the diagnostic value of QBC (+RDT) versus LAMP to quickly (24/7) screen patients suspected of having malaria?*

50	P: patients	patients with suspected malaria (<i>Plasmodium</i> spp.);
	I: intervention	QBC or QBC+RDT;
	C: control	LAMP;

R: reference use of common diagnostics (microscopy + additional antigen based Rapid Diagnostic Test (RDT) and/or PCR) to diagnose a malaria infection;

O: outcome measure sensitivity, Negative Predictive Value (NPV), specificity, Positive Predictive Value (PPV), clinical outcomes for the patient, user convenience (setting and speed).

Relevant outcome measures

The guideline development group considered sensitivity and NPV as critical outcomes measure for decision making; and Specificity, PPV, and user convenience as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined a difference of 5% in sensitivity, specificity, PPV and NPV as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2000 until October 8th 2020 for the first PICRO and from 1990 until on April 9th 2021 for the second PICRO. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 320 and 118 hits, respectively. RCTs, systematic reviews and observational (diagnostic) studies were selected based on the predefined PICRO criteria. For the LAMP and QBC test, studies from endemic and non-Western settings were excluded. For the flow cytometry, studies were excluded that used a device that was not designed to diagnose malaria (often only used for suspect flags in endemic areas).

For the first PICRO, 37 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 29 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), eight studies were included that evaluated the LAMP test, and no studies were included that evaluated the relevant flow cytometry tests.

For the second PICRO, 17 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 14 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), 3 studies were included that evaluated the QBC test, and no studies were included that evaluated the QBC test in addition to RDT.

Results

For the first PICRO, eight studies were included in the analysis of the literature, all on the LAMP test. No relevant studies were found on flow cytometry. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

Eight studies were included that evaluated the diagnostic performance of the LAMP test. All studies were conducted in returning travelers, most samples were from adults. In multiple studies, results from both prospectively and retrospectively collected samples were used. As shown in table 1.1, the final execution of the reference methods differed between studies.

There were also differences observed in the prevalence of positive cases (see table 1.1), this affects the comparability of NPV and PPV between studies.

All studies described sensitivity, specificity, NPV and PPV outcomes measures for LAMP.

5 Some studies gave a description of the user convenience of the LAMP test.

Three studies were included that evaluated the diagnostic performance of the QBC test. No studies were found that combined the results of the QBC with an RDT test. (see table 1.1)

10 **Table 1.1 Study characteristics**

Author, year, country	Test	Reference test	Total samples (n)	Prevalence positive cases
Charpentier 2020 ¹	LAMP QBC	qPCR	331	22% (7%)*
Cheaveau, 2018 ²	LAMP	Microscopy and RDTs + RT-PCR as confirmation	350 + 29	8.4% (4.4%)*
Frickmann, 2018 ²	LAMP	Microscopy Positive defined as 1. Microscopy irrespective of LAMP 2. Negative microscopy, but positive LAMP and PCR 3. Negative microscopy, positive LAMP and malaria PCR was negative if previous or subsequent samples had been positive either by microscopy or by PCR.	1000	23.8%
De Koninck, 2017 ²	LAMP	Retrospective: Microscopy + RT-PCR as confirmation Prospective: RDT and Microscopy	108 + 30	Retrospective: 35.5% Prospective: 68.5%
Rypien, 2017 ²	LAMP	Microscopy. For discrepant results: repeat testing and/or RT-PCR	140	54.3% (5%)*
Ponce, 2017 ²	LAMP	Microscopy and RDT RT-PCR for confirmation	310	26.8%
Marti, 2015 ²	LAMP	RT-PCR or Microscopy	205	16.5%
Polley, 2013 ²	LAMP	Nested PCR as reference <i>Microscopy as primary diagnosis</i>	705	7.9%
Nijhuis, 2018 ³	QBC	Real-time PCR	839	6.7%
Morassin, 2002 ³	QBC	PCR	529	25.7%

¹ LAMP and QBC were compared within this study

² LAMP

³ QBC

*Other prevalence used in NPV/PPV calculations as described in evidence tables

15

Results

LAMP

Sensitivity and specificity, NPV and PPV for the LAMP

All studies described these outcome measures as shown in table 1.1.

20

Charpentier (2020) found a sensitivity of the LAMP test of 97.3% (71/73) (95%CI 90.7% to 99.7%) using qPCR as reference standard. With microscopy (thick and thin smear) 63 and 62 respectively out of 73 cases confirmed with qPCR were found. Specificity was 99.6% (257/258) (97.9% to 100%) and PPV and NPV were 94.8% (91.1% to 99.8%) and 99.8% (97.1% to 99.8%) respectively.

25

Cheaveau (2018) found a sensitivity of the LAMP test of 98.8% (95% CI, 93.2% to 100%) before discrepant resolution by RT-PCR for all samples with microscopy as reference standard. A sensitivity of 100% (95% CI, 95.8% to 100%) was calculated after discrepant resolution by RT-PCR for all samples. Discrepant resolution confirmed that seven false-

30

positive specimens by LAMP tested positive by RT-PCR. One false-negative specimen by LAMP tested negative by RT-PCR.

5 Specificity was 97.6% (95% CI, 95.2% to 99.1%) before discrepant resolution and 100% (95% CI, 98.7% to 99.1%) after before discrepant resolution.

NPV was 100% before and after discrepant resolution, and PPV was 65.5% and 100% respectively. This was based on a prevalence rate of 4.4% from surveillance data.

10 Frickmann (2018) demonstrated for the LAMP test a sensitivity of 98.7% (95% CI, 96.4% to 99.7%), specificity of 99.6% (95% CI, 98.9% to 99.9%), PPV of 98.7% (95% CI, 96.2% to 99.6%) and NPV of 99.6% (95% CI, 98.8% to 99.9%).

15 Sensitivity was slightly higher (99.1%) in first positive samples of patients with confirmed malaria (LAMP).

20 De Koninck (2017) found in the retrospective part of their study a sensitivity of 100% (95% CI, 95.1 to 100%) and a specificity of 100% (95% CI, 89.7 to 100%) for the LAMP test on a selection of stored samples. Both NPV and PPV were 100%. In the prospective part of the study similar sensitivity and specificity were found, 100% (95% CI, 71.5% to 100%) and 94.7% (95% CI, 74.0% to 99.9%) respectively. NPV was also 100% and PPV was lower, 94.7% (95% CI, 74.0% to 99.9%)

25 Rypien (2017) evaluated and compared two types of LAMP tests, the LAMP Illumigene malaria (M) assay and the LAMP illumigene malaria PLUS (MP) assay.

30 Sensitivity and specificity were 97.3% (95% CI, 90.7% to 99.7%) and 93.8% (95% CI, 84.8% to 98.3%) respectively for the LAMP M test. NPV was 99.8% and PPV was 45.2% for the LAMP M test. Sensitivity was slightly higher 100% (95% CI, 95.3% to 100%), and specificity lower 91.5% (95% CI, 81.3% to 97.2%) for the LAMP MP test. NPV was 100% and PPV was 38.2% for the LAMP M test. NPV and PPV were calculated based on a prevalence of malaria of 0.05 (5%) in the returning traveller population.

35 Ponce (2017) found a sensitivity and specificity of the LAMP test of 100% (95% CI, 95.6% to 100%) and 93.6% (95% CI, 89.6% to 96.5%) for all samples with microscopy as reference standard. NPV and PPV were 100% and 85.0% (95% CI, 77.3% to 90.4%) respectively.

40 In this study, RT-PCR was used as standard of truth, similar sensitivity 100% (95% CI, 95.8% to 100%) and higher specificity 98.1% (95% CI, 95.3% to 99.5%) was found with this test as reference method. NPV was 100% and PPV was 95.5% (95% CI, 89.0% to 98.3%).

The six RT-PCR corrected positive diagnoses were all samples collected during post-treatment follow-up.

45 Marti (2015) used both PCR and microscopy as reference method to evaluate the diagnostic performance of the LAMP test, and similar results were found.

50 Sensitivity was 100% (95% CI, 91.8% to 100%) and specificity was 97.5% (95% CI, 93.8% to 99.3%) with microscopy as reference method. Both NPV and PPV were 100%.

Sensitivity was 100% (95% CI, 92.4% to 100%) and specificity was 100% (95%, CI 97.7% to 100%) with PCR as reference method. Both NPV and PPV were 100%.

5 The authors assumed that the four negative cases with microscopy that were found positive by both LAMP and by qPCR were false negatives by microscopy. Three of these samples were collected during post-treatment follow-up.

10 Polley (2013) found a sensitivity and specificity of the Pan-*Plasmodium* genus LAMP test of 97% (95% CI, 89.6% to 99.6%) and 99.2% (95% CI, 98.1% to 99.7%) for all samples with PCR as reference standard. NPV was 99.7% and PPV 92.7%.

15 In the same study diagnostic outcome measures were calculated for the performance of microscopy with PCR as reference standard. Results are only presented in the evidence table because this does not describe our PICRO research question.

User convenience LAMP

Three studies described that technicians were easily trained and were able to complete testing in 60 to 90 minutes (Cheaveau, 2018; De Koninck, 2017; Polley, 2013).

20 Other studies did not describe data on user convenience of the LAMP test.

Level of evidence of the literature

25 The level of evidence regarding the outcome measure sensitivity and specificity for the LAMP was downgraded because of heterogeneity (execution of studies). The level of evidence is graded as 'moderate'.

30 The level of evidence regarding the outcome measures NPV and PPV was downgraded with two levels because of inconsistency in prevalence of positive malaria cases and because of heterogeneity (prevalence and execution of studies). For these reasons, the data were not pooled.

QBC

Sensitivity and specificity, NPV and PPV for the QBC

35 All studies described these outcome measures or these could be calculated from the presented data.

40 Charpentier (2020) found a sensitivity of the QBC test of 86.3% (63/73) (95% CI 82.6 to 90.0) using qPCR as reference standard. With microscopy (thick and thin smear) 63 and 62 respectively out of 73 cases confirmed with qPCR were found. Specificity was 100% (258/258) (95% CI 98.6% to 100%) and PPV and NPV were 100% and 99.0% respectively.

As described above, the sensitivity is lower than for the LAMP test, no direct comparisons were tested or analysed within this study.

45 Nijhuis (2018) found a sensitivity of the QBC test of 87.5% (95% CI 75.9% to 94.8%) using realtime PCR as reference standard. Specificity was 100% (95% CI 99.5% to 100%), NPV was 99.1% (95% CI 98.2% to 99.6%) and the PPV 100%.

50 (89.2%) of 56 PCR positive blood samples were found positive with thick smear microscopy, 49 (87.5%) by QBC.

Morassin (2002) found a sensitivity of the QBC test of 81.0% (95% CI 74.2% to 86.6%) using PCR as reference standard. Specificity was 100% (95% CI 99.1% to 100%) and the PPV and NPV were 100% and 93.8 (95%CI 91.7% to 95.4%), respectively.

- 5 Thirty-two (6.2%) malaria infections detected by PCR were not detected by QBC. All 32 patients found to be malaria negative by the QBC test were also negative by conventional microscopy.

User convenience QBC

- 10 None of the studies reported on this 'outcome measure'.

Level of evidence of the literature

- 15 The level of evidence regarding the outcome measure sensitivity and specificity for the QBC was downgraded to moderate because of imprecision (low number of studies and positive cases).

- 20 The level of evidence regarding the outcome measures NPV and PPV was downgraded with two levels to low because of inconsistency in prevalence of positive malaria cases and because of imprecision (low number of studies and positive cases).

Level of evidence of the literature: comparison LAMP and QBC

- 25 The level of evidence regarding all diagnostic outcome measures for the comparison between LAMP and QBC is downgraded one level more for indirectness because there was only one study that directly compared the two tests.

Conclusions

Moderate GRADE	Sensitivity of the LAMP test is probably high (97% or more) for the first screening diagnosis of malaria in returning travelers with microscopy and/or PCR test as reference test. <i>Sources: (Charpentier, 2020; Cheaveau, 2018; Frickmann, 2018; De Koninck, 2017; Rypien, 2017; Ponce, 2017; Marti, 2015; Polley, 2013)</i>
-----------------------	--

Moderate GRADE	Sensitivity of the QBC test is probably moderate (81 to 89%) for the first screening diagnosis of malaria in returning travelers with PCR test as reference test. <i>Sources: (Charpentier, 2020; Nijhuis, 2018; Morassin, 2002)</i>
-----------------------	---

Low GRADE	The sensitivity of the QBC test may be lower than the LAMP test for the first screening diagnosis of malaria in returning travelers. <i>Sources: (Charpentier, 2020; Nijhuis, 2018; Morassin, 2002)</i>
------------------	--

Moderate GRADE	Specificity of the LAMP test is probably high (91% or more) for the first screening diagnosis of malaria in returning travelers with microscopy and/or PCR test as reference test. <i>Sources: (Charpentier, 2020; Cheaveau, 2018; De Koninck, 2017; Frickmann, 2018; Rypien, 2017; Marti, 2015; Ponce, 2017; Polley, 2013)</i>
-----------------------	--

- 30

Moderate GRADE	Specificity of the QBC test is probably high (> 99%) for the first screening diagnosis of malaria in returning travelers with PCR test as reference test. <i>Sources: (Charpentier, 2020; Nijhuis, 2018; Morassin, 2002)</i>
Low GRADE	The specificity of the QBC test may not differ from the LAMP test for the first screening diagnosis of malaria in returning travelers. <i>Sources: (Charpentier, 2020; Nijhuis, 2018; Morassin, 2002)</i>
Low GRADE	The NPV of the LAMP test may be high (99% or more) for the first screening diagnosis of malaria in returning travelers with microscopy and/or PCR test as reference test. <i>Sources: (Charpentier, 2020; Cheaveau, 2018; De Koninck, 2017; Frickmann, 2018; Rypien, 2017; Marti, 2015; Ponce, 2017; Polley, 2013)</i>
Low GRADE	The NPV of the QBC test may be high (between 94% and 99%) for the first screening diagnosis of malaria in returning travelers with PCR test as reference test. <i>Sources: (Charpentier, 2020; Nijhuis, 2018; Morassin, 2002)</i>
Very low GRADE	It is unclear whether there is a difference in NPV between the LAMP and QBC for the first screening diagnosis of malaria in returning travelers. <i>Sources: (Charpentier, 2020; Nijhuis, 2018; Morassin, 2002)</i>
Low GRADE	The PPV of the LAMP test may be moderate (range 38% to 100%) for the first screening diagnosis of malaria in returning travelers with microscopy and/or PCR test as reference test. <i>Sources: (Charpentier, 2020; Cheaveau, 2018; De Koninck, 2017; Frickmann, 2018; Rypien, 2017; Marti, 2015; Ponce, 2017; Polley, 2013)</i>
Low GRADE	The PPV of the QBC test may be high (99% or more) for the first screening diagnosis of malaria in returning travelers with PCR test as reference test. This may be higher than for the LAMP test. <i>Sources: (Charpentier, 2020; Nijhuis, 2018; Morassin, 2002)</i>
Very low GRADE	It is unclear whether there is a difference in NPV between the LAMP and QBC for the first screening diagnosis of malaria in returning travelers. <i>Sources: (Charpentier, 2020; Nijhuis, 2018; Morassin, 2002)</i>
- GRADE	Only descriptive data is used for the user convenience outcome measures, therefore no GRADE conclusion was made.

5

10

- GRADE	No relevant studies were found for the flow cytometry test or for the combination of QBC+RDT test for the diagnosis of malaria.
-------------------	---

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

5 Voor deze module zijn er literatuuranalyses verricht om de diagnostische waarde van diverse screeningstesten voor malaria te bepalen. Zoals eerder genoemd, zijn daarbij een aantal randvoorwaarden van belang. Een diagnostische screeningstest dient een zeer hoge sensitiviteit en negatief voorspellende waarde te hebben, snel resultaat te genereren (maximaal 90 minuten doorlooptijd) en 24/7 te worden uitgevoerd door adequaat getraind personeel.

10

LAMP

Sensitiviteit en de negatief voorspellende waarde zijn door de werkgroep benoemd als cruciale diagnostische uitkomstmaten voor de eerste screening op malaria. Deze uitkomstmaten zijn wel proxy's voor de uitkomstmaat waar je idealiter in bent geïnteresseerd, de klinische uitkomst voor de patiënt.

15

In de systematische literatuur analyse werd geconcludeerd dat zowel de sensitiviteit als de NPV zeer hoog waren met de LAMP met waarden van respectievelijk boven de 97% en 99%. Dit betekent dat er zeer weinig fout-negatieven zijn. De specificiteit en PPV zijn iets lager, maar nog steeds redelijk hoog. Dit betekent dat er een klein deel fout-positieven worden gevonden met de LAMP test, vergeleken met de microscopie. Nadere analyse in de studies waar - naast microscopie - ook PCR wordt gebruikt als gouden standaard, laat zien dat de aantallen fout-positieve LAMP uitslagen lager zijn wanneer PCR wordt gebruikt als gouden standaard. Dit kan deels verklaard worden door diagnose van follow-up samples, daarbij is de LAMP (en PCR) minder betrouwbaar, omdat deze ook DNA van dode *Plasmodium* spp. kan detecteren. Omdat dit slechts de eerste stap is in de diagnostiek is dit minder belangrijk, daarom zijn deze uitkomstmaten ook aangemerkt als minder belangrijk en niet cruciaal.

20

25

De GRADE-beoordeling is redelijk tot laag. Dit houdt in dat er met redelijk tot lage zekerheid gezegd kan worden dat de daadwerkelijke sensitiviteit en de negatief voorspellende waarde overeenkomt met de waarden gevonden in de studies.

30

In de literatuur is slechts beperkte beschrijvende data gevonden over het gebruikersgemak van de LAMP test, dat wil zeggen de snelheid van de procedure en training van personeel. Hieruit blijkt dat de LAMP snel kan worden uitgevoerd (60 tot 90 minuten) en met weinig training.

35

In de literatuur zijn er aanwijzingen dat de LAMP beter niet gebruikt kan worden voor follow-up tijdens of na de behandeling, omdat deze ook DNA van dode *Plasmodium* spp. kan detecteren. Dit zal in een andere module (link) worden beschreven.

40

Flow cytometrische technieken

Flow cytometrische technieken zijn veelbelovend, maar er zijn onvoldoende studies gepubliceerd. Met onze zoekcriteria werden geen relevante studies geïnccludeerd over flow cytometrische detectie door middel van hemocytometrische analyzers. In de toekomst zal dit mogelijk veranderen, zoals beschreven staat bij de 'geldigheid van de module'.

45

RDT/huidige situatie

Sinds circa tien jaar wordt microscopie vaak gecombineerd met antigeendetectie door middel van een malariasneltest. Afhankelijk van het type malariasneltest kan HRP2 (histidine-rich protein 2) antigeen (specifiek voor *P. falciparum*), Pf-LDH (*Plasmodium falciparum* lactaat dehydrogenase), pan-LDH (pan-*Plasmodium* LDH) antigeen (geconserveerd in alle *Plasmodium* spp.), en/of aldolase antigeen (non-*P. falciparum* spp.) worden gedetecteerd. *P. falciparum*, de dodelijkste malariaparasiet, kan dus worden aangetoond door detectie van HRP2 en/of (Pf of pan-)LDH antigeen. Vanwege een hogere sensitiviteit is HRP2 antigeen voor het aantonen van *P. falciparum* superieur aan LDH antigenen.

In diverse laboratoria wordt na een negatieve malariasneltest in de avond of nacht pas de volgende ochtend microscopie verricht. Deze aanpak is onvoldoende sensitief, met name voor detectie van *P. falciparum*-infecties. Momenteel neemt het aantal fout-negatieve HRP2-gebaseerde testen toe vanwege deleties van en mutaties in het *pfhrp2*-gen die ertoe kunnen leiden dat het HRP2 eiwit niet meer wordt gemaakt door de *P. falciparum* parasiet of dat het verandert qua structuur. Het gevolg is dat de antistoffen in de HRP2-gebaseerde malariasneltest niet kunnen binden aan het antigeen en de test een fout-negatief resultaat geeft, met name bij een lagere parasitemie. Dit wordt ook aangetoond in het WHO-rapport Malaria Rapid Diagnostic Test Performance, round 8 (2016 tot 2018).

Al in 2010 is het eerste rapport verschenen waarin melding wordt gemaakt van HRP2-negatieve *P. falciparum* parasieten in Peru (Gamboa, 2010). In de loop van de daaropvolgende jaren is het aantal meldingen van HRP2-negatieve *P. falciparum* parasieten in Zuid-Amerika gestegen. Ook vanuit Afrika verschijnen in toenemende mate rapporten over HRP2-negatieve *P. falciparum* parasieten. Het percentage *pfhrp2*-deleties varieert in dit continent van 62% tot 0.4% (Agaba, 2019).

Op basis van bovenstaande informatie heeft de werkgroep geconcludeerd dat de performance van RDTs, zonder aanvullende diagnostische methode, niet voldoet aan de randvoorwaarden voor een snelle screeningstest.

QBC+RDT

De sensitiviteit van de QBC test is waarschijnlijk lager dan van de LAMP, er werden waardes tussen de 81% en 89% gevonden, de cruciale uitkomstmaat. Er is waarschijnlijk geen verschil tussen de LAMP en QBC voor specificiteit en NPV. De PPV is mogelijk hoger voor de QBC.

De conclusies voor de QBC test zijn wat minder zeker (GRADE laag tot redelijk) omdat er slechts drie studies werden geïnccludeerd met minder positieve malariagevallen. Er werden geen studies gevonden die de combinatie van QBC + RDT hebben geëvalueerd.

RDT + microscopie of RDT + QBC als screeningstestcombinatie worden door de werkgroep wel gezien als een optie, aangezien de toevoeging van een RDT de sensitiviteit van zowel microscopie als QBC zal vergroten. Bij de QBC plaatst de werkgroep de kanttekening dat dit een techniek is die vooral zinvol is voor laboratoria die regelmatig malariaonderzoek verrichten, aangezien analisten hierop getraind dienen te worden en de apparatuur benodigd voor uitvoeren van een QBC kostbaarder is dan voor standaard microscopie.

50

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Dit punt is niet van toepassing, omdat de aanbevelingen niet op het niveau van de individuele patiënt betrekking hebben. De patiënt is uiteraard gebaat is bij een zo snel en correct mogelijke diagnose.

5

Kosten (middelenbeslag)

Het toepassen van een LAMP screeningstest zal volgens de werkgroep in een deel van de klinische settingen leiden tot een daling van de structurele kosten, omdat de snelle screeningstest kan worden geïntegreerd op een laboratorium dat reeds 24/7 draait.

10 Bovendien zal er minder gespecialiseerd personeel nodig zijn, omdat deze groep alleen wordt ingeschakeld bij een positieve snelle screeningstest.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

15 Naar verwachting van de werkgroep zal de toepassing van de aanbevelingen aanvaardbaar zijn voor alle klinische settingen. Conventionele methoden zoals RDT + microscopie en RDT + QBC zijn nog steeds een optie, evenals modernere technieken zoals de LAMP screeningstest. In een deel van de klinische settingen is al een LAMP screeningstest geïmplementeerd en hebben procesevaluaties plaatsgevonden. In settingen waar men de LAMP screeningstest wil implementeren zal eenmalig nieuwe apparatuur moeten worden aangeschaft. Deze kosten zullen waarschijnlijk worden terugverdiend, doordat personele kosten dalen en na een negatief testresultaat geen herhaling van diagnostiek noodzakelijk is.

20

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

25 Bij het opstellen van de aanbevelingen heeft de performance van de RDTs zwaar meegewogen, evenals de snelheid, sensitiviteit en negatief voorspellende waarde van de LAMP test. De werkgroep heeft ervoor gekozen om randvoorwaarden van malaria tests te beschrijven, omdat niet in alle labs de voorkeur uit zal gaan naar nieuwe apparatuur, maar naar optimalisatie van bestaande methoden.

30

Patiënt verdacht voor malaria (zie algoritme [link](#))

Gebruik een (combinatie) test die voldoet aan de volgende randvoorwaarden:

- Sensitiviteit en een negatief voorspellende waarde van nagenoeg 100% ten opzichte van de klassieke microscopie.
- 24/7 beschikbaar.
- Voldoet aan de kwaliteitseisen van de ISO-norm 15189.
- Doorlooptijd vanaf afname bij patiënt tot uitslag screeningstest: 90 minuten.

Voorbeelden van geschikte (combinatie) testen:

- LAMP.
- RDT + direct microscopie (geen vertraging bij negatieve RDT).
- RDT + direct QBC (geen vertraging bij negatieve RDT).

Gebruik geen RDT zonder aanvullende diagnostiek.

Bij positieve screeningstest:

- Maak, indien nog niet verricht, een bloeduitstrijkpreparaat om de *Plasmodium*-soort en in het geval van *P. falciparum* het percentage geïnfecteerde erythrocyten (parasitemie) te bepalen.
- Timing zie module 2 ([link](#)).

Bij negatieve screeningstest:

- Indien LAMP verricht:
 - Een infectie met malaria is uitgesloten, er is geen verdere actie noodzakelijk.
- Indien RDT + microscopie/QBC verricht:
 - Herhaal de combinatie van testen in totaal drie keer op opeenvolgende dagen om een malaria-infectie met zekerheid uit te sluiten.

Literatuur

- 5 Agaba, B. B., Yeka, A., Nsobya, S., Arinaitwe, E., Nankabirwa, J., Opigo, J., ... & Kanya, M. R. (2019). Systematic review of the status of pfhrp2 and pfhrp3 gene deletion, approaches and methods used for its estimation and reporting in Plasmodium falciparum populations in Africa: review of published studies 2010–2019. *Malaria journal*, 18(1), 1-10.
- 10 Cheaveau, J., Nguyen, H., Chow, B., Marasinghe, D., Mohon, A. N., Yuan, H., ... & Pillai, D. R. (2018, November). Clinical validation of a commercial LAMP test for ruling out malaria in returning travelers: a prospective diagnostic trial. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 5, No. 11, p. ofy260). US: Oxford University Press.
- 15 De Koninck, A. S., Cnops, L., Hofmans, M., Jacobs, J., Van den Bossche, D., & Philippé, J. (2017). Diagnostic performance of the loop-mediated isothermal amplification (LAMP) based illumigene® malaria assay in a non-endemic region. *Malaria journal*, 16(1), 418.
- 20 Frickmann, H., Hinz, R., Rojak, S., Bonow, I., Ruben, S., Wegner, C., ... & Tannich, E. (2018). Evaluation of automated loop-mediated amplification (LAMP) for routine malaria detection in blood samples of German travelers—a cross-sectional study. *Travel medicine and infectious disease*, 24, 25-30.
- 25 Gamboa, D., Ho, M. F., Bendezu, J., Torres, K., Chiodini, P. L., Barnwell, J. W., ... & Cheng, Q. (2010). A large proportion of *P. falciparum* isolates in the Amazon region of Peru lack pfhrp2 and pfhrp3: implications for malaria rapid diagnostic tests. *PloS one*, 5(1), e8091.
- 30 Marti, H., Stalder, C., & González, I. J. (2015). Diagnostic accuracy of a LAMP kit for diagnosis of imported malaria in Switzerland. *Travel medicine and infectious disease*, 13(2), 167-171.
- 35 Polley, S. D., González, I. J., Mohamed, D., Daly, R., Bowers, K., Watson, J., ... & Bell, D. (2013). Clinical evaluation of a loop-mediated amplification kit for diagnosis of imported malaria. *The Journal of infectious diseases*, 208(4), 637-644.
- 40 Ponce, C., Kaczorowski, F., Perpoint, T., Mialhes, P., Sigal, A., Javouhey, E., ... & Potinet, V. (2017). Diagnostic accuracy of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for screening patients with imported malaria in a non-endemic setting. *Parasite*, 24.
- 45 Rypien, C., Chow, B., Chan, W. W., Church, D. L., & Pillai, D. R. (2017). Detection of Plasmodium infection by the illumigene malaria assay compared to reference microscopy and real-time PCR. *Journal of clinical microbiology*, 55(10), 3037-3045.
- WHO Global Malaria Programme, the Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) and the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) within the WHO-FIND Malaria RDT Evaluation Programme. *Malaria Rapid Diagnostic Test Performance Results of WHO product testing of malaria RDTs: round 8 (2016–2018)*

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
1. Snelle screeningstest	NVMM	2022?	?	?	NVMM	Nieuw gepubliceerd onderzoek naar flow cytometrische analyzers die ontworpen zijn voor malaria detectie

Bijlagen bij module 1

Evidencetabellen

5 Evidence table for diagnostic test accuracy studies: LAMP and QBC studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size
Charpentier, 2020	<p>Type of study: prospective diagnostic cohort study</p> <p>Setting and country: Parasitology Department of Toulouse Teaching Hospital</p> <p>Funding and conflicts of interest: -nonfinancial support from Meridian Inc., which provided the Alethia instrument (incubator/reader) and part of Alethia malaria kit for the study; however, none of the Meridian staff were involved in the study procedure, data analysis or writing of the report. -no conflict of interests reported</p>	<p>Inclusion criteria: all patients with an initial malaria screening.</p> <p>Exclusion criteria: Subjects who had previously received an antimalarial treatment</p> <p>N=331 samples</p> <p>Prevalence: -73/331 (22%) positive samples by qPCR</p> <p>Age and gender characteristics: not reported</p> <p>Other important characteristics: -58 tested positive for <i>P. falciparum</i>, 2 for <i>P. vivax</i>, 5 for <i>P. ovale</i>, 2 for <i>P. malariae</i>, 1 <i>P. knowlesi</i>, 2 co-infections, 3 <i>plasmodium sp.</i></p>	<p>Describe index test: QBC assay (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA), RDT Palutop p 4 Optima kit (AllDiag, Strasbourg, France) and Alethia assay (ex-Illumigene)</p> <p>LAMP technique (Meridian, Cincinnati, OH, USA) were performed as recommended by the manufacturers. Palutop p 4 Optima detects <i>P. falciparum</i> specific histidine-rich protein 2 (HRP-2) antigen, <i>P. vivax</i> specific lactate dehydrogenase (LDH) antigen and a pan-<i>Plasmodium</i> LDH antigen.</p>	<p>Describe reference test: TnS and Tks were prepared, stained and examined microscopically (1000) by certified operators in accordance with WHO recommendations</p>	<p>Time between the index test and reference test: max 48 hours</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N=0</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? NA</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Diagnostics</u></p> <p>LAMP (qPCR as reference) Sensitivity: 97.3 (71/73) Specificity: 99.6 (257/258) NPV: 99.8%. PPV: 94.8%</p> <p>QBC (qPCR as reference) Sensitivity: 86.3 (63/73) Specificity: 100 (258/258) NPV: 99% PPV: 100%</p> <p>Negative predictive value and positive predictive value were calculated with a 0.07 prevalence</p> <p><u>User convenience (descriptive)</u></p> <p>LAMP results were obtained in 45 minutes Invalid LAMP results: 3.3% (11/330)</p>

<p>Cheaveau, 2018</p>	<p>Type of study: prospective diagnostic trial, pragmatic design, containing both prospective and retro-spective arms</p> <p>Setting and country: Samples from returning travellers from medical centers in Calgary and the surrounding area and transported to Calgary Laboratory Services, Canada</p> <p>Funding and conflicts of interest: -This work was supported by Calgary Laboratory Services. -Meridian Biosciences Inc. provided the equipment and reagents for the illumigene M LAMP assay.</p>	<p>Inclusion criteria: Prospective arm: consecutively enrolled adults who underwent malaria testing. -returning travellers</p> <p>Retrospective arm: Added samples of microscopy confirmed malaria specimens</p> <p>Exclusion criteria: -</p> <p>N=350 prospective specimens from 298 patients + 29 retrospective specimens</p> <p>Prevalence: -25/298 (8.4%) based on patients -repeat testing of malaria-positive patients:14.7% -Based on unpublished surveillance data from Calgary: prevalence of 4.4% was used in NPV/PPV calculations</p> <p>Mean age (95% CI) year: 32.5 (29.9–35.0)</p> <p>Sex: 50.7% Male</p> <p>Other important characteristics:</p>	<p>Describe index test: LAMP by illumigene Malaria.</p> <p>Conducted in real time by the same technologist with current SOP. Specimens received at night were tested by LAMP in the day shift due to technologist availability</p>	<p>Describe reference test: Giemsa-stained thick and thin peripheral blood smears and RDTs</p> <p>All microscopy-positive and discrepant specimens underwent RT-PCR testing</p>	<p>Time between the index test and reference test: none</p> <p>Specimens received at night were tested by LAMP in the day shift due to technologist availability.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N=2 (0.6%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? -insufficient samples for specimen resolution</p> <p>RDT testing was only performed on participants in the prospective arm if deemed appropriate (n = 307).</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Prospective arm: LAMP versus microscopy before discrepant resolution by RT-PCR for all samples. N=348</u> Sensitivity: 98.1% (95% CI, 90.0%–100%) Specificity: 97.6% (95% CI, 95.2%–99.1%)</p> <p><i>Based on a prevalence of 4.4%*</i> NPV: 99.9%. PPV: 65.3%</p> <p><u>Prospective arm: LAMP versus microscopy after discrepant resolution by RT-PCR for all samples. N=348</u> Sensitivity: 100% (95% CI, 93.7%–100%) Specificity: 100% (95% CI, 98.7%–99.1%)</p> <p><i>Based on a prevalence of 4.4%*</i> NPV: 100% PPV: 100%</p> <p><u>Prospective + retrospective arm: LAMP versus microscopy before discrepant resolution by RT-PCR for all samples. N=377</u></p>
-----------------------	--	---	--	---	--	---

		<p>-Prospective arm: 38 tested positive for <i>P. falciparum</i>, 7 for <i>P. vivax</i>, 6 for <i>P. ovale</i></p> <p>-Retropective arm: 5 <i>P. vivax</i>, 5 <i>P. ovale</i>, 13 <i>P. malariae</i>, and 6 <i>P. knowlesi</i> specimens were included</p> <p>-Parasitemia median (IQR) in positive cases: 0.2 (1.275)</p> <p>-Admitted in positive cases: 50%</p>				<p>Sensitivity: 98.8% (95% CI, 93.2%–100%)</p> <p>Specificity: 97.6% (95% CI, 95.2%–99.1%)</p> <p><i>Based on a prevalence of 4.4%*</i></p> <p>NPV: 100%.</p> <p>PPV: 65.5%</p> <p><u>Prospective + retrospective arm: LAMP versus microscopy after discrepant resolution by RT-PCR</u> for all samples. N=377</p> <p>Sensitivity: 100% (95% CI, 95.8%–100%)</p> <p>Specificity: 100% (95% CI, 98.7%–99.1%)</p> <p><i>Based on a prevalence of 4.4%*</i></p> <p>NPV: 100%</p> <p>PPV: 100%</p> <p>Based on unpublished surveillance data from Calgary</p> <p><u>User convenience (descriptive)</u></p> <p>Technologists were easily trained and were able to complete testing with illumigene M without supervision in under an hour.</p>
--	--	--	--	--	--	---

De Koninck, 2017	<p>Type of study: Cohort study with retrospective and prospective samples</p> <p>Setting and country: Samples from returning international travellers, Belgium</p> <p>Research funding: LC holds an innovation mandate from the Agency for Innovation by Science and Technology (VLAIO) from the Flemish Government. Honorarium: None</p> <p>Meridian Bioscience provided study instrumentation and corresponding disposables for this evaluation.</p>	<p>Inclusion criteria: -Returning international travellers</p> <p>Exclusion criteria: -</p> <p>N=102; retrospective stored samples* N=12; external quality controls (EQC) * N=30; prospective samples of patients suspected to have malaria infection</p> <p>*retrospective panel consisted of 103 clinical samples (96 diagnostic samples and 7 samples from patients who already received treatment for malaria infection) and 12 external quality controls. These 7 samples from patients who already received treatment (115 – 7 = 108) were excluded from the calculation of both sensitivity and specificity.</p> <p>Prevalence: Prospective sample: 35.5% Retrospective sample: 68.5%</p> <p>Median age:</p>	<p>Describe index test: illumigene assay, a qualitative in vitro diagnostic LAMP test for the direct detection of Plasmodium spp. Assay: simple 28orkflow28n 28orkflow (SMPPREP™)</p>	<p>Describe reference test: Retrospective panel: microscopy (Giemsa stained thin and thick film) and multiple RDTs the SD FK60 Malaria Ag Pf/pan RDT-test (Alere, Waltham, Massachusetts, USA), which detects P. falciparum-specific HRP-2 and pan-pLDH; the CareStart™ Malaria pLDH 3 line test (AccessBio, Somerset, New Jersey, USA), which detects P. falciparum-specific parasite lactate dehydrogenase (Pf-pLDH) and pan-pLDH ; and the SD FK80 Malaria Ag P.f/P.v test in case of P. vivax suspicion as it detects P. vivax-specific pLDH . All retrospectively analysed samples (positive and negative) were confirmed with real-time PCR.</p> <p>Prospective panel:</p>	<p>Time between the index test and reference test: none</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N=0 (0%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? NA</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Retrospective sample (n=108): Sensitivity: 100% (95% CI 95.1–100%) Specificity: 100% (95% CI 89.7–100%) NPV: 100% PPV: 100% *prevalence=68.5%</p> <p>Prospective sample (n=30): Sensitivity: 100% (95% CI 71.5% to 100%) Specificity:94.7% (95% CI 74.0% to 99.9%) NPV: 100% PPV: 91.7 (95% CI 62.0% to 98.7%) *prevalence=35.5%</p> <p><u>User convenience (descriptive)</u> Minimum training for laboratory technicians was required to perform the illumigene assay. The sample preparation, incubation of samples and reading of test results is easy to perform as it does not require highlevel technical expertise.</p>
------------------	--	---	---	--	---	---

		<p>Retrospective sample: 36 (range 4–79) with 12 (11.7%) < 15 years old Prospective sample: 36 (range 8–68) with 4 (11.7%) ≤ 15 years old.</p> <p>Sex: Retrospective sample: 69.9% Male Prospective sample: 66.7%</p> <p>Other important characteristics: samples from retrospective patients already treated for malaria infection not included (7/103)</p> <p>Retrospective sample: <i>P. falciparum</i>: n=27 <i>P. vivax</i>; n=14 <i>P. ovale</i>; n=13 <i>P. malariae</i>: n=12</p> <p>Prospective sample (PCR) <i>P. falciparum</i>: n=4 <i>P. vivax</i>: n=3 <i>P. ovale</i>: n=2 mixed infections (2 <i>P. falciparum</i> + <i>P. ovale</i>): n=2 Unknown: n=1</p>		<p>RDT analysis (BinaxNOW® malaria test, Alere), followed by microscopic evaluation of Giemsa-stained thin and thick film by experienced staff</p> <p>Cut-off point(s): Analytical sensitivity of this real-time PCR is 0.02 asexual parasites/μL for Pf/Pv, 0.004 for <i>P. ovale</i> and 0.006 for <i>P. malariae</i></p>		<p>Hands-on time is limited to less than 10 min and results were available within 1 hour.</p>
Frickmann, 2018	<p>Type of study: Cohort study</p> <p>Setting and country: Samples from travellers, Germany</p>	<p>Inclusion criteria: -blood samples sent to the Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine for microscopic malaria diagnosis between</p>	<p>Describe index test: LAMP analysis. Meridian illumigene Malaria platform. LAMP testing was repeated if the device</p>	<p>Describe reference test: Microscopy of Giemsa-stained thick and thin blood films for Plasmodium spp.</p>	<p>Time between the index test and reference test: none</p> <p>For how many participants were no</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>All samples (LAMP):</u></p>

	<p>Funding and conflicts of interest: Grant from the German Ministry of Defense (MoD).</p>	<p>April and December 2017 -Samples from patients with suspected malaria AND confirmed malaria and already treated individuals with declining parasitemia.</p> <p>Exclusion criteria: -a minimum sample volume of 500 µl</p> <p>N=1000 samples (incl. repeated measurements in the same patient)</p> <p>Prevalence: 23.8%</p> <p>Mean age ± SD: NR</p> <p>Sex: NR</p> <p>Other important characteristics: <i>P. falciparum</i>: n=213 (89.5%) <i>P. vivax</i>: n=13 (5.5%) <i>P. malariae</i>: n=6 (2.5%), five <i>P. ovale</i>: n=5 (2.1%) mix <i>P. ovale</i> and <i>P. falciparum</i>: n=1(0.4%)</p>	<p>reported non-conclusive (invalid) results until a definite result was achieved.</p> <p>Confirmation test: PCR-based testing was performed if unambiguous identification on species level by microscopy failed and in case of contradictory results, i.e., LAMP was positive and microscopy was negative, to exclude non-specific reactions of LAMP.</p>	<p>True positive: 1.) Plasmodium spp. Was detected by microscopy irrespective of LAMP results, 2.) microscopy was negative, LAMP was positive and malaria PCR was positive, 3.) microscopy was negative, LAMP was positive and malaria PCR was negative if previous or subsequent samples from the same serial assessment had been positive either by microscopy or by PCR.</p>	<p>complete outcome data available? N=0 (0%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? NA</p>	<p>Sensitivity: 98.7% (95% CI 96.4% to 99.7%) Specificity: 99.6% (95% CI 98.9% to 99.9%) NPV: 99.6% (95% CI 98.8% to 99.9%) PPV: 98.7% (95% CI 96.2% to 99.6%)</p> <p><u>First positive samples of patients with confirmed malaria (LAMP)</u> Sensitivity: 99.1% PPV: 98.7%</p> <p><u>Positive follow-up samples of patients with malaria (LAMP)</u> Sensitivity: 98.5% PPV: 100%</p> <p>*Specificity and negative predictive value were not calculated for these assessment because first or follow-up positive samples cannot be defined for patients without malaria.</p> <p><u>User convenience (descriptive)</u> NR <i>Laboratory personnel were trained by Meridian Bioscience Europe</i></p>
--	--	---	--	---	---	---

Rypien, 2017	<p>Type of study: Cohort with retrospective data</p> <p>Setting and country: Retrurning travellers, Canada</p> <p>Funding and conflicts of interest: Partly funded by Calgary Laboratory Services, Calgary, Canada.</p>	<p>Inclusion criteria: -stored study samples collected between 2003 and 2014 from unique individual returning travellers presenting in the health care region with acute febrile symptoms soon after being in a region where malaria is endemic.</p> <p>Exclusion criteria: -</p> <p>N=140 samples</p> <p>Prevalence:54.3%</p> <p>Age: 20 to 44 years</p> <p>Sex: NR</p> <p>Other important characteristics: P. falciparum: n=38 P. vivax: n=25 P. ovale: n=8 P. malariae: n=1 Mix P. falciparum/ P. malariae: n= Mix P. vivax/ P. ovale: n=2</p>	<p>Describe index test: LAMP Illumigene malaria (M) (Meridian Bioscience, Cincinnati, OH) assays</p> <p>Comparator test: LAMP illumigene malaria PLUS (MP) (Meridian Bioscience, Cincinnati, OH) assays</p>	<p>Describe reference test: Standard Giemsa stained thick and thin peripheral films at the time of initial diagnosis</p> <p>Discrepant results were resolved by either repeat testing or a laboratory developed ultrasensitive real-time PCR method</p>	<p>Time between the index test and reference test: none</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? M: N=1 (0.7%) MP: N=8 (5.7%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? <i>Illumigene result was recorded as "invalid" due to a failed run. "Empty well" and instrument errors were rerun from a fresh extract as per the product insert and included in the performance calculations. Invalid results were not included in the sensitivity and specificity calculations.</i></p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>LAMP M Sensitivity: 97.3% (95% CI 90.7% to 99.7%) Specificity: 93.8% (95% CI 84.8% to 98.3%) NPV: 99.8% PPV: 45.2%</p> <p>LAMP MP Sensitivity: 100% (95% CI 95.3% to 100%) Specificity: 91.5% (95% CI 81.3% to 97.2%) NPV: 100% PPV: 38.2%</p> <p>NPV and PPV are calculated based on a prevalence of malaria of 0.05 (5%) in the returning traveller population.</p> <p><u>User convenience Invalid rate</u> M: <1% MP: 5.7%</p> <p><u>User convenience (descriptive)</u> NR</p> <p>Cost-analysis: with the LAMP</p>
--------------	---	---	---	---	--	---

						algorithm, a per-patient cost savings of US\$13.19 is obtained compared to microscopy and RDT. This is based on reduced labor costs, despite the higher material costs.
Marti, 2015	<p>Type of study: Prospective cohort study</p> <p>Setting and country: Imported malaria, Switzerland</p> <p>Funding and conflicts of interest: Funding by Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) with funds from the German Federal Ministry of Education and through the KfW Entwicklungsbank.</p> <p>One author (IG) is an employee of FIND, a co-developer of the malaria LAMP kit</p>	<p>Inclusion criteria: - Diagnostic blood samples referred from hospitals, private practitioners or other laboratories with presumptive diagnosis of malaria. OR - Samples from patients of the OPD of the Swiss TPH, where the clinician requested an examination for malaria.</p> <p>Exclusion criteria: -</p> <p>N=210 samples, 205 in analysis</p> <p>Prevalence: 16.5%</p> <p>Median age (range): Males: 37 years (10 months – 75 years) Females: 35 years (8 months to 78 years).</p> <p>Sex:55.6 % Male</p> <p>Other important characteristics:</p>	<p>Describe index test: LAMP: Loopamp MALARIA Pan/Pf detection kit (REF: LMC562 e Eiken Chemical Co.)</p>	<p>Describe reference test: Real-time PCR – DNA extraction with QIAamp DNA Mini Kits</p> <p>AND</p> <p>Microscopy – thick and thin blood smears (WBC count)</p>	<p>Time between the index test and reference test: none</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N=5 (2.4%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Not enough blood for all the tests or the heparinized sample was missing</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>LAMP (PCR as reference) Sensitivity: 100% (95% CI 92.4% to 100%) Specificity: 100% (95% CI 97.7% to 100%) NPV: 100% (95% CI 97.7% to 100%) PPV: 100% (95% CI 92.4% to 100%)</p> <p>LAMP (microscopy as reference) Sensitivity: 100% (95% CI 91.8% to 100%) Specificity: 97.5% (95% CI 93.8 to 99.3) NPV: 100% (95% CI 97.7% to 100%) PPV: 91.5% (95% CI 79.6% to 97.6%)</p> <p>*Of the 162 samples negative in the microscopic examination, 4 were positive by both LAMP and by qPCR. As the same four</p>

		<p><i>P. falciparum</i>: n=35 <i>P. vivax</i>: n=6 <i>P. ovale</i>: n=1 <i>P. malariae</i>: n=1</p>				<p>samples were positive by qPCR, we assume that they were false negatives by microscopy. Three of these samples were follow-up samples.</p> <p><u>User convenience (descriptive)</u> NR</p>
Ponce, 2017	<p>Type of study: Prospective cohort study</p> <p>Setting and country: Imported malaria, France</p> <p>Funding and conflicts of interest: Meridian Inc. provided the machine and 50 Malaria plus tests for the study, but none of the Meridian staff were involved in the study procedure, data analysis, and manuscript writing.</p>	<p>Inclusion criteria: -suspicion of malaria based on fever and history of travel to malaria endemic areas, or history of treated or untreated malaria.</p> <p>Exclusion criteria: ->48hour delay after sampling or staff not available (n=509)</p> <p>N=310 samples from 303 patients</p> <p>Prevalence:n= 83 (26.8%) (microscopy) 89 (28.7%) (RT-PCR)</p> <p>Mean age ± SD:</p> <p>Sex: % M / % F</p> <p>Other important characteristics: <i>P. falciparum</i>: n = 66; 79.5%) <i>P. ovale</i>: n = 9; 10.9%) <i>P. vivax</i>: n = 3; 3.6%</p>	<p>Describe index test: Lamp tests, Illumigene Malaria PLUS DNA</p>	<p>Describe reference test: Light microscopy (examination of thin and thick blood stains)</p> <p>Cut-off: Negative for malaria when no parasites were found in 100 microscopic fields of 200 red blood cells for thin smears and 25 microscopic high power fields of thick smears.</p> <p>-and RDT according to French guidelines</p> <p>Real-time PCR for confirmation (DNA extraction with QIAamp DNA Mini kit) as standard of truth</p>	<p>Time between the index test and reference test:</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N=11 (3.5%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Invalid test results (LAMP)</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>LAMP (PCR as reference) Sensitivity: 100% (95% CI 95.8% to 100%) Specificity: 98.1% (95% CI 95.3% to 99.5%) NPV: 100% PPV: 95.5% (89.0% to 98.3%)</p> <p>LAMP (microscopy as reference) Sensitivity: 100% (95% CI 95.6% to 100%) Specificity: 93.6% (95% CI 89.6% to 96.5%) NPV: 100% PPV: 85.0% (95% CI 77.3% to 90.4%)</p> <p>The 6 real-time PCR corrected positive diagnoses were samples from patient</p>

		<i>P. malariae</i> : n = 3; 3.6% Mix <i>P. falciparum</i> and <i>P. Malariae</i> : n=2 (2.4%)				follow-up after treatment at days 7 and 28 <u>User convenience (descriptive)</u> NR
Polley, 2013	Type of study: Prospective cohort study Setting and country: Returned travellers, UK Funding and conflicts of interest: Funding: Foundation for Innovative New Diagnostics, through grants from the Bill and Melinda Gates Foundation, the Ministry of Foreign Affairs of the Government of the Netherlands, and the United Kingdom Department for International Development; the United Kingdom Health Protection Agency; the Special Trustees of the Hospital for Tropical Diseases (to M. A.); and the UCL Hospitals Comprehensive Biomedical Research Centre Infection	Inclusion criteria: -samples sent for blood parasite testing between January and July 2011 that originated from either the walk-in clinic, inpatient wards, or the Accident and Emergency Department in the main hospital. - both EDTA and heparin collection tubes Exclusion criteria: - N=705 Prevalence: 7.9% (56/705) with microscopy and PCR and LAMP Mean age: 42.7 years (95% CI, 41.1–44.3). Sex: 49.7 % Female Other important characteristics: <i>P. falciparum</i> : n=52 <i>P. vivax</i> : n=2 <i>P. ovale</i> : n=2	Describe index test: LAMP DNA purification from whole blood with PURE extraction technology supplied by Eiken Chemical (Japan). Comparator test: Diagnostic microscopy was performed as per routine standard operating procedures for malaria diagnosis	Describe reference test: Nested PCR Microscopy as primary diagnosis	Time between the index test and reference test: none For how many participants were no complete outcome data available? N=0 (0%) Reasons for incomplete outcome data described? NA	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): LAMP (PCR as reference) <i>Pan Plasmodium</i> Sensitivity: 97.0% (95% CI 89.6% to 99.6%) Specificity: 99.2% (95% CI 98.1% to 99.7%) NPV: 99.7% PPV: 92.7% LAMP (PCR as reference) <i>P. falciparum</i> Sensitivity: 98.4% (95% CI 91.5% to 100%) Specificity: 98.1% (95% CI 96.8% to 99.0%) NPV: 99.8% PPV: 83.5% Microscopy (PCR as reference) <i>Pan Plasmodium</i> Sensitivity: 83.6% (95%CI 72.5 to 91.5%) Specificity: 100% (95% CI 99.4% to 100%) NPV: 98.3% PPV: 100%

	<p>Theme (to P. L. C.). Two authors were supported by a project grant from the Foundation for Innovative New Diagnostics Four authors are employees of the Foundation for Innovative New Diagnostics. Four authors are employees of Eiken Chemical.</p>					<p>Microscopy (PCR as reference) <i>P. falciparum</i> Sensitivity: 82.5% (95% CI 70.9% to 91.0%) Specificity: 100% (95% CI 99.4% to 100%) NPV: 98.3% PPV: 100%</p> <p><u>User convenience (descriptive)</u> In the current study, a single staff member routinely processed 14 patient samples to final result with both primer sets in 90 minutes.</p>
Nijhuis, 2018	<p>Type of study: Prospective cohort study</p> <p>Setting and country: Returned travellers, Netherlands</p> <p>Funding and conflicts of interest: no conflicts of interests reported</p>	<p>Inclusion criteria: -patients suspected of Malaria -Only specimens that showed valid results for all assays were included in the comparative analysis.</p> <p>Exclusion criteria: -</p> <p>N=839 (from 825 patients)</p> <p>Prevalence: 6.7% Age and gender not reported</p> <p>Other important characteristics:</p>	<p>QBC was performed using the QBC Malaria test (Drucker Diagnostics, Port Matilda, PA, USA) followed by microscopic fluorescent examination.</p>	Realtime PCR	<p>Time between the index test and reference test: none</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N=0 (0%)</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>QBC (PCR as reference): Sensitivity: 87.5% (95% CI 75.9% to 94.8%) Specificity: 100% (95% CI 99.5% to 100%) NPV: 99.1% (95%CI 98.2% to 99.6%) PPV: 100%</p>

		<p><i>P. falciparum</i>: n=39 <i>P. vivax</i>: n=6 <i>P. ovale</i>: n=7 <i>P. malariae</i>: n=4</p>				
Morassin, 2002	<p>Type of study: Prospective cohort study</p> <p>Setting and country: Returned travellers from the University Hospitals of Toulouse, France</p> <p>Funding and conflicts of interest: not reported</p>	<p>Inclusion criteria: - for whom a malaria diagnosis was required</p> <p>Exclusion criteria: -</p> <p>N=529</p> <p>Prevalence: 25.7% (PCR positive results)</p> <p>Age: 2 days to 90 years (mean 35.7 years). 59.2% male</p> <p>Other important characteristics (based on thin smear results): <i>P. falciparum</i>: n=81 <i>P. vivax</i>: n=7 <i>P. ovale</i>: n=7 <i>P. malariae</i>: n=4 Mixed infection: n=3</p>	<p>The QBC™ test (Becton-Dickinson, Le Pont de Claix, France) was performed on blood samples according to manufacturer's instructions. Test results were read for at least 10 minutes by a pool of 4 senior clinical biologists</p>	<p>PCR-based diagnoses. Extraction of DNA was carried out using 200 microL of whole blood within 24 hours of collection and stored at 4°C. We used a commercial DNA extraction kit (High pure PCR template preparation kit™ Roche Diagnostics, Neuilly-sur-Seine, France) according to manufacturer's specifications</p>	<p>Time between the index test and reference test: The PCR results were available within six hours.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N=0 (0%)</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>QBC (PCR as reference): Sensitivity: 81.0% (95% CI 74.2% to 86.6%) Specificity: 100% (95% CI 99.1% to 100%) NPV: 100% PPV: 93.8%</p>

LAMP=Loop Mediated Isothermal Amplification; NA=Not available; NPV=Negative Predictive Value; NR=Not Reported; (RT)-PCR= (Realtime) polymerase chain reaction; PPV= Positive Predictive Value; RDT=Rapid Diagnostic Test

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Charpentier, 2020	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> NA</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>
Cheaveau, 2018	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p>Consecutive sampling for prospective study, retrospective samples were added (method unknown)</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> NA</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes, with PCR as confirmation</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u></p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p>

	<p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>			<p>Yes (Microscopy and RDT), however only microscopy-positive and discrepant specimens underwent RT-PCR testing</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
De Koninck, 2017	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> No, for the retrospective samples, external quality control samples were added</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> NA</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No, retrospective study: microscopy + RT-PCR as confirmation. Prospective: RDT and Microscopy</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	CONCLUSION:	CONCLUSION:	CONCLUSION:	CONCLUSION	

	<p>Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	<p>Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Frickmann, 2018	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No Samples were from patients with suspected malaria as well as from those with confirmed malaria and already treated individuals with declining parasitemia</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> NA</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No PCR-based testing was performed if unambiguous identification on species level by microscopy failed and in case of contradictory results</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Rypien, 2017	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p>

	<p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> NA</p>	<p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No. For discrepant results: repeat testing and/or RT-PCR</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> No. In total 9 samples were excluded because LAMP results were invalid (mainly for the MP method)</p>	<p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	
Marti, 2015	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> NA</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>

	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Ponce, 2017	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> NA</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes, however 3,5% invalid LAMP test results.</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Polley, 2013	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u></p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without</u></p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or</u></p>

	<p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	NA	<p><u>knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Nijhuis, 2018	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> NA</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	

Morassin, 2002	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> NA</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	

Zoekverantwoording

PICRO 1

Database	Zoektermen	Results
Embase	No. Query	
	#12 #9 OR #10 OR #11	246
	#11 #5 AND #8 NOT (#9 OR #10)	176
	#10 #5 AND #7 NOT #9	58
	#9 #5 AND #6	12
	#8 'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR 'evaluation study'/exp	5637182
	#7 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3129248
	#6 'meta-analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	525995
	#5 #1 AND (#2 OR #3) AND #4 AND ((english)/lim OR (dutch)/lim) AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	792
	#4 'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw OR 'predictive value':ti,ab,kw	8232573
#3 'flow cytometry'/exp OR 'flow cytometer'/exp OR 'flow cytomet*':ti,ab,kw OR sysmex:ti,ab,kw OR 'beckman coulter':ti,ab,kw OR abbott:ti,ab,kw OR 'hematology analyzer'/exp OR 'haematology analy*':ti,ab,kw OR 'hematology analy*':ti,ab,kw	384522	
#2 'loop mediated isothermal amplification'/exp OR 'loop mediated isothermal amplification':ti,ab,kw OR lamp:ti,ab,kw	26179	
#1 'malaria'/exp OR 'plasmodium'/exp OR malaria:ti,ab,kw OR plasmodium:ti,ab,kw OR paludism:ti,ab,kw	137341	
Medline (OVID)	<p>1 exp malaria/ or exp plasmodium/ or malaria.ti,ab,kf. or plasmodium.ti,ab,kf. or paludism.ti,ab,kf. (107292)</p> <p>2 ('loop mediated isothermal amplification' or LAMP).ti,ab,kf. (21272)</p> <p>3 exp Flow Cytometry/ or 'flow cytomet*.ti,ab,kf. or sysmex.ti,ab,kf. or 'beckman coulter'.ti,ab,kf. or abbott.ti,ab,kf. or 'haematology analy*.ti,ab,kf. or 'hematology analy*.ti,ab,kf. (249633)</p> <p>4 exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt. or exp "Predictive Value of Tests"/ or ppv.ti,ab,kf. or npv.ti,ab,kf. or 'predictive value'.ti,ab,kf. (6744653)</p> <p>5 1 and (2 or 3) and 4 (731)</p> <p>6 limit 5 to (english language and yr="2000 -Current") (678)</p> <p>7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analys\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab.</p>	

<p>or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (484140)</p> <p>8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)) (2068949)</p> <p>9 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ or evaluation study/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3778307)</p> <p>10 6 and 7 (4)</p> <p>11 (6 and 8) not 10 (42)</p> <p>12 (6 and 9) not (10 or 11) (153)</p> <p>13 10 or 11 or 12 (199)</p>

PICRO 2

Database	Zoektermen	Results
Embase	No. Query	
	#13 #3 NOT #10 – overige studiedesigns	38
	#12 #9 OR #10 OR #11	66
	#11 #3 AND #8 NOT (#9 OR #10) – observationele studies	42
	#10 #3 AND #7 NOT #9 – RCT's	24
	#9 #3 AND #6 – SR's	0
	#8 'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR 'evaluation study'/exp	6455128
	#7 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3271976
	#6 ('meta-analysis'/exp OR 'meta-analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*:ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	553885
	#3 #1 AND #2 AND ((english)/lim OR (dutch)/lim) AND (1990-2021)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	104

	#2 'quantitative buffy coat'/exp OR 'quantitative buffy':ti,ab,kw OR QBC:ti,ab,kw	339
	#1 'malaria'/exp OR 'plasmodium'/exp OR 'malaria falciparum'/exp OR falciparum:ti,ab,kw OR malaria:ti,ab,kw OR plasmodium:ti,ab,kw OR paludism:ti,ab,kw	140883
Medline (OVID)	<p>1 exp malaria/ or exp Malaria, Falciparum/ or malaria.ti,ab,kf. or falciparum.ti,ab,kf. or plasmodium/ or plasmodium.ti,ab,kf. or paludism.ti,ab,kf. (108381)</p> <p>2 'quantitative buffy'.ti,ab,kf. or QBC.ti,ab,kf. (277)</p> <p>3 1 and 2 (123)</p> <p>4 limit 3 to ((english or dutch) and yr="1990 -Current") (105)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (488740)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2068949)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ or evaluation study/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3872567)</p> <p>8 4 and 5 (0) – SR's</p> <p>9 (4 and 6) not 8 (9) – RCT's</p> <p>10 (4 and 7) not (8 or 9) (24) – observationale studies</p> <p>11 8 or 9 or 10 (33)</p> <p>12 4 not 11 (72) – overige studiedesigns</p>	

Exclusietabel

PICRO 1

Author and year	Reason for exclusion
Josephine 2005	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval + no relevant and unclear outcome measures
Post 2019	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval. Targetgroup was not right (young malaria-naive children) and human challenge study
Roth 2016	Old meta-analyses, not useful
Picot 2020	Meta-analysis was not useful (many endemic studies), references were checked
Altangerel 2020	No meta-analysis, short report
Han 2007	Endemic setting
Mohon 2016	Adapted LAMP technique and wrong reference standard
Kollenda 2018	Species-specific LAMP method
Dubreuil 2014	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Grobusch 2003	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Wever 2002	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Dumas 2020	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Fourcade 2004	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Mohapatra 2011	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Pillay 2019	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Sharma 2013	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
De Langen 2006	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Mohapatra 2014	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval

Sun 2019	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Wongchotigul 2004	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Scott 2003	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Suh 2003	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Mukry 2017	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Yoo 2010	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Fawzi 2003	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Huh 2008	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Singh 2015	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Mubeen 2014	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval
Lee 2012	Flow cytometry analyser was not designed for malaria diagnosis/ no FDA approval

PICRO 2

Author and year	Reason for exclusion
Gay, 1996	Wrong comparison: QBC+microscopy as reference standard for acridine orange fluorescence
Moody, 1990	Short report: no diagnostic outcome measures
Brenier-Pinchart, 2000	Wrong comparison: RDT
Uguen, 1995	Wrong comparison: microscopy + QBC as reference standard for Parasight rapid F
Barman, 2003	Endemic setting
Craig, 1997	Endemic setting
Schindler, 2001	Endemic setting
Kochareka, 2012	Endemic setting
Zakai, 2003	Non systematic review
Larreche, 2014	Does not comply with PICRO: wrong (combi) of tests. In addition, imcomplete diagnostic values.
Poggensee, 1992	Short report: not enough data for diagnostic accuracy outcomes
Durand, 2005	Wrong comparison: microscopy + QBC as reference standard for RDT
Long, 1994	Part of a malaria vaccine study
Gray, 2011	animal study

Module 2 Bepalen ernst van malaria

Uitgangsvraag

5 Is soortspecificatie en bepaling van parasitemie altijd noodzakelijk voor het bepalen van de ernst van de malaria in het acute stadium?

Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvraag

- Kan de ernst van de infectie ook betrouwbaar bepaald worden met andere parameters?

10 Inleiding

Op dit moment bestaat er een grote verscheidenheid in de diagnostiek voor malaria, met name buiten kantooruren. Er zijn ziekenhuizen waar 24 uur per dag (parasitologie) analisten op afroep beschikbaar zijn voor microscopie. In andere centra wordt gescreend met LAMP waarna wel of niet bevestiging met microscopie binnen 2 uur plaatsvindt. Ook zijn er 15 ziekenhuizen die buiten kantooruren alleen gebruik maken van een antigeen RDT (rapid diagnostic test).

Betrouwbare malariadiagnostiek zou in alle centra haalbaar en beschikbaar moeten zijn. Een belangrijk knelpunt lijkt een tijdige soortspecificatie en bepaling van parasitemie, vanwege 20 een beperkte beschikbaarheid van adequaat getraind personeel, met name buiten kantooruren.

De werkgroep is van mening dat soortspecificatie tot het niveau *P. falciparum* versus non-*falciparum* in eerste instantie afdoende is. Deze kennis is voldoende om de juiste 25 behandelkeuze te kunnen maken. *P. knowlesi* zal volgens deze redenering in het acute stadium het algoritme van een non-*falciparum* malaria volgen. Dit is momenteel acceptabel omdat importinfecties met *P. knowlesi* zeldzaam zijn en alleen afkomstig uit Zuidoost-Azië.

De werkgroep is van mening dat het tijdig bepalen van de parasitemie van een *P. falciparum* 30 infectie belangrijk blijft voor de beoordeling van de ernst van de infectie en het inschatten op de kans op complicaties. De keuze voor de initiële antimalariatherapie en de plaats van behandeling (thuis, verpleegafdeling, bewaakte afdeling) wordt mede bepaald door de parasitemie bij een *P.falciparum* infectie.

35 De zoekvragen hieronder zijn geformuleerd om op wetenschappelijke wijze in kaart te kunnen brengen welke invloed het wel of niet bepalen van de parasitemie invloed heeft op de klinische uitkomst bij een patiënt bij wie in de screeningstest een *falciparum* malaria is vastgesteld.

40 Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

- 45
- P:** returned travellers with fever and positive for *falciparum* malaria upon screening;
 - I:** treatment based on clinical and laboratory parameters including quantitative parasitemia;
 - C:** treatment based on clinical and laboratory parameters not including quantitative parasitemia;
 - O:** complicated course of malaria (including IC admission, ARDS, renal insufficiency, cerebral damage, coma, liver failure, mortality, readmission).
- 50

Relevant outcomes

The guideline development group considered complicated course of malaria to a critical outcome for decision-making.

- 5 The working group did not define the outcomes listed above a priori but used the definitions used in the studies.

The working group defined 5% as a minimal clinically (patient) important difference for mortality (relative risk), and 25% for other dichotomous outcomes.

10

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 1990 until 23 December 2020. The detailed search strategy is outlined under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 493 hits.

15

Studies were selected if the population and intervention matched the PICO. Based on title and abstract screening, no studies were selected.

Summary of literature

Not applicable

20

Conclusions

-	It was not possible to draw conclusions or grade the level of evidence, due to the absence of studies comparing the interventions.
GRADE	

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

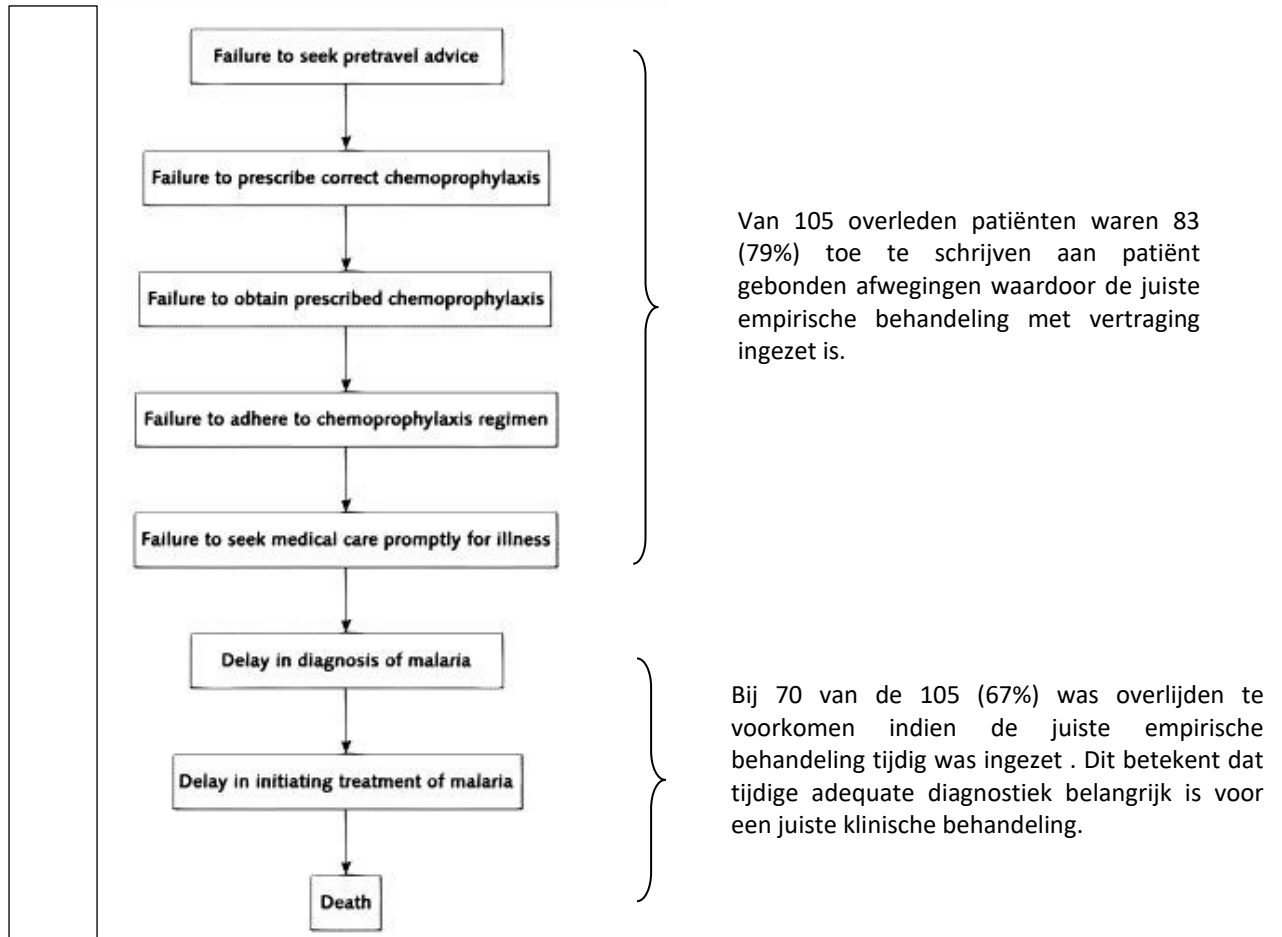
- 25 Er is literatuuronderzoek verricht naar de waarde van behandeling op basis van parasitemie ten opzichte van behandeling op basis van enkel klinische parameters en laboratorium parameters voor het bepalen van de ernst van de malaria. Er is geen literatuur gevonden die aan de onderzoeksvraag voldoet. Hier ligt een kennislacune. De aanbevelingen zullen daarom gebaseerd worden op aanvullende argumenten waaronder expert opinion, waar
- 30 mogelijk onderbouwd met (indirecte) literatuur.

- Recent is een beschrijving verschenen van het klinisch beloop van alle patiënten gediagnosticeerd met malaria in Zweden tussen 1995 en 2015 (Wångdahl, 2019). Dit geeft inzichten die het belang van adequate en tijdige diagnostiek onderstrepen. Een belangrijke prognostische factor in deze studie was de duur tot adequate malariadiagnostiek. Vertraging in deze diagnostiek was geassocieerd met een verhoogd risico op een slechter klinisch beloop (dokters delay 1 tot 6 dagen (aOR 3,3 tot 3,8) ten opzichte van geen delay). Ook stelde men vast dat indien de diagnostiek plaatsvond buiten de grote academische centra, er een 2 keer verhoogd risico bestond op een ernstiger beloop (laboratorium buiten
- 35 Stockholm/Gotenburg (aOR 2,0) ten opzichte van laboratorium in Stockholm/Gotenburg). Dit suggereert dat de ervaring en competentie van het diagnostisch laboratorium een prognostische factor is voor het beloop van een *falciparum* malaria.

- Een studie uit 2004 beschrijft de redenen voor het overlijden van patiënten met een malaria infectie in de Verenigde Staten (Newman, 2004). De auteurs schatten dat 85% van de overlijdens (n=185) mogelijk te voorkomen was geweest indien er een adequater beleid was gevoerd. N=24 van deze patiënten ontvingen geen empirische therapie of ontvingen te laat de juiste therapie.
- 45

Een literatuur review van 51 artikelen tot en met 2013 onderstreept het belang van tijdige diagnostiek en start van de juiste behandeling. Uitgestelde en inadequate diagnostiek lag ten grondslag aan 68 % van de gevallen van fatale *falciparum* malaria (Lüthi, 2015).

5 **Figuur 2.1** Overlijden van patiënten met een malaria infectie. Gebaseerd op Newman (2004)



- 10 De behandeling van malaria wordt bepaald door de species en de ernst van de ziekte. Een belangrijke prognostische factor voor het bepalen van de ernst van ziekte bij *falciparum* malaria is de parasitemie (percentage geïnfecteerde rode bloedcellen) bij presentatie. Dit bepaalt mede de keuze van initiële antiparasitaire therapie en de plaats van behandeling (thuis, verpleegafdeling, bewaakte afdeling). Ernstige malaria heeft een hoge mortaliteit en dient zo spoedig behandeld te worden met artesunaat intraveneus (i.v.). (Therapierichtlijn Parasitaire Infecties, 2020; Nederlandse Vereniging voor Parasitologie; WHO malaria treatment guidelines). Tot de criteria voor ernstige *falciparum* malaria behoren een asexuele *P. falciparum* parasietenindex $\geq 5\%$ of asexuele *P. falciparum* parasietenindex $< 5\%$ met delingsvormen dan wel met klinische complicaties. Ongecompliceerde hyperparasitemia (parasietenindex $\geq 2\%$) bij niet immune personen gaat gepaard met een verhoogd risico op een ernstig beloop. Patiënten kunnen in korte tijd verslechteren en dienen nauwlettend gemonitord te worden en zo spoedig mogelijk behandeld te worden met artesunaat i.v. (Therapierichtlijn Parasitaire Infecties, 2020; Nederlandse Vereniging voor Parasitologie; UK malaria treatment guidelines 2016 (Lalloo, 2016); WHO malaria treatment guidelines).
- 20
- 25 Aanwezigheid van (ongecompliceerde) hyperparasitemie kan niet worden uitgesloten door middel van klinisch onderzoek en/of de resultaten van moleculaire, hematologische of biochemische bloedbepalingen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Malaria is een potentieel dodelijke aandoening en vertraging in diagnose en behandeling kan leiden tot levensbedreigende complicaties. Zoals uit de bovenstaande literatuur blijkt is het tijdig diagnosticeren van malaria dan ook van groot belang voor patiënten. Anderzijds zal een negatief testresultaat op malaria aanleiding kunnen geven tot aanvullend onderzoek en behandeling van andere infecties dan malaria. Potentiële nadelen van het niet direct bepalen van de soortspecificatie, parasietenindex en aanwezigheid van delingsvormen voor de patiënt, is mogelijk onnodige ziekenhuisopname en behandeling met artesunaat i.v.

10 Kosten (middelenbeslag)

Microscopie voor het bepalen van soortspecificatie, parasietenindex en aanwezigheid van delingsvormen vergt beschikbaarheid van getraind personeel, ook buiten kantooruren. Training en beschikbaarheid van bekwaam personeel buiten kantooruren brengt kosten met zich mee. Daarentegen is malaria een levensbedreigende aandoening en kan het niet tijdig verrichten van de juiste diagnostiek leiden tot ernstige complicaties, hetgeen ook hoge kosten met zich meebrengt. Het maken van (inter-)regionale afspraken over diagnostiek buiten kantooruren kan kosten beperken.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

20 Malaria is een zeldzame importziekte in Nederland. Onbehandelde malaria kan snel leiden tot ernstige complicaties en overlijden. Malaria dient daarom altijd overwogen te worden bij mensen met koorts die recent zijn teruggekeerd uit gebieden waar malaria voorkomt. Bij hen dient diagnostiek naar malaria zonder vertraging plaats te vinden.

25 Patiënten met malaria, en vooral *falciparum* malaria, kunnen in korte tijd verslechteren. De parasitemie en de aan- of afwezigheid van delingsvormen helpen bij het inschatten van de ernst van de infectie en de kans op complicaties, en bepalen mede de keuze voor antiparasitaire beleid.

30 Aanwezigheid van (ongecomplexeerde) hyperparasitemie kan niet worden uitgesloten door middel van klinisch onderzoek en/of de resultaten van routine moleculaire, hematologische of biochemische bloedbepalingen. De concentratie van *P. falciparum* histidine-rich protein 2 (PfHRP2) correleert met de totale parasieten biomassa en is geassocieerd met ernst van de ziekte (Kwak, 2021). Ook markers van endotheel- en immuunactivatie, zoals angiopoietine-2 of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1), zijn geassocieerd met ernst van ziekte en klinische uitkomst bij patiënten met *falciparum* malaria in endemische gebieden (McDonald, 2018; Yeo, 2008). Bepalingen van PfHRP2 en markers van endotheel- en immuunactivatie zijn echter niet gevalideerd en niet routinematig beschikbaar.

40 De werkgroep is daarom van mening dat bij een positieve screeningstest op *falciparum* malaria, aanvullende microscopie voor het bepalen van *P. falciparum* vs. non-*falciparum*, de parasitemie en de aanwezigheid van delingsvormen zo spoedig mogelijk (uiterlijk binnen 3 uur na uitslag van de screeningstest) dient plaats te vinden.

45 Microscopische beoordeling van een bloeduitstrijk bij malaria vergt specifieke training en ervaring. De zeldzaamheid van malaria en de beschikbaarheid van gekwalificeerd personeel buiten kantooruren vormt hierbij een mogelijke barrière.

50 De werkgroep is van mening dat er bij patiënten met *falciparum* malaria in uitzonderingsgevallen afgezien kan worden van directe bepaling van de parasitemie en de aanwezigheid van delingsvormen. Dit betreft bijvoorbeeld een patiënt waar reeds gekozen is

5 voor behandeling met artesunaat i.v. in combinatie met nauwlettende klinisch observatie voor het optreden van complicaties. In dergelijke situaties dient geborgd te zijn dat buiten kantoortijden de uitslag van microscopie te allen tijde, doch uiterlijk de volgende ochtend, beschikbaar dient te zijn. Dit is dus binnen uiterlijk 16 uur na bekend worden van de positieve screeningstest.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

10 Er is geen literatuur gevonden om te onderbouwen dat het direct bepalen van parasitemie geassocieerd is met een betere prognose. Anderzijds kunnen patiënten met malaria, en vooral *falciparum* malaria, in korte tijd verslechteren. De parasitemie en de aan- of afwezigheid van delingsvormen helpen bij het inschatten van de ernst van de infectie en de kans op complicaties, en bepalen mede de keuze voor antiparasitaire therapie. De werkgroep is daarom van mening dat bij een positieve screeningstest op *falciparum* malaria, 15 aanvullende microscopie voor het differentiëren van *falciparum* malaria met non-*falciparum* malaria en het bepalen van de parasitemie en de aanwezigheid van delingsvormen zo spoedig mogelijk (uiterlijk binnen 3 uur na uitslag van de screeningstest) dient plaats te vinden. Microscopische beoordeling van een bloeduitstrijk bij malaria vergt specifieke training en ervaring. De zeldzaamheid van malaria en de beschikbaarheid van gekwalificeerd 20 personeel buiten kantooruren vormt hierbij een mogelijke barrière. Het maken van (inter)regionale afspraken over diagnostiek buiten kantoortijden kan een oplossing bieden.

Bepaal bij het aantonen van een malaria-infectie zo snel mogelijk, maar uiterlijk binnen 3 uur na uitslag van de screeningstest:

- soortspecificatie (*falciparum* malaria versus non-*falciparum* malaria);
- parasitemie (bij *falciparum* malaria en *P.knowlesi*);
- aanwezigheid van delingsvormen.

Bij behandeling met artesunaat i.v. en nauwlettende klinische observatie kan bij uitzondering afgeweken worden van deze termijn. De diagnostiek dient te allen tijde binnen 16 uur compleet te zijn.

(zie algoritme [link](#))

25 Literatuur

- Kwak JD, Young JJ, Stuij AC, Koelewijn R, van Hellemond JJ, van Genderen PJJ. A comparative study of Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2 (PfHRP2) blood levels and peripheral blood parasitemia as parameters of disease severity in individuals with imported falciparum malaria. Travel Med Infect Dis. 2021 Jul-Aug;42:102076. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102076. Epub 2021 May 4. PMID: 33962039.
- 30 Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJM, Chiodini PL; PHE Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. UK malaria treatment guidelines 2016. J Infect. 2016 Jun;72(6):635-649. doi: 10.1016/j.jinf.2016.02.001. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26880088; PMCID: PMC7132403.
- 35 Lüthi B, Schlagenhauf P. Risk factors associated with malaria deaths in travellers: a literature review. Travel Med Infect Dis. 2015 Jan-Feb;13(1):48-60. doi: 10.1016/j.tmaid.2014.04.014. Epub 2014 Jun 5. PMID: 25022610.
- McDonald CR, Weckman A, Richard-Greenblatt M, Leligidowicz A, Kain KC. Integrated fever management: disease severity markers to triage children with malaria and non-malarial febrile illness. Malar J. 2018 Oct 10;17(1):353. doi: 10.1186/s12936-018-2488-40 x. PMID: 30305137; PMCID: PMC6180660.

- Newman RD, Parise ME, Barber AM, Steketee RW. Malaria-related deaths among U.S. travelers, 1963-2001. *Ann Intern Med.* 2004 Oct 5;141(7):547-55. doi: 10.7326/0003-4819-141-7-200410050-00012. PMID: 15466772.
- 5 Therapierichtlijn Parasitaire Infecties 2020, Nederlandse Vereniging voor Parasitologie.
<https://www.parasitologie.nl/medische-parasitologie/therapie/therapie-protocollen>.
Geraadpleegd augustus 2021.
- 10 Wångdahl A, Wyss K, Saduddin D, Bottai M, Ydring E, Vikerfors T, Färnert A. Severity of Plasmodium falciparum and Non-falciparum Malaria in Travelers and Migrants: A Nationwide Observational Study Over 2 Decades in Sweden. *J Infect Dis.* 2019 Sep 13;220(8):1335-1345. doi: 10.1093/infdis/jiz292. PMID: 31175365; PMCID: PMC6743839.
- WHO malaria treatment guidelines. <https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria>. Geraadpleegd augustus 2021.
- 15 Yeo TW, Lampah DA, Gitawati R, Tjitra E, Kenangalem E, Piera K, Price RN, Duffull SB, Celermajer DS, Anstey NM. Angiotensin-2 is associated with decreased endothelial nitric oxide and poor clinical outcome in severe falciparum malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Nov 4;105(44):17097-102. doi: 10.1073/pnas.0805782105. Epub 2008 Oct 28. PMID: 18957536; PMCID: PMC2575222.

Bijlagen bij module 2

Zoekverantwoording

Embase

No.	Query	Results
#11	#8 OR #9 OR #10	279
#10	#4 AND #7 NOT (#8 OR #9)	132
#9	#4 AND #6 NOT #8	122
#8	#4 AND #5	25
#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR 'evaluation study'/exp	5637182
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3129248
#5	'meta-analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	525995
#4	#1 AND #2 AND #3 AND ((english)/lim OR (dutch)/lim) AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	653
#3	'malaria complications'/exp OR 'shock'/exp OR 'intensive care unit'/exp OR 'adult respiratory distress syndrome'/exp OR 'kidney failure'/exp OR 'brain damage'/exp OR 'coma'/exp OR 'liver failure'/exp OR 'death'/exp OR 'hospital readmission'/exp OR shock:ti,ab,kw OR 'intensive care':ti,ab,kw OR icu:ti,ab,kw OR ards:ti,ab,kw OR 'respiratory distress':ti,ab,kw OR (((kidney OR renal OR liver) NEAR/2 failure):ti,ab,kw) OR 'renal insufficiency':ti,ab,kw OR (((brain OR cerebr*) NEAR/2 damage*):ti,ab,kw) OR coma:ti,ab,kw OR death*:ti,ab,kw OR readmission:ti,ab,kw OR rehospitalli*:ti,ab,kw OR 'severe complication*':ti,ab,kw	2742145
#2	'parasitemia'/exp/mj OR parasitemia*:ti,ab,kw OR parasitaemia*:ti,ab,kw	13977
#1	'malaria'/exp OR malaria:ti,ab,kw OR 'malaria falciparum'/exp OR falciparum:ti,ab,kw	130938

5

Ovid/Medline

1 exp malaria/ or exp Malaria, Falciparum/ or malaria.ti,ab,kf. or falciparum.ti,ab,kf. (101586)

2 (parasitemia* or parasitaemia*).ti,ab,kf. (11731)

10 3 (shock* or 'intensive care' or icu or ards or 'respiratory distress' or 'renal insufficiency' or coma or death* or readmission or rehospitalli* or 'severe complication*' or ((kidney or renal or liver) adj2 failure) or ((brain or cerebr*) adj2 damage*)).ti,ab,kf. (1422357)

- 4 exp Shock/ or exp Critical Care/ or exp Respiratory Distress Syndrome, Adult/ or exp Renal Insufficiency/ or exp Brain Injuries/ or exp Coma/ or exp Liver Failure/ or exp Death/ or exp Patient Readmission/ or Malaria/co (Complications) (590897)
- 5 1 and 2 and (3 or 4) (1065)
- 5 6 limit 5 to (english language and yr="2000 -Current") (695)
- 7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (483042)
- 10
- 8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2065342)
- 15
- 9 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ or evaluation study/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3790584)
- 20
- 10 6 and 7 (18)
- 11 (6 and 8) not 10 (85)
- 25 12 (6 and 9) not (10 or 11) (201)
- 13 10 or 11 or 12 (304)

Exclusietabel

Niet van toepassing.

30

Module 3 Vervolgonderzoek

Uitgangsvraag

Wat is de meest doelmatige diagnostiek bij vervolgonderzoek na behandeling?

5 Deze uitgangsvraag bevat de volgende subvraag:

Wat is de plaatsbepaling van alternatieve diagnostische methoden voor de screening, bevestiging of in het vervolgonderzoek van malaria bij patiënten in de acute of semi-acute setting?

10 Inleiding

De onderdelen van de diagnostiek van malaria in de acute situatie komen samen in deze module. Daarnaast wordt diagnostiek bij het vervolgen van malaria patiënten en de plaatsbepaling van alternatieve diagnostische methoden besproken. Hieruit volgt een algoritme voor gebruik in de dagelijkse praktijk.

15

Search and select

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is gebruik gemaakt van de literatuuranalyses van de overige modules. Voor de onderdelen over vervolgonderzoek na positieve diagnostiek en alternatieve diagnostische methoden is geen zoekvraag opgesteld. De werkgroep heeft gekozen voor een korte beschrijving van deze onderdelen, ten behoeve van het algoritme voor gebruik in de dagelijkse praktijk. Hiervoor is gebruik gemaakt van reeds bestaande richtlijnen, reeds bekende literatuur en de expertise van de werkgroepleden.

20

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

25 *Vervolgonderzoek na positieve diagnostiek voor malaria*

Bij een malaria infectie wordt aangeraden het effect van therapie te controleren tot het moment waarop de diagnostiek negatief is. Dit is met name van belang voor infecties met *P. falciparum* en *P. knowlesi*, omdat deze species een hoge infectiegraad (parasitemie) kunnen veroorzaken. Ook voor de andere species, met name *P. vivax*, is therapiecontrole van belang, omdat er resistentie bestaat tegen verschillende therapeutica.

30

De methode van keuze is het microscopisch beoordelen van een dikke druppel en/of uitstrijk. Dit betreft een klassieke methode, waarmee zeer veel praktijkervaring is opgedaan. Omdat deze methode van oudsher gebruikt wordt als gouden standaard, zijn er geen wetenschappelijke of klinische validatiestudies beschikbaar die een sensitiviteit of specificiteit hebben bepaald bij vervolgonderzoek na therapie. Gezien de jarenlange ervaring met deze methode, wordt deze door de Richtlijncommissie nog steeds aanbevolen als de methode van keuze voor vervolgonderzoek. In geval van een *P. falciparum* of *P. knowlesi* kan met deze methode tevens de parasitemie vervolgd worden om te zien of de ingezette behandeling adequaat is.

35

40

Vervolgonderzoek is bij een (opgenomen) patiënt met malaria noodzakelijk totdat de preparaten negatief zijn. In het geval van zeer hoge parasitemie, of in bijzondere situaties zoals tijdens erythrocytaferese, kan een hoge frequentie van vervolgonderzoek gewenst zijn.

45

Daarnaast is het advies vanuit de werkgroep om een malaria patiënt rondom dag 7 en dag 28 na diagnose met behulp van microscopisch onderzoek te controleren op respectievelijk therapierespons en mogelijke recrudescentie van *Plasmodium* parasieten. Na behandeling met artesunaat i.v. wordt tevens geadviseerd om na twee weken (dag 14) te controleren op post-artesunaat hemolyse.

50

In verband met mogelijke resistentie van de parasiet voor de gebruikte therapeutica moet het diagnostisch onderzoek herhaald worden indien koorts of andere symptomen recidiveren.

- 5 Ongeschikte testen om te gebruiken voor vervolgonderzoek bij malaria zijn de eerdergenoemde screeningstesten LAMP en RDT. Ook is de PCR niet geschikt als screenend vervolgonderzoek.

- 10 De LAMP test en PCR kan ook DNA van avitale *Plasmodium* spp. detecteren en er is aangetoond dat de LAMP tenminste 28 dagen na behandeling positief kan blijven, zonder verschijnselen voor recrudescentie (Ponce, 2017). De RDT is niet geschikt omdat de antigenen waar deze testen op gebaseerd zijn - met name HRP2 - nog weken aantoonbaar kunnen zijn na infectie of behandeling (Dalrymple, 2018; Grobusch, 2003; WHO report, 2018). Met de QBC worden wel vitale parasieten aangetoond, maar kan geen parasitemie
15 worden bepaald. Hiermee is deze techniek ook ongeschikt voor vervolgonderzoek naar malaria.

Een mogelijke alternatieve methode is flow cytometrische detectie, indien deze methode betrouwbaar de parasitemie kan bepalen. Meer onderzoek hiernaar vindt nog plaats.

- 20 Dergelijke mogelijk vervangende methoden voor het bepalen van parasitemie zullen moeten worden gevalideerd ten opzichte van microscopie.

Aanbevelingen

Gebruik voor vervolgonderzoek microscopie van dikke druppel en uitstrijk.

25

Verricht bij patiënten met malaria vervolgonderzoek tot een negatief resultaat.

Verricht na het gebruik van artesunaat i.v. therapie op dag 14 vervolgonderzoek ter controle op post-therapeutische hemolyse.

Verricht altijd vervolgonderzoek op of rond dag 7 en 28 ten behoeve van controle na behandeling.

Gebruik geen LAMP, PCR of RDT voor vervolgonderzoek.

Plaatsbepaling van alternatieve diagnostische methoden

- 30 *Polymerase kettingreactie (polymerase chain reaction; PCR)*
Met behulp van (kwantitatieve of real-time) PCR kan men een malaria infectie aantonen inclusief soortspecificatie. (Picot, 2020) De PCR is bovendien een geschikte en zeer gevoelige test om een menginfectie van meerdere *Plasmodium* soorten uit te sluiten of te bevestigen. (Rougemont, 2004) Hoewel PCR een zeer gevoelige methode is met een lagere
35 detectielimiet dan microscopie (Berry 2008; Nijhuis 2018), is PCR niet geschikt om parasitemie te bepalen, omdat DNA inhoud en amplificatie kan verschillen per parasietenstadium en omdat ook het DNA van dode parasieten gedetecteerd wordt. Bovendien is de initiële parasitemie vaak zo hoog dat deze buiten het lineaire bereik van een kwantitatieve PCR valt. Voor vervolgonderzoek is PCR ook niet bruikbaar, gezien langdurig
40 detecteren van *Plasmodium* DNA. Recent onderzoek in reizigers met malaria toonde nog parasieten-DNA aan tot dag 42 en modelleerde dat de reizigerspopulatie in het algemeen pas 48 dagen na behandeling negatief zou zijn (Homann, 2017).

Andere moleculaire technieken

Naast de gebruikelijke real-time PCR is er een aantal andere testen ontwikkeld ten behoeve van detectie van (DNA van) malaria parasieten (Mens, 2006). Voor deze testen, bijvoorbeeld Nucleic Acid Sequence Based Amplification (NASBA) en direct-on-blood PCR, gelden dezelfde restricties als voor PCR zoals hierboven beschreven.

Serologie

Het bepalen van antistoffen tegen malaria (serologie) is mogelijk om blootstelling aan malaria in het verleden te beoordelen. Antistoffen worden vanaf ongeveer een week na infectie gevormd. Serologie is hiermee niet geschikt in de screening, bevestiging of in het vervolgonderzoek van malaria bij patiënten in de acute of semi-acute setting.

Aanbeveling

Gebruik geen (q)PCR, LAMP, RDT en serologie voor diagnostiek van malaria in de acute setting noch voor het vervolgen van parasitemie.

Literatuur

- Berry, A., Benoit-Vical, F., Fabre, R., Cassaing, S., & Magnaval, J. F. (2008). PCR-based methods to the diagnosis of imported malaria. *Parasite*, 15(3), 484-488.
- Dalrymple, U., Arambepola, R., Gething, P. W., & Cameron, E. (2018). How long do rapid diagnostic tests remain positive after anti-malarial treatment?. *Malaria journal*, 17(1), 1-13.
- Grobusch, M. P., Hänscheid, T., Göbels, K., Slevogt, H., Zoller, T., Rögler, G., & Teichmann, D. (2003). Comparison of three antigen detection tests for diagnosis and follow-up of falciparum malaria in travellers returning to Berlin, Germany. *Parasitology research*, 89(5), 354-357.
- Homann, M. V., Emami, S. N., Yman, V., Stenström, C., Sondén, K., Ramström, H., ... & Färnert, A. (2017). Detection of malaria parasites after treatment in travelers: a 12-months longitudinal study and statistical modelling analysis. *EBioMedicine*, 25, 66-72.
- Mens, P. F., Schoone, G. J., Kager, P. A., & Schallig, H. D. (2006). Detection and identification of human Plasmodium species with real-time quantitative nucleic acid sequence-based amplification. *Malaria Journal*, 5(1), 1-6.
- Nijhuis, R. H. T., Van Lieshout, L., Verweij, J. J., Claas, E. C. J., & Wessels, E. (2018). Multiplex real-time PCR for diagnosing malaria in a non-endemic setting: a prospective comparison to conventional methods. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 37(12), 2323-2329.
- Picot, S., Cucherat, M., & Bienvenu, A. L. (2020). Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) methods compared with microscopy, polymerase chain reaction and rapid diagnostic tests for malaria diagnosis. *International Journal of Infectious Diseases*, 98, 408-419.
- Ponce, C., Kaczorowski, F., Perpoint, T., Mialhes, P., Sigal, A., Javouhey, E., ... & Potinet, V. (2017). Diagnostic accuracy of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for screening patients with imported malaria in a non-endemic setting. *Parasite*, 24.
- Rougemont, M., Van Saanen, M., Sahli, R., Hinrikson, H. P., Bille, J., & Jaton, K. (2004). Detection of four Plasmodium species in blood from humans by 18S rRNA gene subunit-based and species-specific real-time PCR assays. *Journal of clinical microbiology*, 42(12), 5636-5643.
- WHO Global Malaria Programme, the Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) and the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) within the WHO-FIND Malaria RDT Evaluation Programme. *Malaria Rapid Diagnostic Test Performance*

Results of WHO product testing of malaria RDTs: round 8 (2016–2018)
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/276190/9789241514965-eng.pdf>

5

Module 4 Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

Uitgangsvraag

5 Wat zijn de randvoorwaarden voor een doelmatige en effectieve malaria diagnostiek in Nederland?

Inleiding

10 Malaria in Nederland is een relatief zeldzame, maar dodelijke importziekte waarvoor diagnostiek breed in alle ziekenhuis laboratoria wordt verricht. Gemiddeld worden er 150 tot 300 gevallen met malaria per jaar gediagnostiseerd (RIVM; Meekes 2019; de Gier 2017) en verdeeld over ongeveer 70 ziekenhuislaboratoria (Boonstra 2021). De huidige diagnostische gouden standaard is microscopie (dikke druppel en uitstrijk). Deze methode is kennis- en arbeidsintensief en vergt een 24 uren bereikbaarheidsdienst van zowel hoog gespecialiseerde analisten en artsen in al deze 70 ziekenhuizen. De klinische presentatie van malaria kan in het begin specifiek zijn, waardoor juist de aanwezigheid van goed getraind laboratorium personeel en artsen die bekend zijn met malaria het verschil kan maken voor 15 het beloop van deze ernstige infectie. Het is de vraag of de huidige decentrale aanpak van de malariazorg wenselijk is.

20 Overwegingen

Een recente studie laat zien dat er veel variatie is tussen de diagnostische strategieën in verschillende Nederlandse laboratoria is, vooral voor patiënten die zich aandienen buiten kantoortijd (Boonstra, 2021). Deze variatie wordt vrijwel zeker ingegeven door een toenemende druk op de laboratoria om efficiënt en doelmatig te werken waardoor de 25 competentie van de individuele analist onder druk komt te staan.

Ondanks dat de organisatie van de zorg rond de malaria patiënt belangrijk is, en soms kritiek, heeft de werkgroep besloten dat dit buiten zijn scope valt. Ziekenhuizen in Nederland bepalen namelijk zelf hoe zij zich organiseren en of zij diagnostiek uitbesteden.

30 Wat betreft de opleiding (kennis en competenties) van analisten en artsen, geldt dat laboratoria en ziekenhuizen gecertificeerd moeten zijn om deze diagnostiek uit te voeren. Daarin worden eisen gesteld op het gebied van kwaliteit en borging van competenties. Dit is onderdeel van de reguliere kwaliteitsborging middels ISO-15189 accreditatie en controles van de RvA. Toch is bovenstaande een punt van zorg dat centraal opgepakt zou moeten 35 worden.

Borging competenties

40 Om analisten competent te houden moeten zij regelmatig microscopische preparaten met en zonder een malaria infectie beoordelen. In een niet endemische situatie, zoals in Nederland, waar malaria maar 150 tot 300 keer per jaar voorkomt, en waar de infecties zich niet gelijk verdelen over de ziekenhuizen, is dit een uitdaging. Slechts 9 van 67 ondervraagde Nederlandse laboratoria zien 10 of meer gevallen van malaria per jaar. (Boonstra, 2021) Veel analisten zullen daarom aangewezen zijn op regelmatige bijscholingen en het beoordelen 45 van rondzendingen om hun competenties op orde te houden. Voor het individuele laboratorium is dit een grote tijdsinvestering voor een zeldzame bepaling (soms maar een keer per jaar) waarbij een relatief grote groep analisten beschikbaar moet zijn voor een 24/7 bereikbaarheidsdienst. De laatste jaren wordt er dan ook een beweging gezien naar alternatieve, minder accurate diagnostiek in de uren buiten de reguliere werktijd. (Boonstra, 50 2021) Dit is een begrijpelijk ontwikkeling, maar volgens hetgeen beschreven is in module 1-3

van deze richtlijn, niet acceptabel. Belangrijk is dat voldaan wordt aan de norm die gesteld wordt in de ISO-15189.

Lokale diagnostische strategie

- 5 Zoals in de inleiding beschreven, bestaat er aanzienlijke variatie in de malaria diagnostiek tussen verschillende laboratoria in Nederland, en ook verschilt de diagnostische strategie tussen wat er gedurende een normale werkdag gebeurt en buiten kantooruren. Binnen kantooruren blijkt 63% van de laboratoria altijd microscopie te laten volgen op een RDT. Buiten kantooruren vertrouwen 86% van de laboratoria op de RDT alleen, en confirmeert men de uitslag pas de volgende ochtend met microscopie. (Boonstra, 2021) Dit kan problemen geven voor de individuele patiënt omdat RDT bekend minder gevoelig en/of minder specifiek is dan microscopie. Recent is bijvoorbeeld beschreven dat de proportie van *P. vivax* toeneemt bij onze immigranten. (de Gier, 2017) Dit levert een verdere verhoging van het risico op bij inadequate diagnostiek buiten kantooruren. De komst van screening middels LAMP kan dit risico wellicht verminderen, maar deze techniek heeft momenteel z'n beperkingen zoals beschreven in module 1 en 2.

20 Laboratoria moeten malariadiagnostiek volgens de norm (ISO-15189) uitvoeren. Deze norm geeft aan dat er een adequate diagnose, bij voorkeur binnen 3 uur, maar uiterlijk 16 uur (zie module 2) na insturen diagnostische aanvraag moet zijn. Een adequate diagnose bevat minimaal:

- Een uitspraak over of een sprake is van een malaria infectie (positief versus negatief).
- Een uitspraak of er sprake is van een *P.falciparum* of *P. knowlesi* infectie (positief versus negatief).
- 25 • Indien een *P.falciparum* of *P. knowlesi* infectie, een uitspraak over de parasitemie.

Malaria behandeling niet overal aanwezig

30 In 2019 verscheen een publicatie in het NTVG door Meekes waaruit blijkt dat er grote regionale verschillen zijn in de beschikbaarheid van artesunaat i.v. in algemene ziekenhuizen. De beschikbaarheid varieert meestal tussen 70 en 100%, maar er zijn regio's waar maar 40% van de ziekenhuizen artesunaat op de plank hebben liggen en 14% van de ziekenhuizen hebben zelfs niet de orale combinatie artemether-lumefantrine of mefloquine beschikbaar. Het is onduidelijk of het niet voorradig hebben van anti-malaria behandeling ook correspondeert met een minder adequate diagnostiek. Het is aan te bevelen dat ziekenhuizen die zelf geen malariabehandeling en/of diagnostiek willen of kunnen doen, een regionale spoedprocedure afspreken met ziekenhuizen waar deze zorg wel voor handen is.

Regionale organisatie van de malaria diagnostiek

40 Aangezien het overgrote deel van de malaria diagnostiek wordt uitgevoerd in een klein aantal laboratoria (Boonstra, 2021) zou het logisch kunnen zijn om de zorg voor de malaria patiënt, inclusief de diagnostiek, regionaal te organiseren rondom de academische centra. Dit zou kunnen betekenen dat een centrum gemiddeld 40 malariagevallen per jaar ziet en daardoor gemakkelijker de diagnostische competentie op peil kan houden. Nederland is immers een klein land met kleine afstanden. Echter de symptomatologie aan het begin van de infectie is meestal aspecifiek. De triage van de patiënt zal dus waarschijnlijk plaats vinden op elke SEH en bij elke huisarts in Nederland. Het concentreren van malaria diagnostiek heeft als direct nadeel dat de afstand tussen triage plaats en laboratorium groter wordt, en dus wordt de tijd tussen bloed afname en uitslag langer. Deze tegenstelling is een uitdaging die onderzocht moet worden.

50

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

5 De werkgroep vindt de organisatie van de zorg rond de malaria patiënt belangrijk, maar heeft er bewust voor gekozen om ziekenhuizen in Nederland zelf te laten bepalen hoe zij zich organiseren en of zij diagnostiek uitbesteden. De diagnostiek moet voldoen aan de norm (zie hierboven). Voor het borgen van de kwaliteit en de beschikbaarheid van diagnostiek volgens de norm is regionale afstemming essentieel.

10 Zo kan men in gezamenlijkheid komen tot een regionale diagnostische strategie die voldoet aan de huidige richtlijn met als doel dat de patiënt tijdig de juiste behandeling krijgt voorgeschreven.

Een adequate diagnose bevat minimaal:

- Een uitspraak over of een sprake is van een malaria infectie (positief versus negatief).
- Een uitspraak of er sprake is van een *P.falciparum* of *P. knowlesi* infectie (positief versus negatief).
- Indien een *P.falciparum* of *P. knowlesi* infectie, een uitspraak over de parasitemie.

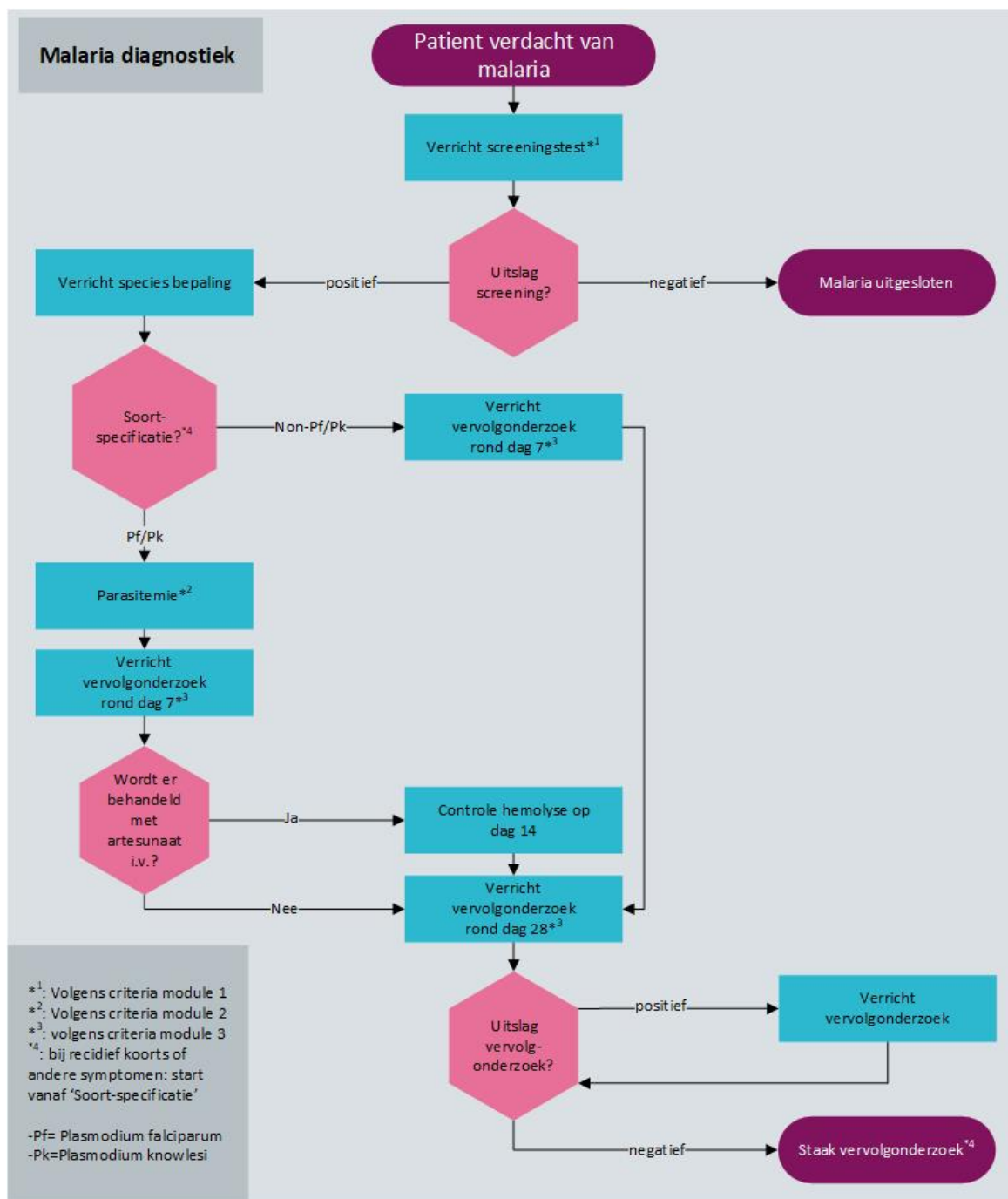
De diagnose moet beschikbaar zijn, bij voorkeur binnen 3 uur , uiterlijk 16 uur (zie module 2) na insturen van de diagnostische aanvraag.

Stem tussen laboratoria regionaal protocollen op elkaar af voor tijdige malaria diagnostiek en identificeer gezamenlijk waar knelpunten liggen.

15 Literatuur

- Boonstra, MB, Koelewijn, R Brienen EAT, Silvis W, Stelma FF, Mank TG, Mulder B, van Lieshout L, van Hellemond JJ. Malaria diagnosis in a malaria non-endemic high-resource country: high variation of diagnostic strategy in clinical laboratories in the Netherlands. *Malaria J.* 2021, In press.
- 20 de Gier, B., Suryapranata, F. S., Croughs, M., van Genderen, P. J., Keuter, M., Visser, L. G., ... & Sonder, G. J. (2017). Increase in imported malaria in the Netherlands in asylum seekers and VFR travellers. *Malaria journal*, 16(1), 1-8.
- Meekes LM, van Hellemond JJ, van Genderen PJJ, van Nood E. Malariabehandeling niet overall beschikbaar. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.* 2019;163:D3559.
- 25 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Malaria. Available from www.rivm.nl/Onderwerpen/M/Malaria. Accessed 15 nov 2020.

Bijlage 1 Diagnostiek algoritme



Initiatiefnemende vereniging

NB1: Dit stroomschema hoort bij de richtlijn 'malaria diagnostiek'. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.

NB2: Betrek de patiënt bij de besluitvorming.



Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

©2019 Versie 1 (17-09-2021)

Bijlage 2 Kennislacunes

Module 1

5 Malaria detectie door middel van flow cytometrie is mogelijk, maar de huidige op laboratoria frequent aanwezige hemocytometrische analyzers zijn niet primair ontworpen om malaria te detecteren. Recent is er een hemocytometrische analyzer beschikbaar gekomen die wel ontworpen is voor malaria detectie. Er zijn hiervan echter nog geen studies uit non-endemische, Westerse settings gepubliceerd.

10

Module 2

Er waren geen studies gevonden met de volgende PICO:

P: returned travelers with fever and positive for *falciparum* malaria upon screening;

I: treatment based on clinical and laboratory parameters including quantitative parasitemia;

15

C: treatment based on clinical and laboratory parameters not including quantitative parasitemia;

O: complicated course of malaria (including IC admission, ARDS, renal insufficiency, cerebral damage, coma, liver failure, mortality, readmission).

20

Module 3

Niet van toepassing (geen PICO).

Module 4

25 Niet van toepassing (geen PICO).

Echter, het is bekend dat de beschikbaarheid van adequate therapie voor malaria varieert in Nederlandse ziekenhuizen. Dit betreft zowel artesunaat i.v. als de orale combinaties artemether-lumefantrine of mefloquine. Het is onduidelijk of het niet voorradig hebben van anti-malaria behandeling ook correspondeert met een minder adequate diagnostiek. Het is daarom onduidelijk of de zorg voor malaria regionaal/lokaal goed geborgd is.

30

Bijlage 3 Implementatieplan

Aanbevelingen	Tijdspad voor implementatie:	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoorde lijken voor acties ³
Module 1						
<p>Patiënt verdacht voor malaria (zie algoritme link) Gebruik een (combinatie) test die voldoet aan de volgende randvoorwaarden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitiviteit en een negatief voorspellende waarde van nagenoeg 100% ten opzichte van de klassieke microscopie. • 24/7 beschikbaar. • Voldoet aan de kwaliteitseisen van de ISO-norm 15189. • Doorlooptijd vanaf afname bij patiënt tot uitslag screeningstest: 90 minuten. <p>Voorbeelden van geschikte (combinatie) testen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LAMP. • RDT + direct microscopie (geen vertraging bij negatieve RDT). • RDT + direct QBC (geen vertraging bij negatieve RDT). <p>Gebruik geen RDT zonder aanvullende diagnostiek.</p> <p><i>Bij positieve screeningstest:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Maak, indien nog niet verricht, een bloeduitstrijkpreparaat om de <i>Plasmodium</i>-soort en in het geval van <i>P. falciparum</i> het percentage geïnfecteerde erythrocyten (parasitemie) te bepalen. • Timing zie module 2 (link). <p><i>Bij negatieve screeningstest:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indien LAMP verricht: <ul style="list-style-type: none"> ○ Een infectie met malaria is uitgesloten, er is geen verdere actie noodzakelijk. • Indien RDT + microscopie/QBC verricht: 	< 1 jaar	<p>Gelijk of daling in deel van de labs waar al 24/7 bezetting is.</p> <p>Eenmalig aanschaffing van apparatuur kan nodig zijn. Minder gespecialiseerd personeel nodig</p>	-	<p>Indien momenteel in de avond en nacht alleen m.b.v. RDT gescreend wordt op malaria-infectie, zal extra scholing nodig zijn om te borgen dat analisten getraind zijn voor het direct uitvoeren van microscopie/QBC.</p>	<p>Verspreiden richtlijn</p>	<p>NVMM en NVKC</p>

Herhaal de combinatie van testen in totaal drie keer op opeenvolgende dagen om een malaria-infectie met zekerheid uit te sluiten.						
Module 2						
Bepaal bij het aantonen van een malaria-infectie zo snel mogelijk, maar uiterlijk binnen 3 uur na uitslag van de screeningstest: <ul style="list-style-type: none"> • soortspecificatie (falciparum malaria versus non-falciparum malaria); • parasitemie (bij falciparum malaria en P.knowlesi); • aanwezigheid van delingsvormen. 	1 tot 3 jaar	Geen	Competenties technisch personeel; Regionale afspraken	-	Regionaal overleg	Arts-microbiologen regionaal
Bij behandeling met artesunaat i.v. en nauwlettende klinische observatie kan bij uitzondering afgeweken worden van deze termijn. De diagnostiek dient te allen tijde binnen 16 uur compleet te zijn. (zie algoritme)	1 tot 3 jaar	Stijging	Competenties technisch personeel; Regionale afspraken	Het op voorraad hebben van artesunaat in alle ziekenhuizen landelijk	Regionaal overleg	Arts-microbiologen regionaal Apothekers / infectiologen
Module 3						
Gebruik voor vervolgonderzoek microscopie van dikke druppel en uitstrijk. Verricht bij patiënten met malaria vervolgonderzoek tot een negatief resultaat. Verricht na het gebruik van artesunaat i.v. therapie op dag 14 vervolgonderzoek ter controle op post-therapeutische hemolyse. Verricht altijd vervolgonderzoek op of rond dag 7 en 28 ten behoeve van controle na behandeling. Gebruik geen LAMP, PCR of RDT voor vervolgonderzoek.	< 1 jaar	Geen	-	-	Verspreiden richtlijn	NVMM en NVKC
Gebruik geen (q)PCR, LAMP, RDT en serologie voor diagnostiek van malaria in de acute setting noch voor het vervolgen van parasitemie.	< 1 jaar	Geen	-	-	Verspreiden richtlijn	NVMM en NVKC
Module 4						
Een adequate diagnose bevat minimaal: Een uitspraak over of een sprake is van een malaria infectie (positief versus negatief).	< 1 jaar	Geen	Regionale afspraken	Voorkeuren van ziekenhuizen ¹	Verspreiden richtlijn	NVMM en andere betrokken WV-en

Een uitspraak of er sprake is van een P.falciparum of P. knowlesi infectie (positief versus negatief). Indien een P.falciparum of P. knowlesi infectie, een uitspraak over de parasitemie. De diagnose moet beschikbaar zijn, bij voorkeur binnen 3 uur , uiterlijk 16 uur (zie module 2) na insturen van de diagnostische aanvraag.						
Stem tussen laboratoria regionaal protocollen op elkaar af voor tijdige malaria diagnostiek en identificeer gezamenlijk waar knelpunten liggen.	< 1 jaar	Geen	Regionale afspraken	Voorkeuren van ziekenhuizen ¹	Verspreiden richtlijn Regionale inventarisatie malariazorg (en diagnostiek)	NVMM en andere betrokken WV-en

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

5 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Bijlage 4 Terugkoppeling schriftelijke knelpunteninventarisatie

1. Zijn er wat u betreft knelpunten rondom Malaria Diagnostiek die nog niet geadresseerd worden in het raamwerk?

Partij	Reactie	Reactie werkgroep
NVMM	<p>1. malaria diagnostiek tijdens diensturen en weekenden; keuze voor screeningstest of combinatie van testen kan verschillend zijn indien er sprake is van zgn "oproepdienst" of "aanwezigheidsdienst" op het laboratorium.</p> <p>2. NVP /SWAB richtlijnen ten aanzien van therapie malaria geven ruimte voor het niet bepalen van het plasmodium species tijdens bijvoorbeeld diensturen / initiele therapie (riamet) voor alle species.(parasitaemie?) op later tijdstip kan dan eventueel species determinatie plaatsvinden met eventueel aanpassing therapie....wordt dit geadresseerd ?</p>	Dit kan de werkgroep pas beantwoorden als de modules zijn uitgewerkt.
NVVC	<p>1. Er wordt in het raamwerk niet duidelijk dat er in meerdere huizen in NL een zelfstandige rol is voor de laboratoriumspecialist klinische chemie in de malaria diagnostiek.</p> <p>2. Er wordt niet expliciet benoemd dat er LAMP PCR testen op de markt zijn die zo gevoelig zijn dat, behalve op de eerste dag van symptomen, één negatieve PCR test voldoende is om malaria te kunnen uitsluiten i.p.v. de huidige drie dikke druppels."</p>	<p>De richtlijncommissie is zich zeer bewust van dat de NVVC in meerdere ziekenhuizen een zelfstandige rol heeft in de malaria diagnostiek. De richtlijncommissie heeft dan ook twee vertegenwoordigers uit deze laboratoria.</p> <p>De LAMP maakt deel uit van de evaluatie en zal meest waarschijnlijk een prominente rol krijgen in de nieuwe herziene richtlijn.</p>
NTVG	Knelpunt is dat ieder arts malaria dient te overwegen bij terugkerende reiziger, m.n. uit Afrika met optie tot screenen. Zo ken ik in A'dam zuidoost (Bijlmer) huisarts die Ghanezen met rapid-test screent. Binnen half uur kan men in 1e lijn screen-uitslag hebben en na paar dagen volgt bevestiging 2e/3e lijn."	<p>De werkgroep is van mening van screening (in de eerste lijn) met alleen RDT ongewenst is. Dit is niet betrouwbaar genoeg, vooral bij non-falciparum malaria en kan leiden tot vertraging in de behandeling.</p> <p>De NHG geeft aan dat huisartsen patiënten verdacht voor een malaria infectie worden doorverwezen naar de tweede lijn voor verdere diagnostiek en behandeling. Zij melden dat de huidige situatie (geen diagnose, maar doorverwijzen) goed werkbaar is en ziet geen rol voor de eerste lijn in diagnostiek van malaria.</p> <p>Deze richtlijn gaat over diagnostiek in de tweede lijn, dus er zullen er geen aanbevelingen komen over de eerste lijn.</p>
NTVG	Vaak verricht een laboratorium malaria diagnostiek voor meerdere ziekenhuizen, SEH locaties of bloedafname punten (bv huisartsen labs of grotere MML). Als aanvoer tijden lang zijn, kan het wenselijk zijn om op de diverse locaties toch eenvoudige, goedkope en zeer snelle diagnostiek te handhaven ondanks dat deze wellicht niet zo sensitief is. Hiermee kan ernstige malaria snel gediagnostiseerd worden, terwijl de fout negatieve uitslag op een later moment in het centrale laboratorium bijgesteld kan worden. Tijd tussen afname en aankomst op centraal laboratorium zou een belangrijk punt moeten zijn om te overwegen of decentraal (dicht bij de patiënt) een 1e screeningsassay zou moeten worden uitgevoerd.	<p>Zie eerdere reactie over eerstelijnsdiagnostiek.</p> <p>Deze richtlijn gaat over diagnostiek in de tweede lijn, dus er zullen er geen aanbevelingen komen over de eerste lijn.</p>

NTVG	Ik ben geen microbioloog, heb geen opmerking over de testen. Wel een punt van aandacht voor artsen reizigersgeneeskunde (en huisartsen): malaria (ovale, vivax) kan zich maanden na terugkomst nog manifesteren, ook al is profylaxe gebruikt. Wees alert bij onbegrepen koorts!	Ter kennisgeving aangenomen.
NTVG	1. differentiatie naar risico en achtergrond van de patiënt, mensen met semi-immuniteit hebben wellicht een ander benadering nodig, rapid tests door de huisarts in gemeenschappen met veel afrikanen of reizigers is heel goed doenbaar. 2. snelheid en hoogdrempeligheid van de diagnostiek in NL; insturen naar een ziekenhuis is vaak een te hoge drempel zeker met lichte klachten. Naar een huisartsenartsenlab duurt de uitslag vaak te lang. Ik zit in de situatie dat ik veel mensen zie die voor een zakenreis of als expat in Afrika geweest zijn, als die koorts hebben doen we een RDT in de eigen (travel)kliniek, het is heel eenvoudig voor ons de RDT de volgende dag te herhalen indien nodig om de sensitiviteit te verhogen. de drempel om een test via een ziekenhuis of lab te doen is te hoog voor deze groep die vaak heel erg gewend is aan malaria als concept, soms internationaal verzekerd is etc.	Zie eerdere reactie over eerstelijnsdiagnostiek. De werkgroep is van mening dat bij een verdenking op een malaria infectie altijd doorverwezen moet worden naar de tweede lijn.
Patiënten federatie	Een belemmering hierbij kan zijn wanneer de verschillende technieken een ander doel hebben. Indien deze met elkaar worden gecombineerd, is de kans groot dat de gewenste resultaten niet gerealiseerd worden. Indien de technieken worden gecombineerd met elkaar.	Ter kennisgeving aangenomen. De werkgroep levert een algoritme op voor de diagnostiek, dit is gebruikelijk voor malaria en is belangrijk om in de eerste uren snel te kunnen handelen.
IGJ	Opvallend is dat de knelpunten standaard zijn bij een diagnostische richtlijn. Onbekend is hoe de behandeling wordt ingezet (aanvrager) en wie de behandeling moet gebruiken (ontvanger, de patiënt) en de mogelijke verbindingen tussen de diagnostiek en de verschillende mogelijke behandelingen. Wat is de rol van de huisarts? Speelt moleculaire diagnostiek al een rol binnen de malaria diagnostiek? Breder dan de q-PCR?	Voor de behandeling zijn er al bestaande richtlijnen (SWAB en NVP). Er zitten twee behandelaren vanuit de NIV in de werkgroep om goede aansluiting met de kliniek te garanderen. Volgens de werkgroep is de rol van de huisarts een van signaleren en doorverwijzen naar tweede lijn. Zie eerdere reactie over eerstelijnsdiagnostiek. De werkgroep zal de nieuwste technieken meenemen en tracht de modules zo te verwoorden dat bij het verschijnen van nieuwe technieken de module niet meteen verouderd is. Er zullen (kwaliteits) kaders voor diagnostiek worden beschreven
NVML	1. Is er onderscheid mogelijk tussen diagnostiek buiten kantoortijden en binnen kantoortijden? (zodat niet iedere dienstdoende analist een Malaria specialist hoeft te zijn?) Eventuele confirmatie door specialist gedurende kantoortijden. 2. Kosten effectieve methode (t.o.v. vergoeding van de bepaling)"	Dit punt zal worden geadresseerd in de richtlijn. Kosteneffectiviteit zal worden meegenomen in de overige overwegingen in de richtlijn.
NHG	nee	Ter kennisgeving aangenomen

2. Zijn er concept uitgangsvragen opgenomen in het raamwerk waar u zich niet in kan vinden?

Partij	Reactie	Reactie werkgroep
NVTG	Denk dat het belangrijk is om onderscheid te maken tussen 1e en 2e lijn net als WHO.	Dit is een richtlijn voor de tweede lijn, zie eerdere reactie over eerstelijns diagnostiek. De situatie voor een endemisch en niet-endemische situatie is heel verschillend en wijkt daarom af van de WHO.
NVTG	Vraag C (welke testen voor welke patiënt) is een risicovolle vraag, omdat het beloop van malaria tropica fulminant kan zijn. Binnen zeer korte tijd (paar uur) kan een ongecompliceerde malaria patiënt IC behoeftig geworden zijn. Door onderscheid te maken zou onterecht te weinig haast gemaakt kunnen worden met adequate diagnostiek.	Met deze vraag wordt bedoeld, verschillende patiëntencategorieën zoals de patiënt verdacht voor een acute infectie met malaria, de patiënt die follow up na behandeling krijgt, de patiënt die gescreend wordt als bloed donor. Wij zullen de categorieën aanscherpen.
NVTG	zie boven dus differentiatie naar immuniteitsniveau en naar ernst.	Zie eerdere reactie over eerstelijns diagnostiek. Ernst wordt meegenomen in het algoritme.
Patiëntenfederatie	"Welke test is geschikt als snelle screeningstest voor malaria?" Deze vraag wordt beantwoord aan de hand van bepaalde criteria. Door deze criteria kan de vraag worden afgebakend naar de voor jou relevante onderzoek. De vragen specificeren kan hiervoor een oplossing zijn. "	Kaders/kwaliteitscriteria voor de eerste snelle screeningstest zullen onderdeel zijn van de aanbeveling.
NHG	Nee	Ter kennisgeving aangenomen
NVML	Nee	Ter kennisgeving aangenomen
NVVC	Nee	Ter kennisgeving aangenomen
NVMM	Nee	Ter kennisgeving aangenomen

3. Prioriteit

Partij	Reactie	Reactie werkgroep
NVMM	1A-1C-2A	Ter kennisgeving aangenomen
NVTG	WHO heeft prioriteit als uitgangspunt boven eigen lokale prioriteit. Daarom heeft de triple-Combinatie van sneltesten met mikroskopie (dikke druppel) en bevestiging in 2e lijn-lab of 3e lijns-lab met confirmatie PCR(LAMP • PCR • serologie (IgG en IgM) • QBC) mijn voorkeur"	In Nederland betreft het een non-endemische setting. De richtlijn zal zich focussen op tweede lijns diagnostiek. Zie ook eerdere reactie over eerstelijns diagnostiek.
NVTG	snelle diagnostiek met goede RDT in de eerste lijn of op de SEH, de aanvullende typen diagnostiek zijn meer en meer bedoeld om de verfijning van de diagnostiek en bij twijfel	De werkgroep raad af om RDT als singel test te gebruiken. Zie eerdere reactie over eerstelijns diagnostiek.
NHG	1A-1C-2A	Ter kennisgeving aangenomen
Patiënten federatie	1C-2A-1	Ter kennisgeving aangenomen
NVML	1-1B-1A	Ter kennisgeving aangenomen

4. Overige opmerkingen

Partij	Reactie	Reactie werkgroep
--------	---------	-------------------

NHG	Op dit moment is er nauwelijks een rol voor de 1e lijn bij malariadiagnostiek, bij een klinische verdenking op malaria wordt de patiënt veelal verwezen. Dat is goed werkzaam. Indien er tijdens de richtlijnontwikkeling bij punt 2 organisatie van zorg een andere rol of andere verantwoordelijkheden van/voor de huisarts/1e lijn worden besproken, dan verzoek om NHG te betrekken	Zie eerdere reactie over eerstelijns diagnostiek. Indien nodig, zullen wij de NHG betrekken zoals gesuggereerd.
NVMM	1. ik mis vertegenwoordiging vanuit de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie 2. op pagina 3 staat vermeld dat volgens de vigerende norm er sprake is van een adequate uitslag bij soortspecificatie P falciparum versus Plasmodium species (inclusief P knowlesi)...naar mijn idee moet dit zijn P falciparum, P knowlesi versus Plasmodium species	1. Er zijn drie parasitologen in de werkgroep, aanvraag voor dubbele mandatering wordt gedaan. 2. klopt, wordt aangepast
NVTG	Momenteel zijn er veel nieuwe methoden in ontwikkeling voor malaria diagnostiek, waardoor de kans groot is dat er binnen afzienbare tijd nog meer snelle en sensitieve methoden zullen ontstaan (onder andere massa spectrometrie gebaseerd, geautomatiseerde fluorescentie microscopie, et cetera). De op te stellen richtlijn zou daarom niet alleen de bestaande technieken moeten evalueren, maar meer algemene eisen op moeten stellen waaraan een screeningsassay zou moeten voldoen (detectie limiet, specificiteit en tijd waarbinnen dit onderzoek verricht moet zijn), wat de noodzakelijke vervolg acties bij een positief resultaat van de screenings assay zou moeten en hoe snel (waarschijnlijk assay afhankelijk) en waaraan het volledige diagnostische panel zou moeten voldoen in het geval van negatief resultaat van de screeningsassay en hoe snel dat gedaan moet worden (dit is waarschijnlijk ook afhankelijk van de diagnostische eigenschappen van de screeningsassay). Tussen de diverse laboratoria die in Nederland malaria diagnostiek verrichten bestaan grote verschillen in ervaring (met welke frequentie wordt malaria diagnostiek uitgevoerd) en organisatie van het lab (24/7 expertise in huis, oproepbaar tot in de nacht gesloten). Het zou goed zijn als de richtlijn zou pogen om gezien de verschillende settings tot meerdere acceptabele scenario's te komen in plaats van een 'one size fits all' richtlijn op te stellen. Het risico daarvan is dat de richtlijn dan contra-productief kan werken."	De werkgroep is het eens met deze opmerking en zal de aanbevelingen en uitgangsvragen zo opstellen dat er kaders/ eisen/ randvoorwaarden/ kwaliteitscriteria beschreven worden zodat de modules niet meteen verouderd zijn als er nieuwe technieken beschikbaar komen. De werkgroep zal zich specifiek buigen over de verschillende settings waarin malaria diagnostiek wordt gedaan zodat er voldoende draagvlak is voor de richtlijn als die eenmaal klaar is. Het blijft wel belangrijk dat aan de kwaliteits eisen wordt voldaan.
NVTG	Meer nadruk op snelle diagnostiek in de eerstelijns waar dat past, niet alles hoeft via een microbiologisch lab. Uiteraard als iemand ernstig ziek is of malaria heeft moeten ze direct naar de tweedelijns	Zie eerdere reactie over eerstelijns diagnostiek.
NTVG	WHO heeft prioriteit als uitgangspunt boven eigen lokale prioriteit. Daarom heeft de triple-Combinatie van sneltesten met mikroskopie (dikke druppel) en bevestiging in 2e lijn-lab of 3e lijns-lab met confirmatie PCR (LAMP • PCR • serologie (IgG en IgM) • QBC) mijn voorkeur."	Ter kennisgeving aangenomen
IGJ	Afkortingen uitschrijven (q-PCR), staat wel in de afkortingenlijst. De literatuurlijst ontbreekt.	Wordt aangepast

	<p>De inspectie is geen voorstander van een richtlijn opgesteld door monodisciplinaire werkgroep die zich alleen richt op diagnostiek. Graag ziet de inspectie een uitbreiding van de werkgroep van bijvoorbeeld huisartsen en patiënten.</p> <p>De richtlijn zou ook aandacht moeten geven van in ieder geval therapie, afstemming met Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) en de inbedding in de kliniek.</p>	Ter kennisgeving aangenomen. Zie eerdere reactie over bestaande richtlijnen en afstemming met de kliniek door NIV-ers in de werkgroep.
Patiënten federatie	24/7 citodiagnostiek is de norm in Nederland. Het onderzoek hierbij heeft betrekking op de malariadiagnostiek in Nederland. Een concept uitgangsvraag over de (gewenste) situatie in Nederland zou helder kunnen zijn voor het onderzoek, aangezien het onderzoek is afgebakend op de malariadiagnostiek binnen Nederland.	Ter kennisgeving aangenomen
NVZ	Gezien het medisch inhoudelijke karakter heeft de NVZ voor nu geen aanvullend commentaar. Wel worden wij graag betrokken bij de voortgang in verband met eventueel organisatorische en/of financiële consequenties.	Ter kennisgeving aangenomen
ZiNL	Vanuit het Zorginstituut zullen we geen knelpunten aanleveren	Ter kennisgeving aangenomen
ZN	Helaas is dit onderwerp te specialistisch om als brancheorganisatie van zorgverzekeraars een nuttige bijdrage te leveren. Wij willen wel graag de uitkomst weten van de (schriftelijke) knelpunteninventarisatie en vernemen t.z.t. graag van je.	Ter kennisgeving aangenomen

Geen input of reactie van: NIV, NFU, STZ, NVK, NVSHA