



Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 2 juni 2016

Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg



Juryrapport

Volledige (lange) tekst

Promotor

Mevrouw M. DE BLOCK, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vicevoorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS

Leden: J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, CH. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, P. LACOR, M. MOURAD, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, J. STOKX, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: GUY HANS

Secretaris: HERMAN BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: PETRA SCHELSTRAETE, DAVID TUERLINCKX

Vertegenwoordiger bibliografiegroep: DOMINIQUE BOUDRY, CORINNE BOÛÛAERT, BÉRENGÈRE COUNESON, GRIET GOESAERT, NATASJA MORTIER

Leden CEG: KRIS VAN HAECHT

RIZIV: PIERRE CHEVALIER

Bibliografiegroep

Vzw Farmaka asbl (sprekers tijdens de consensusvergadering: C. BOÛÛAERT, B. COUNESON, G. GOESAERT, N. MORTIER)

Deskundigen (sprekers)

I. DHOOGHE, J. FRERE, M. RAES, P. SMEESTERS, M. VAN DE CASTEELE, H. VAN HOECKE, S. VAN LIERDE, J. VERHAEGEN

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

2 juni 2016

Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: Thema's - Zorgkwaliteit – Geneesmiddelen - Consensusvergaderingen: <http://www.riziv.fgov.be/nl/themas/zorgkwaliteit/geneesmiddelen/Paginas/default.aspx>). Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

Pierre Drielsma (huisarts) Vicevoorzitter

Marieke Lemiengre (huisarts)

Michel Pletincx (specialist)

Dimitri Van der Linden (specialist)

Myriam Van Winckel (specialist)

Jan Verbakel (huisarts) Voorzitter

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Heidi Goethals

Anne Vergison

Vertegenwoordigers apothekers

Chantal Leirs

Joris Maesschalck

Vertegenwoordigers paramedici

Vinciane Laurent

Ann Raman

Vertegenwoordiger publiek

Edith Klapwijk

Maurice Vanbellinghen

Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Inhoudstafel

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN.....	1
INLEIDING	3
1. Methodologie van de consensusvergadering.....	5
2. GRADE.....	6
3. Overzicht van de vragen.....	7
4. Definities.....	8
5. Overzicht van de specialiteiten	10
6. Voorafgaande opmerkingen van de jury	11
7. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep.....	12
8. Cijfers over de terugbetaling van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg (Van de Castele 2016 (Infospot 2012, Holstiege 2013, Holstiege 2014)).....	13
BESLUITEN	18
1. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij keelpijn bij het kind in de ambulante zorg	18
1.1. Wat zegt de literatuurstudie?	18
1.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?	18
1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010)	18
1.1.1.1.1. Definitie	18
1.1.1.1.2. Indicaties voor een behandeling met antibiotica	18
1.1.1.2. Wat zeggen de studies?	19
1.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling	19
1.1.2. Vraag B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	21
1.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010)	21
1.1.2.2. Wat zeggen de studies?	21
1.1.2.2.1. Antibioticum A versus antibioticum B voor groep A streptokokkenfaryngitis	21
1.1.2.2.1.1. Cefalosporine versus penicilline bij bevestigde GABHS-infectie	21
1.1.2.2.1.2. Azithromycine versus penicilline bij bevestigde GABHS-infectie	22
1.1.2.2.2. Antibioticum A korte duur versus antibioticum B langere duur	22
1.1.2.2.2.1. Azithromycine 10 mg/kg (3 dagen) versus penicilline (10 dagen).....	22
1.1.2.2.2.2. Azithromycine 20 mg/kg (3 dagen) versus penicilline (10 dagen).....	23
1.1.2.2.2.3. Clarithromycine (verschillende doses) korte duur (5 dagen) versus penicilline standaardduur (10 dagen)	23
1.1.2.2.2.4. Cefuroxim 20 - 40 mg/kg/dag korte duur (4 - 5 dagen) versus penicilline standaardduur (10 dagen)	24
1.1.2.2.2.5. Erythromycine 40 mg/kg (5 dagen) versus penicilline V standaardduur (10 dagen).....	24
1.1.2.2.2.6. Amoxicilline 50 mg/kg/dag korte duur (6 dagen) versus penicilline standaardduur (10 dagen)	25
1.1.2.2.2.7. Amoxicilline/clavulaanzuur korte duur (5 dagen) versus penicilline standaardduur (10 dagen)	25
1.1.2.2.2.8. Kortdurende behandeling met nieuwere generatie-AB versus penicilline 10 dagen.....	26
1.1.2.2.2.9. Amoxicilline/clavulaanzuur 3 dagen versus amoxicilline 10 dagen bij kinderen met bevestigde GABHS- faryngolaryngitis of tonsillitis	26
1.1.2.2.3. Antibioticum A korte duur versus antibioticum A langere duur	27
1.1.2.2.3.1. Kortdurende (5-7 dagen) versus langer durende (10 dagen) behandeling met hetzelfde antibioticum voor GABHS-tonsillofaryngitis	27
1.1.2.2.4. Uitgesteld versus onmiddellijk AB voor acute keelpijn	27

1.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling, ...)?	28
1.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	28
1.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010)	28
1.1.4.2. Wat zeggen de studies?	28
1.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	28
1.1.5.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010)	28
1.1.5.2. Wat zeggen de studies?	28
1.1.6. Niet-antibiotische behandeling (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010)	29
1.2. Wat zegt de deskundige? (Dhooge en Van Hoecke 2016)	29
1.2.1. Algemene opmerkingen bij de vraagstelling en literatuurstudie	29
1.2.2. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	30
1.2.3. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?	30
1.2.4. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	31
1.2.5. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?	31
1.2.6. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	31
1.2.7. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	31
1.3. Wat besluit de jury?	31
1.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid(klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	32
1.3.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?	33
1.3.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	33
1.3.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	34
1.3.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	34
1.3.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	34
2. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij acute otitis media bij het kind in de ambulante zorg	35
2.1. Wat zegt de literatuurstudie?	35
2.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid(klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	35
2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)	35
2.1.1.1.1. Definitie	35
2.1.1.1.2. Indicaties voor een behandeling met antibiotica	35
2.1.1.2. Wat zeggen de studies?	36
2.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo	36
2.1.1.2.2. Onmiddellijk AB versus afwachtend beleid	36
2.1.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	37
2.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)	37
2.1.2.2. Wat zeggen de studies?	37
2.1.2.2.1. Antibioticum A versus antibioticum B	37
2.1.2.2.1.1. Ampicilline of amoxicilline (7-10 dagen) versus ceftriaxon (eenmalige dosis) voor acute otitis media	37
2.1.2.2.1.2. Amoxicilline + clavulaanzuur (10 dagen) versus ceftriaxon (eenmalige dosis) voor acute otitis media	38
2.1.2.2.1.3. Amoxicilline + clavulaanzuur (10 dagen) versus azithromycine (3 - 5 dagen) voor acute otitis media	38

2.1.2.2.2. Duur van de behandeling met een antibioticum	39
2.1.2.2.2.1. Kortdurende behandeling >48 uur (en <7 dagen) versus langere duur (>7 dagen) met hetzelfde of een ander antibioticum	39
2.1.2.2.2.2. Kortdurende behandeling >48 uur (en <7 dagen) versus langere duur (>7 dagen) met hetzelfde antibioticum.....	39
2.1.2.2.3. Dosis A versus dosis B	40
2.1.2.2.3.1. Een of twee dagelijkse dosissen versus drie dagelijkse dosissen amoxicilline met of zonder clavulaanzuur 40	
2.1.2.2.3.2. Een of twee dagelijkse dosissen versus drie dagelijkse dosissen amoxicilline alleen	40
2.1.2.2.3.3. Een of twee dagelijkse dosissen versus drie dagelijkse dosissen amoxicilline + clavulaanzuur 41	
2.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?.....	41
2.1.3.1. Wat zeggen de richtlijnen?	41
2.1.3.2. Wat zeggen de studies?	42
2.1.3.2.1. Acute behandeling van recurrenente of persisterende otitis media	42
2.1.3.2.1.1. Amoxicilline + clavulaanzuur (10 dagen) versus levofloxacin 10 dagen voor de behandeling van recurrenente of persisterende otitis media	42
2.1.3.2.1.2. Amoxicilline + clavulaanzuur (10 dagen) versus azithromycine (3 dagen) voor de behandeling van recurrenente of persisterende otitis media	42
2.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	42
2.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)	42
2.1.4.2. Wat zeggen de studies?	43
2.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	43
2.1.5.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)	43
2.1.5.2. Wat zeggen de studies?	43
2.1.6. Niet-antibiotische behandeling (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)	43
2.2. Wat zegt de deskundige? (Dhooge en Van Hoecke 2016).....	43
2.2.1. Algemene opmerkingen bij de vraagstelling en literatuurstudie	43
2.2.1.1. Definities acute otitis media (AOM)	43
2.2.1.2. Populatie	44
2.2.1.3. Potentieel interessante bijkomende vraagstellingen	44
2.2.1.4. Opmerkingen bij de literatuurstudie.....	44
2.2.2. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?	45
2.2.3. Vraag B. Welk antibioticum is het eerste keuzemiddel en wat zijn de alternatieven?.....	46
2.2.4. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	47
2.2.5. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?.....	47
2.2.6. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	47
2.2.7. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	47
2.3. Wat besluit de jury?.....	48
2.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) /veiligheid / tolerantie)?	49
2.3.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?.....	49
2.3.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	50
2.3.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?.....	50
2.3.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	50
2.3.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	51
3. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij rhinosinusitis bij het kind in de ambulante zorg	52

3.1. Wat zegt de literatuurstudie?	52
3.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?	52
3.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014)	52
3.1.1.1.1. Definitie	52
3.1.1.1.2. Indicaties voor een behandeling met antibiotica	52
3.1.1.2. Wat zeggen de studies?	53
3.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor acute rhinosinusitis	53
3.1.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	53
3.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014)	53
3.1.2.2. Wat zeggen de studies?	53
3.1.2.2.1. Antibioticum A versus antibioticum B voor acute rhinosinusitis	53
3.1.2.2.2. Verschillende duur van hetzelfde AB voor acute rhinosinusitis	54
3.1.2.2.2.1. Azithromycine 10 mg/kg per dag gedurende 3 dagen versus azithromycine 10 mg/kg op dag 1, dan 5 mg/kg op dag 2-5	54
3.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	54
3.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	54
3.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014)	54
3.1.4.2. Wat zeggen de studies?	54
3.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	54
3.1.6. Niet-antibiotische behandeling (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014)	54
3.2. Wat zegt de deskundige? (Dhooge en Vanhoecke 2016)	55
3.2.1. Algemene opmerkingen bij de vraagstelling en literatuurstudie	55
3.2.1.1. Literatuurstudie	55
3.2.1.2. Definitie acute rhinosinusitis (ARS)	55
3.2.1.3. Potentieel interessante bijkomende vraagstellingen	56
3.2.1.4. Populatie	56
3.2.2. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?	56
3.2.3. Vraag B. Welk antibioticum is het eerste keuzemiddel en wat zijn de alternatieven?	56
3.2.4. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	57
3.2.5. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?	57
3.2.6. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	58
3.2.7. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	58
3.3. Wat besluit de jury?	58
3.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?	59
3.3.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerste keuzemiddel en wat zijn de alternatieven?	59
3.3.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	59
3.3.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	60
3.3.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	60
3.3.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	61
4. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij laryngitis, tracheïtis, bronchitis en epiglottitis bij het kind in de ambulante zorg	62
4.1. Pseudo-kroep (acute laryngotracheo-(bronch)itis)	62
4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?	62

4.1.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	62
4.1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	62
4.1.1.1.2. Wat zeggen de studies?	62
4.1.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor valse kroep bij kinderen	62
4.1.1.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	62
4.1.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	62
4.1.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	63
4.1.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	63
4.1.2. Wat zegt de deskundige? (Raes 2016).....	63
4.1.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	63
4.1.2.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	63
4.1.2.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	63
4.1.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	63
4.1.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	63
4.1.3. Wat besluit de jury?	63
4.1.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	63
4.1.3.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	64
4.1.3.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	64
4.1.3.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	64
4.1.3.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	64
4.2. Acute tracheïtis.....	64
4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?	64
4.2.2. Wat zegt de deskundige? (Raes 2016).....	64
4.2.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	64
4.2.2.1.1. Epidemiologie	64
4.2.2.1.2. Etiologie	65
4.2.2.1.3. Klinisch verloop.....	65
4.2.2.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?	65
4.2.2.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	65
4.2.2.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?	65
4.2.2.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	65
4.2.2.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	65
4.2.3. Wat besluit de jury?	65
4.2.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	65
4.2.3.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?	66
4.2.3.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	66
4.2.3.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?	66
4.2.3.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	66
4.2.3.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	66
4.3. Acute bronchitis.....	66
4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?	66

4.3.1.1.	Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	66
4.3.1.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008)	66
4.3.1.1.1.1.	Definitie	66
4.3.1.1.1.2.	Indicaties voor een behandeling met antibiotica	67
4.3.1.1.2.	Wat zeggen de studies?	67
4.3.1.1.2.1.	Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor acute bronchitis/hoest	67
4.3.1.2.	Vraag B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	67
4.3.1.2.1.	Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008)	67
4.3.1.2.2.	Wat zeggen de studies?	67
4.3.1.2.2.1.	Antibioticum A versus antibioticum B voor acute bronchitis	67
4.3.1.2.2.2.	Uitgesteld AB versus onmiddellijk AB of geen AB voor acute bronchitis	67
4.3.1.3.	Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	68
4.3.1.4.	Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	68
4.3.1.4.1.	Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008)	68
4.3.1.4.2.	Wat zeggen de studies?	68
4.3.1.5.	Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	68
4.3.1.6.	Niet-antibiotische behandeling (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008)	68
4.3.2.	Wat zegt de deskundige? (Raes 2016)	68
4.3.2.1.	Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	68
4.3.2.2.	Vraag B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	69
4.3.2.3.	Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	69
4.3.2.4.	Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	69
4.3.2.5.	Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	69
4.3.3.	Wat besluit de jury?	69
4.3.3.1.	Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	69
4.3.3.2.	Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?	70
4.3.3.3.	Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	70
4.3.3.4.	Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	71
4.3.3.5.	Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	71
4.3.3.6.	Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	71
4.4.	Acute epiglottitis	71
4.4.1.	Wat zegt de literatuurstudie?	71
4.4.2.	Wat zegt de deskundige? (Raes 2016)	71
4.4.2.1.	Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	71
4.4.2.2.	Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?	72
4.4.2.3.	Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	72
4.4.2.4.	Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	72
4.4.2.5.	Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	72
4.4.2.6.	Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	72
4.4.3.	Wat besluit de jury?	72

4.4.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	72
4.4.3.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?	73
4.4.3.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	73
4.4.3.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	73
4.4.3.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	73
4.4.3.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	73
5. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij bronchiolitis bij het kind in de ambulante zorg	74
5.1. Wat zegt de literatuurstudie?	74
5.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?	74
5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)	74
5.1.1.1.1. Definitie	74
5.1.1.1.2. Indicaties voor een behandeling met antibiotica	74
5.1.1.2. Wat zeggen de studies?	74
5.1.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	75
5.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)	75
5.1.2.2. Wat zeggen de studies?	75
5.1.2.2.1. Azithromycine versus placebo of geen behandeling voor bronchiolitis bij kinderen jonger dan 2 jaar	75
5.1.2.2.2. Erythromycine versus placebo of geen behandeling voor bronchiolitis bij kinderen jonger dan 2 jaar	76
5.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	76
5.1.3.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)	76
5.1.3.2. Wat zeggen de studies?	76
5.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	76
5.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)	76
5.1.4.2. Wat zeggen de studies?	76
5.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	76
5.1.6. Niet-antibiotische behandeling (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)	77
5.2. Wat zegt de deskundige? (Raes 2016)	77
5.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?	77
5.2.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	77
5.2.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?	77
5.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	77
5.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	78
5.3. Wat besluit de jury?	78
5.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?	78
5.3.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?	78
5.3.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	78
5.3.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?	79
5.3.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	79
5.3.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	79
6. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij in de gemeenschap verworven pneumonie bij het kind in de ambulante zorg	80
6.1. Wat zegt de literatuurstudie?	80

6.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?	80
6.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011)	80
6.1.1.1.1. Definitie	80
6.1.1.1.2. Indicaties voor een behandeling met antibiotica	80
6.1.1.2. Wat zeggen de studies?	80
6.1.1.2.1. AB versus placebo of geen behandeling voor pneumonia met wheeze bij kinderen	80
6.1.1.2.2. AB versus placebo of geen behandeling voor Mycoplasma pneumoniae-infectie	81
6.1.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	81
6.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011)	81
6.1.2.2. Wat zeggen de studies?	81
6.1.2.2.1. Antibioticum A versus antibioticum B voor CAP bij kinderen	81
6.1.2.2.1.1. Azithromycine versus erythromycine	81
6.1.2.2.1.2. Clarithromycine versus erythromycine	82
6.1.2.2.1.3. Azithromycine versus amoxicilline + clavulaanzuur	82
6.1.2.2.1.4. Azithromycine versus amoxicilline	83
6.1.2.2.1.5. Amoxicilline + clavulaanzuur versus amoxicilline	83
6.1.2.2.1.6. Co-trimoxazol versus amoxicilline	83
6.1.2.2.2. Antibioticum A versus antibioticum B voor Mycoplasma pneumonia	84
6.1.2.2.3. Kortere versus langere duur van hetzelfde antibioticum voor CAP bij kinderen	84
6.1.2.2.3.1. 3 dagen versus 5 dagen amoxicilline	84
6.1.2.2.3.2. 5 dagen amoxicilline versus 10 dagen amoxicilline	85
6.1.2.2.3.3. 3 dagen versus 5 dagen co-trimoxazol	85
6.1.2.2.4. Verschillende doseringsschema's van hetzelfde antibioticum voor CAP	86
6.1.2.2.4.1. Dubbele dosis co-trimoxazol versus standaarddosis	86
6.1.2.2.4.2. 2x/dag versus 3x/dag amoxicilline	86
6.1.2.2.4.3. 2x/dag versus 3x/dag amoxicilline-clavulaanzuur	86
6.1.2.2.5. Verschillende toedieningswijzen van antibiotica voor CAP bij kinderen	87
6.1.2.2.5.1. Orale versus parenterale antibiotica voor ernstige en niet-ernstige pneumonie	87
6.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?	88
6.1.3.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011)	88
6.1.3.2. Wat zeggen de studies?	88
6.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	88
6.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011)	88
6.1.4.2. Wat zeggen de studies?	88
6.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	88
6.1.6. Niet-antibiotische behandeling (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011)	89
6.2. Wat zegt de deskundige?	89
6.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?	89
6.2.1.1. Raes (Raes 2016)	89
6.2.1.2. Verhaegen (Verhaegen 2016)	90
6.2.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?	91
6.2.2.1. Raes (Raes 2016)	91
6.2.2.2. Verhaegen (Verhaegen 2016)	91
6.2.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang? (Raes 2016)	92
6.2.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)? (Raes 2016)	93
6.2.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen? (Raes 2016)	93
6.2.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen? (Raes 2016)	93
6.3. Wat besluit de jury?	94
6.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?	94

6.3.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?.....	94
6.3.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	95
6.3.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?.....	95
6.3.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	95
6.3.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	95
7. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij urinaire infecties bij het kind in de ambulante zorg (cystitis en pyelonefritis)	97
7.1. Wat zegt de literatuurstudie?	97
7.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid(klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	97
7.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013)	97
7.1.1.1.1. Definitie	97
7.1.1.1.2. Diagnose	97
7.1.1.1.3. Indicaties.....	97
7.1.1.2. Wat zeggen de studies?.....	98
7.1.1.2.1. Cystitis.....	98
7.1.1.2.1.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling	98
7.1.1.2.2. Pyelonefritis.....	98
7.1.1.2.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling	98
7.1.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?.....	99
7.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013)	99
7.1.2.2. Wat zeggen de studies?.....	99
7.1.2.2.1. Cystitis.....	99
7.1.2.2.1.1. Antibioticum A versus antibioticum B.....	99
7.1.2.2.1.2. Duur van de AB behandeling.....	100
7.1.2.2.2. Pyelonefritis.....	101
7.1.2.2.2.1. Toedieningswijze van antibiotica	101
7.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?.....	103
7.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	103
7.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013)	103
7.1.4.2. Wat zeggen de studies?.....	103
7.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	103
7.1.5.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013)	103
7.1.5.2. Wat zeggen de studies?.....	104
7.1.5.2.1. AB profylaxis versus placebo of geen behandeling.....	104
7.1.5.2.1.1. AB profylaxis versus placebo of geen behandeling bij kinderen met risico op recurren- te urineweginfecties	104
7.1.5.2.1.2. AB profylaxis versus placebo of geen behandeling bij kinderen met vesico-ureterale reflux (VUR)	104
7.1.5.2.2. Antibioticum A versus antibioticum B.....	105
7.1.5.2.2.1. Nitrofurantoïne versus co-trimoxazol bij kinderen met risico op recurren- te urineweginfecties	105
7.1.5.2.2.2. Co-trimoxazol versus cefadroxil bij kinderen met risico op recurren- te urineweginfecties.....	105
7.1.5.2.2.3. Nitrofurantoïne versus trimethoprim bij kinderen met risico op recurren- te urineweginfecties	106
7.1.5.2.3. Duur van de profylactische AB-behandeling bij kinderen met risico op recurren- te urineweginfecties	106
7.1.6. Niet-antibiotische behandeling (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013).....	106
7.2. Wat zegt de deskundige? (Frère 2016).....	106
7.2.1. Methoden voor de afname van urine en diagnose van een urineweginfectie volgens de deskundige.....	106
7.2.1.1. Methoden voor afname van urinestaal	107
7.2.1.1.1. Suprapubische blaaspunctie	107

7.2.1.1.2. Blaaskatheterisatie	107
7.2.1.1.3. Midstream/clean-catch.....	107
7.2.1.1.4. Urinezakje	108
7.2.1.2. Diagnose	108
7.2.1.2.1. Urine-analyse.....	108
7.2.1.2.2. Urinekweek.....	108
7.2.2. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?	109
7.2.2.1. Cystitis	109
7.2.2.1.1. Werkzaamheid van de behandeling?.....	109
7.2.2.1.1.1. Percentage klinische genezing	110
7.2.2.1.1.2. Preventie van complicaties	110
7.2.2.1.2. Veiligheid van de behandeling?	110
7.2.2.1.3. Tolerantie van de behandeling?	110
7.2.2.2. Pyelonefritis.....	110
7.2.2.2.1. Werkzaamheid van de behandeling?.....	111
7.2.2.2.1.1. Keuze van de toedieningsweg.....	111
7.2.2.2.1.2. Percentage klinische genezing	112
7.2.2.2.1.3. Preventie van complicaties	112
7.2.2.2.2. Veiligheid van de behandeling?	112
7.2.2.2.3. Tolerantie van de behandeling?	112
7.2.3. Vraag B. Welk antibioticum is het eerste keuzemiddel en wat zijn de alternatieven?.....	112
7.2.3.1. Cystitis	112
7.2.3.2. Pyelonefritis	113
7.2.4. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	113
7.2.4.1. Cystitis	113
7.2.4.1. Pyelonefritis	114
7.2.5. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?	114
7.2.5.1. Cystitis	114
7.2.5.2. Pyelonefritis	114
7.2.5.2.1. Risicofactoren voor ernstige infectie	114
7.2.5.2.2. Haalbaarheid van de methode (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012, Stein 2015).....	114
7.2.5.2.3. Infectierisico door resistente ziektekiemen (NHG 2013, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012, Stein 2015).....	114
7.2.6. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	115
7.2.6.1. Cystitis	115
7.2.6.2. Pyelonefritis	115
7.2.7. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	116
7.3 Wat besluit de jury?.....	117
7.3.1. Besluiten van de jury in verband met de diagnostiek van urineweginfecties	117
7.3.2. Besluiten van de jury in verband met het gebruik van antibiotica bij urineweginfecties.....	118
7.3.2.1. Vraag A: In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid(klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?.....	118
7.3.2.2. Vraag B: Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?	119
7.3.2.3. Vraag C: Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	119
7.3.2.4. Vraag D: Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?	120
7.3.2.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	120
7.3.2.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	121
8. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij gastro-enteritis bij het kind in de ambulante zorg	122
8.1. Wat zegt de literatuurstudie?	122

8.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?	122
8.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014)	122
8.1.1.1.1. Definitie	122
8.1.1.1.2. Indicaties voor een behandeling met antibiotica	122
8.1.1.2. Wat zeggen de studies?	123
8.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling	123
8.1.1.2.1.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling zonder het vooraf identificeren van het pathogeen	123
8.1.1.2.1.2. Antibiotica versus placebo of geen behandeling bij Salmonella-infectie	123
8.1.1.2.1.3. Antibiotica versus placebo of geen behandeling bij Campylobacter- infectie	123
8.1.1.2.1.4. Antibiotica versus placebo bij Yersinia-infectie	124
8.1.1.2.1.5. Antibiotica versus placebo of geen behandeling bij een vermoeden van Shigella-infectie	124
8.1.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	124
8.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014)	124
8.1.2.2. Wat zeggen de studies?	125
8.1.2.2.1. Antibioticum A versus antibioticum B	125
8.1.2.2.1.1. Chinolonen versus bèta-lactamantibiotica voor een vermoeden van Shigella-dysenterie	125
8.1.2.2.1.2. Cotrimoxazol versus bèta-lactamantibiotica voor een vermoeden van Shigella-dysenterie	126
8.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?	126
8.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	126
8.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014)	126
8.1.4.2. Wat zeggen de studies?	127
8.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	127
8.1.6. Niet-antibiotische behandeling	127
8.1.6.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014)	127
8.1.6.1.1. Probiotica	127
8.1.6.1.2. Andere niet-antibiotische behandelingen	127
8.1.6.2. Wat zeggen de studies?	128
8.1.6.2.1. Probiotica voor acute infectieuze diarree	128
8.1.6.2.1.1. S. boulardii versus placebo of geen behandeling voor acute infectieuze diarree bij kinderen	128
8.1.6.2.1.2. Lactobacillus acidophilus LB versus placebo of geen behandeling voor acute gastro-enteritis bij kinderen	128
8.1.6.2.2. Probiotica voor de preventie van diarree na een behandeling met antibiotica	129
8.1.6.2.2.1. S. boulardii versus placebo of geen behandeling voor de preventie van diarree na een behandeling met antibiotica	129
8.1.6.2.2.2. L. acidophilus versus placebo of geen behandeling voor de preventie van diarree na een behandeling met antibiotica	129
8.2. Wat zegt de deskundige? (Van Lierde 2016)	129
8.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid, klinische genezing, preventie van complicaties, veiligheid, tolerantie)?	129
8.2.2. Vraag B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	130
(ETEC: enterotoxigene E. coli; EHEC: enterohemorragische E. coli; STEC: Shiga-toxine producerende E. coli). IV: intraveneus; po: per os. *voor details: zie tekst. **enkel de dagdosis op de eerste behandelingsdag wordt vermeld. Voor details: zie tekst	131

8.2.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?.....	131
8.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	132
8.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	132
8.2.6. Probiotica in de behandeling van acute gastro-enteritis.....	132
8.2.7. Probiotica in de preventie van antibiotica-geïnduceerde diarree	133
8.3. Wat besluit de jury?.....	134
8.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid, klinische genezing, preventie van complicaties, veiligheid, tolerantie)?	134
8.3.2. Vraag B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?.....	134
8.3.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?.....	135
8.3.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	135
8.3.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	135
8.3.6. Probiotica	136
9. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij impetigo bij het kind in de ambulante zorg..	137
9.1. Wat zegt de literatuurstudie?	137
9.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid(klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	137
9.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012).....	137
9.1.1.2. Wat zeggen de studies?.....	137
9.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor impetigo.....	137
9.1.1.2.1.1. Orale antibiotica versus placebo of geen behandeling voor niet-bulleuze impetigo	137
9.1.1.2.1.2. Lokale antibiotica versus placebo of geen behandeling voor niet-bulleuze impetigo	137
9.1.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?.....	138
9.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012).....	138
9.1.2.2. Wat zeggen de studies?.....	138
9.1.2.2.1. Antibioticum A versus antibioticum B.....	138
9.1.2.2.1.1. Oraal cefalexine versus oraal cefadroxil voor niet-bulleuze impetigo	138
9.1.2.2.1.2. Oraal erythromycine versus oraal amoxicilline voor niet-bulleuze impetigo.....	138
9.1.2.2.1.3. Oraal co-trimoxazol versus IM benzathine benzylpenicilline.....	139
9.1.2.2.1.4. Lokaal mupirocine versus oraal erythromycine voor niet-bulleuze impetigo	140
9.1.2.2.1.5. Lokaal mupirocine versus lokaal fusidinezuur voor niet-bulleuze impetigo	140
9.1.2.2.1.6. Lokaal fusidinezuur versus tetracycline/polymyxine B voor niet-bulleuze impetigo	140
9.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?.....	141
9.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	141
9.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	141
9.2. Wat zegt de deskundige? (Smeesters 2016)	141
9.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?.....	141
9.2.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?.....	141
9.2.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?.....	142
9.2.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?.....	142
9.2.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?	142
9.2.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?	142
9.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	142
9.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	143
9.3. Wat besluit de jury?.....	143
9.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid(klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	143

9.3.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	143
9.3.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	144
9.3.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?	144
9.3.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?	144
9.3.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?	144
9.3.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	144
9.3.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	145
10. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij cellulitis of erysipelas bij het kind in de ambulante zorg	146
10.1. Wat zegt de literatuurstudie?	146
10.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?	146
10.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012)	146
10.1.1.2. Wat zeggen de studies?	146
10.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor cellulitis of erysipelas	146
10.1.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	146
10.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012)	146
10.1.2.2. Wat zeggen de studies?	147
10.1.2.2.1. Antibioticum A versus antibioticum B voor cellulitis en erysipelas	147
10.1.2.2.1.1. Clindamycine versus trimethoprim-sulfamethoxazol	147
10.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	147
10.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	147
10.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012)	147
10.1.4.2. Wat zeggen de studies?	147
10.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	147
10.2. Wat zegt de deskundige? (Smeesters 2016)	148
10.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid(klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	148
10.2.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	148
10.2.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	149
10.2.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?	149
10.2.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?	149
10.2.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?	150
10.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	150
10.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	150
10.3. Wat besluit de jury?	151
10.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?	151
10.3.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	151
10.3.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	151
10.3.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?	151
10.3.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?	151
10.3.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?	152
10.3.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	152
10.3.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	152
11. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij een huidinfectie met de MRSA-bacterie bij het kind in de ambulante zorg	153

11.1. Wat zegt de literatuurstudie?	153
11.2. Wat zegt de deskundige? (Smeesters 2016)	153
11.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid(klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	153
11.2.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	153
11.2.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	154
11.2.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?	154
11.2.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?	154
11.2.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?	154
11.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	154
11.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	154
11.3. Wat besluit de jury?	155
11.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid(klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?	155
11.3.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	155
11.3.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	156
11.3.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?	156
11.3.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?	156
11.3.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?	156
11.3.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	156
11.3.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	156
12. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij conjunctivitis bij het kind in de ambulante zorg	157
12.1. Wat zegt de literatuurstudie?	157
12.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?	157
12.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, AAoO conjunctivitis 2013)	157
12.1.1.1.1. Definitie	157
12.1.1.1.2. Indicaties voor een behandeling met antibiotica	157
12.1.1.2. Wat zeggen de studies?	157
12.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling conjunctivitis	157
12.1.1.2.1.1. Orale antibiotica versus placebo of geen behandeling voor conjunctivitis	157
12.1.1.2.1.2. Lokaal chlooramfenicol versus placebo of geen behandeling voor conjunctivitis	158
12.1.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	158
12.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, AAoO conjunctivitis 2013)	158
12.1.2.2. Wat zeggen de studies?	158
12.1.2.2.1. Lokaal antibioticum A versus lokaal antibioticum B voor vermoedelijk bacteriële conjunctivitis	158
12.1.2.2.1.1. Moxifloxacin versus ofloxacin voor vermoedelijk bacteriële conjunctivitis	158
12.1.2.2.1.2. Fusidinezuur versus chlooramfenicol voor vermoedelijk bacteriële conjunctivitis	159
12.1.2.2.2. Lokaal antibioticum A versus lokaal antibioticum B voor bevestigde bacteriële conjunctivitis	159
12.1.2.2.2.1. Ciprofloxacin versus tobramycine voor bevestigde bacteriële conjunctivitis	159
12.1.2.2.2.2. Fusidinezuur versus chlooramfenicol voor bevestigde bacteriële conjunctivitis	159
12.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	160
12.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	160
12.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, AAoO conjunctivitis 2013)	160
12.1.4.2. Wat zeggen de studies?	160
12.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	160
12.1.1. Niet-antibiotische behandeling (BAPCOC 2012, AAoO conjunctivitis 2013)	160

12.2. Wat zegt de deskundige? (Smeesters 2016)	161
12.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?	161
12.2.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	161
12.2.2.1. Lokale behandeling	161
12.2.2.2. Systemische behandeling	161
12.2.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	162
12.2.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?	162
12.2.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?	162
12.2.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?	162
12.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	162
12.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	162
12.3. Wat besluit de jury?	163
12.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?	163
12.3.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?	163
12.3.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?	164
12.3.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?	164
12.3.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?	164
12.3.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?	164
12.3.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?	164
12.3.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?	165
ALGEMEEN BESLUIT	166
BIBLIOGRAFIE	168
ADDENDUM 1: LITERATUURONDERZOEK - VEILIGHEID VAN CHINOLONEN BIJ KINDEREN	176
ADDENDUM 2: LITERATUURONDERZOEK – ONGEWENSTE EFFECTEN VAN ANTIBIOTICA AND PROBIOTICA	178
ADDENDUM 3: MOMENT VAN INNAME	186

Lijst van gebruikte afkortingen

AB	Antibiotic (Antibiotica/antibioticum)
AGD	Antibiotica-geïnduceerde diarree
AOM	Acute otitis media
ABRS	Acute bacteriële rhinosinusitis
ARS	Acute rhinosinusitis
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CAP	Community-acquired pneumonia
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CFU	Colony-forming units
CRP	C-reactive proteïne
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Evidence Based Medecine
EBV	Epstein-Barr Virus
EHEC	Enterohemorragische E. coli
ESR	Erythrocyten sedimentatie ratio
ETEC	Enterotoxigene E. coli
g	Gram
GABHS	Group A beta-haemolytic streptococci (groep A bèta-hemolytische streptokokken)
GNB	Gramnegatieve bacterie
GPB	Grampositieve bacterie
HUS	Hemolytic-Uremic syndrome (Hemolytisch-uremisch syndroom)
HUWI	Hoge-urinewegsinfectie
IE	Internationale eenheid
IM	Intramuscular (Intramusculair)
IV	Intravenous (Intraveneus)
kg	Killogram
L	Liter
LE	Leukocytenesterase
LoE	Level of evidence
LUWI	Lage-urinewegsinfectie
MBC	Minimaal bactericide concentratie
mg	Milligram (10^{-3} g)
MIC	Minimaal inhiberende concentratie
mL	Milliliter (10^{-3} L)
μ L	Microliter (10^{-6} L)
MRSA	Methicilline Resistente Staphylococcus aureus
MSSA	Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus
NKO	Neus-Keel-Oor
NNT	Number needed to treat
OR	Odds Ratio
ORS	Orale rehydratiezouten (oral rehydration solution)
PO	Peroraal
PVL	Panton–Valentine Leukocidine

RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RSV	Respiratoir syncytiaal virus
SR	Systematische review
STEC	Shiga-toxine producerende E. coli
TMF	Therapeutisch Magistraal Formularium
UWI	Urineweginfectie
VS	Verenigde Staten
VUR	Vesico-ureteral reflux (Vesico-ureterale reflux)
WHO	World Health Organization

Inleiding

Op donderdag 2 juni 2016 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg.

Deze consensusvergadering is de vijfendertigste in de reeks.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van deskundigen.

Het voorkomen van multiresistente bacteriële stammen heeft vele landen ertoe aangezet om te streven naar een veel gematigder en gericht gebruik van antibiotica. Er kunnen nog andere bijwerkingen aan die geneesmiddelen worden toegeschreven, die overigens onontbeerlijk zijn bij de behandeling van ernstige infecties. Op nationaal niveau worden er nog (te) vaak antibiotica voorgeschreven, zeker wanneer vergeleken met hun potentieel bewezen belang bij de behandeling van verschillende infecties waaronder de meest voorkomende infecties die in de meeste gevallen spontaan genezen. Uit de gegevens blijkt dat vooral de doelgroep van kinderen (van 0 tot 15 jaar) tal van antibioticabehandelingen krijgt toegediend.

Tijdens de consensusvergadering van 2 juni 2016 wordt vooral aandacht besteed aan de verschillende vragen omtrent het rationeel gebruik van antibiotica bij kinderen (buiten het ziekenhuis). De vergadering moet consensuele antwoorden verschaffen op basis van de beste wetenschappelijke bewijzen die momenteel in de hieronder beschreven domeinen beschikbaar zijn:

- In welke exacte klinische situaties is een antibioticum doeltreffend (op het vlak van genezing, preventie van complicaties, voorkomen van recidieven) en veilig?
- Welk antibioticum vormt de eerstekeuzetherapie en wat zijn eventuele alternatieven?
- Wat is de juiste dosis; hoe vaak en hoe lang worden antibiotica het best toegediend?
- Moet de aanpak verschillen naargelang de frequentie van de recidieven, van de persoonlijke context (recente behandeling, ...) en van de omgeving (crèche)?
- In welke gevallen is een doorverwijzing van het kind aangewezen?

Die vragen worden voor de meest courante infecties besproken: keelpijn, acute otitis media, rhinosinusitis, laryngitis, tracheïtis, bronchitis, pneumonie, cystitis, pyelonefritis, gastro-enteritis, huidinfecties en conjunctivitis.

Net als de vorige consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, spitst deze consensusvergadering zich toe op de eerstelijnsgezondheidszorg. De diagnostische evaluaties of opvolging van behandelingen die in een ziekenhuisomgeving moeten worden verricht, komen derhalve niet aan bod.

Bepaalde onderwerpen worden bewust niet aangesneden wegens tijdsgebrek. Bepaalde aspecten komen dus niet aan bod tijdens de voordrachten door de sprekers. Dit is echter niet de beslissing van een individuele spreker maar een beslissing van het organisatiecomité op basis van praktische haalbaarheid van literatuurstudie en programmatie. Tenslotte dient men ook rekening te houden met het feit dat de literatuurstudie twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten waardoor zeer recente publicaties soms niet opgenomen zijn in het literatuuroverzicht.

Bovendien heeft het organisatiecomité van deze consensusvergadering beslist om het thema strikt te beperken tot het rationeel gebruik van antibiotica bij kinderen voor de meest courante infecties binnen



de ambulante praktijk. Aspecten rond diagnostische oppuntstelling en de bredere therapeutische aanpak van deze aandoeningen, hoe belangrijk ook in de dagelijkse klinische praktijk, komen niet aan bod tijdens deze consensusvergadering. De deelnemers aan deze consensusvergadering dienen hiertoe dan ook nog steeds beroep te doen op de bestaande praktijkrichtlijnen.

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie¹).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensusvergaderingen-methodologie.pdf>

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medicine* (EBM).
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 2 juni 2016. Een synthesetekst hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. GRADE

Niveaus van bewijskracht

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low (of very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.



3. Overzicht van de vragen

Bij een kind (0 tot 15 jaar)

- A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?
- B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?
- C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?
- D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van
 - de leeftijd?
 - de frequentie van de recidieven?
 - de context (crèche, recente behandeling, ...)?
- E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?
- F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

- 1. Bij keelpijn (inbegrepen expertadvies over para- en retrofaryngeaal abces)
- 2. Bij acute otitis media
- 3. Bij rhinosinusitis

- 4. Bij laryngitis, tracheïtis, bronchitis
- 5. Bij bronchiolitis
- 6. Bij in de gemeenschap verworven pneumonie

- 7. Bij cystitis
- 8. Bij pyelonefritis

- 9. Bij gastro-enteritis

- 10. Bij impetigo
- 11. Bij cellulitis of erysipelas
- 12. Bij een huidinfectie met de MRSA-bacterie
- 13. Bij conjunctivitis

4. Definities

Evidenced-Based Medicine

De definitie van Evidence-Based Medicine (EBM) luidt als volgt: “de zorgverlener vult zijn/haar kennis en klinische praktijkervaring aan met wetenschappelijk bewijsmateriaal ('evidence') en houdt rekening met de individuele noden en keuzes van de patiënt.” (Sackett 1996)

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de “populatie at risk”. De “populatie at risk” wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000 patiëntjaren.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen. Voor zwakke prevalenties (< 5%) in niet-epidemische situaties kan men de prevalentie schatten door middel van de vergelijking: $P = I \times D_m$, hetzij prevalentie is gelijk aan de incidentie vermenigvuldigd met de gemiddelde duur van de ziekte.

Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

Werkzaamheid (in het algemeen)

Is de kwaliteit die aangeeft of een interventie het vermogen heeft om de verwachte effecten te produceren. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al.; 1996)

Werkzaamheid

Het begrip “**werkzaamheid**” (“**efficacy**”) verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.



Doeltreffendheid

Het begrip **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** (**“effectiveness”**) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** van een interventie is over het algemeen lager dan de **“werkzaamheid”** omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt. Het begrip **“klinisch nut”** wordt vaak gebruikt om de werkzaamheid in de dagelijkse praktijk aan te duiden.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de **“efficiëntie”** of **“doelmatigheid”** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

6. Voorafgaande opmerkingen van de jury

De jury geeft aan dat deze aanbevelingen enkel van toepassing zijn op kinderen van 1 maand tot 15 jaar oud. Kinderen jonger dan 1 maand met vermoeden van een infectie door aanwezigheid van algemene ziektekenen zoals koorts, sufheid of verminderd bewustzijn, moeten dadelijk doorverwezen worden vanuit de ambulante zorg naar de tweedelijnszorg voor verdere diagnostische oppuntstelling en behandeling.

Daarenboven moet een zuigeling met koorts zonder focus (afwezigheid van een infectieuze focus na uitvoeren van een volledig klinisch onderzoek, aangevuld met beschikbare diagnostische hulpmiddelen, zoals een urineonderzoek) steeds worden doorverwezen naar de tweedelijnszorg.

Men moet ook steeds rekening houden met de aanwezigheid van bepaalde alarmtekens die kunnen wijzen op een ernstige infectie en dus aanleiding kunnen geven tot een verwijzing naar de tweedelijnszorg. Hierbij denken we bijvoorbeeld aan het niet-pluis gevoel van de behandelende arts, de ongerustheid van de ouders, hoge koorts, kortademigheid en niet-wegdrukbaar huiduitslag.

Zo de aanvullende diagnostische testen in de ambulante zorg geen duidelijkheid brengen over de etiologie van de huidige ziekte-episode is herevaluatie aangewezen met gerichte planning van de opvolging in samenspraak met het kind en/of de ouders.

7. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

Wat betreft faryngotonsillitis of tonsillitis

- Bepaalde onderzoeken dateren uit de jaren 50. In die tijd was het risico van complicaties (zoals acute gewrichtsreuma) veel groter.
- Er waren zowel volwassenen als kinderen in de gerekruteerde populaties en er werd niet altijd een analyse van de subgroepen uitgevoerd, of dan alleen maar voor één enkel beoordelingscriterium.
- Keelpijn is een symptoom voor verschillende pathologieën. In België is het de gewoonte om keelpijn te behandelen afhankelijk van de ernst van de ziekte (met of zonder antibiotica) zonder microbiologisch de aanwezigheid, het type of de afwezigheid van een bacteriële infectie te bevestigen.

De selectie van patiënten in de studies gebeurt niet altijd op dezelfde manier. Bepaalde RCT's rekruteren patiënten op basis van hun klinische symptomen; bepaalde nemen alleen patiënten op met infecties met groep-A-bèta-hemolytische streptokokken. Hoewel hierdoor een meer rechtstreekse vergelijking mogelijk is tussen de werkzaamheid van de verschillende antibiotica, weerspiegelt dit niet de klinische praktijk in België.

8. Cijfers over de terugbetaling van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg

(Van de Castele 2016 (Infospot 2012, Holstiege 2013, Holstiege 2014)).

8.1. Inleiding

In dit overzicht wordt het gebruik van antibiotica bij kinderen gegeven, met een leeftijd tussen de 0 en 15 jaar inbegrepen. Het gaat om data uit de RIZIV-databank Farmanet. Deze data geven de terugbetaalde verpakkingen weer zoals afgeleverd door de apothekers in de openbare officinae van dit land, dus geen ziekenhuisverbruik. We selecteerden de antibiotica voor systemisch gebruik en voor oftalmologisch gebruik. Omwille van de niet-vergoedbaarheid van dermatologische preparaten met antibiotica kozen we ervoor deze niet mee te nemen in deze uiteenzetting. Voor redenen van overzichtelijkheid beperkten we ons tot de farmaceutische specialiteiten en lieten de magistrale bereidingen terzijde. Voor de leeftijd van het kind werd de leeftijd van de verjaardag genomen in het kalenderjaar dat de apotheker het antibioticum afleverde.

De databank Farmanet van farmaceutische specialiteiten is anoniem doch wel voldoende gedetailleerd naar leeftijd en naar antibioticum-gebruik door dezelfde patiënt. Dubbeltellingen van patiënten komen dus niet voor. De ATC-code is de Anatomische-Therapeutische-Chemische code van de farmacologie volgens de Wereldgezondheidsorganisatie. Omwille van de niet-interpreteerbaarheid van DDD (defined daily dose zoals vastgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie) is deze parameter niet gebruikt. We gebruiken de parameters 'aantallen patiënten' en 'aantal verpakkingen'.

8.2. Aantallen patiënten in 2014

In het jaar 2014 namen N=828.813 kinderen een antibioticum in, systemisch of oftalmologisch. Dit vertegenwoordigt 41% van het totaal aantal kinderen in de Belgische bevolking. De verdeling volgens soort antibioticum en leeftijdsklasse volgt in de tabellen hieronder.

Tabel 1. Aantallen kinderen met antibiotica, absolute aantallen (N)

ATC code	Type antibioticum	0 jaar	1 jaar	2 – 6 jaar	7 – 11 jaar	12 – 15 jaar	Totaal
J01	Systemische antibiotica	28.921	77.327	329.733	194.558	134.692	765.231
S01	Oftalmologische antibiotica	26.565	52.053	116.233	21.666	6.770	223.287
J01+S01	Beide samen	42.459	88.570	356.737	203.216	137.831	828.813

Het totaal aantal kinderen voor beide types antibiotica is niet de optelsom van beide klassen aangezien het om unieke patiënten gaat en er geen dubbeltellingen plaats vinden. Met andere woorden, vele kinderen die oftalmologische antibiotica namen, hebben eveneens systemische antibiotica ingenomen. De cijfers zijn afkomstig van het jaar 2014.

In de volgende tabel worden het proportioneel aantal kinderen (%) gegeven met antibioticum-gebruik ten opzichte van het totaal aantal Belgische kinderen voor die leeftijd. Ook hier gaat het om unieke aantallen, zonder dubbeltellingen.

Tabel 2. Aantallen kinderen met antibiotica, proportioneel t.o.v. het aantal kinderen met en zonder antibiotica (%)

ATC code	Type antibioticum	0 jaar	1 jaar	2 – 6 jaar	7 – 11 jaar	12 – 15 jaar	Totaal
J01	Systemische antibiotica	24	62	51	31	28	38
S01	Oftalmologische antibiotica	22	42	18	3	1	11
J01+S01	Beide samen	35	72	55	33	28	41

100 % = alle Belgische kinderen van die leeftijdsgroep

Welke zijn de meest gebruikte klassen van antibiotica in 2014?

In de tabel op de volgende bladzijde volgt een opsplitsing van de aantallen patiënten volgens de klasse van antibioticum, gegeven in absolute aantallen kinderen. Voor sommige klassen van antibiotica lichten we enkele moleculen uit. Om reden van overzichtelijkheid kunnen we niet alle moleculen uitlichten, laat staan alle merken van antibiotica met hun verpakkingsgrootte.

Vergeleken met pediatrie registers in het buitenland, is het Belgisch gebruik van smalspectrum penicillines beperkt, net zoals in Italië; bij Duitse en Nederlandse kinderen behoren smalspectrum penicillines tot de top-4. Het Belgisch gebruik van macroliden kent een dalend gebruik na de kleuterleeftijd, daar waar dit in Duitsland bijv. een stijgend verbruik kent met stijgende leeftijd (referenties achteraan).

Tabel 3. Aantallen kinderen met antibiotica, absolute aantallen (N)

ATC code	Type antibioticum	0 jaar	1 jaar	2 – 6 jaar	7 – 11 jaar	12 – 15 jaar	Totaal
J01	Systemische antibiotica						
J01A	Tetracyclines	4	17	113	795	15.718	16.647
J01AA08	minocycline	2	7	26	265	7.160	7.460
J01C	Penicillines	25.797	71.828	285.930	154.038	91.574	629.167
J01CA04	amoxicilline	22.702	64.130	229.044	112.567	60.951	489.394
J01CE02	penicilline V	2	5	95	286	740	1.128
J01CR02	amoxy+clav ²	6.311	25.528	113.955	55.972	35.013	236.779
J01D	Cefalosporines	1.226	5.279	29.059	14.800	9.031	59.395
J01DB	1 ^{ste} generatie ³	671	3.463	22.125	10.385	3.831	40.475
J01DC	2 ^{de} generatie ⁴	581	1.970	7.606	4.650	5.310	20.117
J01E	Sulfonamiden ⁵	980	4.422	18.058	8.054	2.539	34.053
J01FA	Macroliden ⁶	4.781	16.543	79.531	43.472	30.988	175.315
J01FA10	azithromycine	2.522	9.033	43.661	24.248	19.949	99.413
J01FF	Lincosamiden	21	164	1.249	1.482	2.736	5.652
J01MA	Fluoroquinolonen ⁷	33	142	589	932	3.620	5.316
J01XE	Nitrofuranen ⁸	114	329	1.626	2.950	2.326	7.345
S01	Oftalmologische antibiotica						
S01AA01	chloramfenicol	349	1.005	1.840	487	267	3.948
S01AA02	chloortetracycline	679	1.488	3.060	927	484	6.638
S01AA12	tobramycine	5.954	12.783	19.447	4.194	2.236	44.614
S01AA13	fusidinezuur	8	2	4	1	0	15
S01AE01	ofloxacin	1.466	3.621	7.191	2.081	1.051	15.410
S03AA30	bacitracine + neomycine ⁹	21.726	43.713	96.024	14.636	2.924	179.023

In relatieve aantallen uitgedrukt, hebben 24 % van alle Belgische kinderen amoxicilline ingenomen in het jaar 2014, 12 % amoxicilline + clavulaanzuur, 5 % azithromycine en 9 % druppels van bacitracine+neomycine. Voor de andere antibiotische moleculen is dit 1 % der kinderen of minder.

8.3. Evolutie over de voorbije jaren

Aantallen patiënten

In de loop van de voorbije jaren 2012 - 2014 is het aantal Belgische kinderen behandeld met antibiotica gedaald.

² amoxicilline met clavulaanzuur

³ 1^{ste} generatie cefalosporines: grotendeels DURACEF en generieken van cefadroxil

⁴ 2^{de} generatie cefalosporines: grotendeels ZINNAT en generieken van cefuroxime

⁵ Deze groep omvat eveneens trimethoprim

⁶ Macroliden: grotendeels ZITROMAX en generieken van azithromycine (zie aparte lijn) en BICLAR en generieken van clarithromycine

⁷ Fluoroquinolonen: grotendeels CIPROXINE en generieken van ciprofloxacin en generieken van norfloxacin

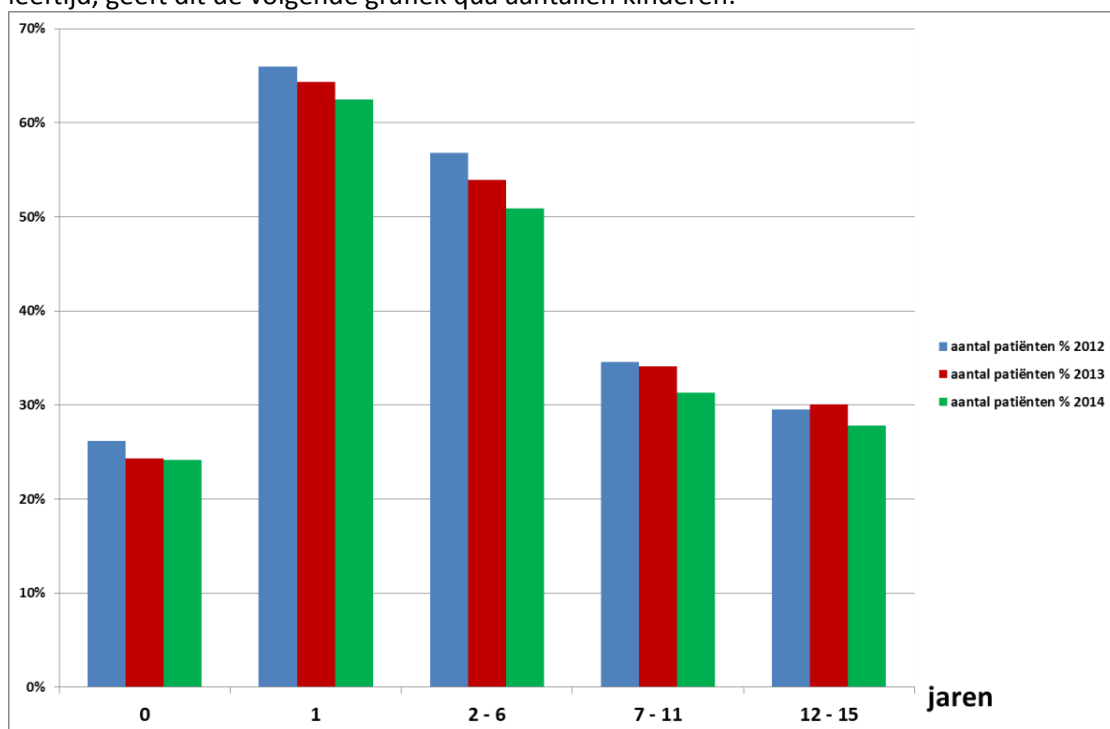
⁸ Nitrofuranen: grotendeels FURADANTINE nitrofurantoïne

⁹ De associatie van bacitracine+neomycine is internationaal geklasseerd als oftalmologisch preparaat maar is ook geregistreerd voor nasaal, auriculair en cutaan gebruik.

Tabel 4. Aantallen kinderen (0-15 jaar) met antibiotica, absolute aantallen (N)

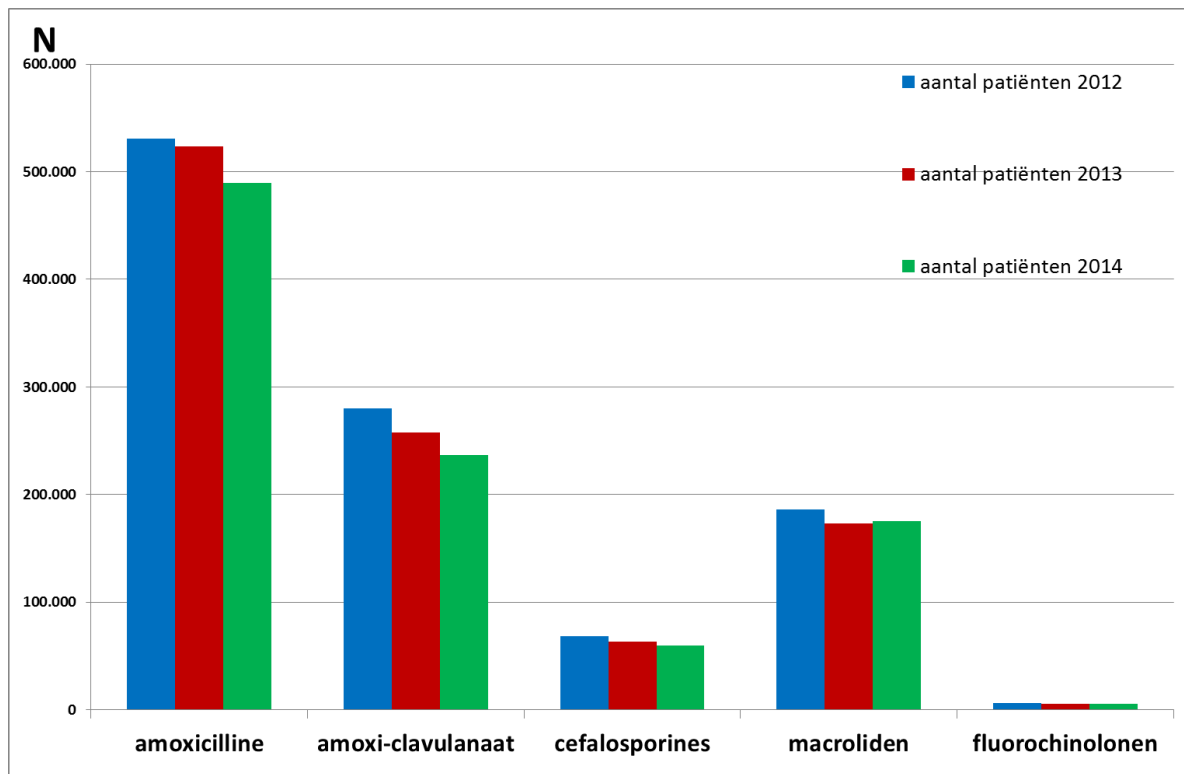
ATC code	Type antibioticum	2012	2013	2014
J01	Systemische antibiotica	828.305	809.919	765.231
J01C	Penicillines	692.726	676.425	629.167
J01CA04	amoxicilline	530.730	523.425	489.394
J01CE02	penicilline V	1.162	721	1.128
J01CR02	amoxycilline+clavulaanzuur	280.262	257.826	236.779
J01DB	Cefalosporines 1 ^{ste} generatie	47.392	43.277	40.475
J01DC	Cefalosporines 2 ^{de} generatie	22.538	21.274	20.117
J01E	Sulfonamiden	40.571	37.956	34.053
J01FA	Macroliden	185.815	172.970	175.315
J01FF	Lincosamiden	5.529	5.212	5.652
J01MA	Fluorochinolonen	6.174	5.712	5.316
J01XE	Nitrofuranen	8.484	8.259	7.345
S01	Oftalmologische antibiotica	245.492	184.829	223.287
S01AA01	chloramfenicol	4.450	4.820	3.948
S01AA02	chloortetracycline	7.765	5.986	6.638
S01AA12	tobramycine	49.774	49.724	44.614
S01AA13	fusidinezuur	20	13	15
S01AE01	ofloxacin	18.638	17.839	15.410
S03AA30	bacitracine + neomycine	196.373	128.906	179.023
J01 + S01	Alle klassen samen	891.716	861.031	828.813

De leeftijdsgroep die het meeste bijdraagt tot de daling van het globale verbruik zijn de 2- tot 6-jarigen (data niet gegeven). In percent uitgedrukt t.o.v. het totaal aantal Belgische kinderen van die leeftijd, geeft dit de volgende grafiek qua aantallen kinderen:



100 % = alle Belgische kinderen van die leeftijdsgroep

De groepen antibiotica die een daling kenden in de periode 2012 - 2014, zijn voornamelijk de amoxicillines, amoxycilline+clavulaanzuur en de cefalosporines. De andere groepen van antibiotica kenden hetzij een stabiel gebruik hetzij een lichte daling. In volgende grafiek worden de absolute aantallen weergegeven om goed de daling in het gebruik weer te geven voor verschillende antibiotica-klassen.



Aantallen verpakkingen

De data met de aantallen verpakkingen geven, niet zonder verrassing, dezelfde tendens aan zoals bij de aantallen patiënten. Het gaat om een globale daling in verbruik, tezamen met een verminderd gebruik van verschillende klassen van frequent gebruikte antibiotica alsook een stabiel gebruik bij de overige klassen.

Table 5. Aantallen verpakkingen antibiotica (n) voor kinderen van 0-15 jaar

ATC code	Type antibioticum	2012	2013	2014
J01	Systemische antibiotica	1.902.674	1.797.997	1.665.980
J01C	Penicillines	1.385.119	1.314.058	1.195.280
J01CA04	amoxicilline	898.670	873.030	803.878
J01CE02	penicilline V	2.988	2.857	2.730
J01CR02	amoxycilline+clavulaanzuur	450.622	406.700	370.636
J01DB	Cefalosporines 1 ^{ste} generatie	60.960	55.529	52.002
J01DC	Cefalosporines 2 ^{de} generatie	35.978	32.087	29.684
J01E	Sulfonamiden&trimethoprim	55.322	51.633	47.759
J01FA	Macroliden	128.117	112.070	110.442
J01FF	Lincosamiden	7.977	7.351	8.291
J01MA	Fluoroquinolonen	8.505	8.310	7.440
J01XE	Nitrofuranen	13.055	12.415	10.558
S01	Oftalmologische antibiotica	412.039	278.365	369.632
S01AA01	chloramfenicol	4.744	5.190	4.223
S01AA02	chloortetracycline	8.121	6.289	7.069
S01AA12	tobramycine	60.244	59.926	53.543
S01AA13	fusidinezuur	20	13	15
S01AE01	ofloxacin	23.062	21.818	18.917
S03AA30	bacitracine + neomycine	315.835	185.110	285.848
J01 + S01	Alle klassen samen	2.314.713	2.076.362	2.035.612



Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 2 juni 2016 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij keelpijn bij het kind in de ambulante zorg

1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010)

1.1.1.1.1. Definitie

Drie van de vijf richtlijnen definiëren de term “keelpijn”. Het omvat acute faryngitis in alle richtlijnen, en acute tonsillitis in twee. De IDSA strep throat 2012-richtlijn beperkt zich tot microbiologisch bevestigde groep A-streptokokkenfaryngitis.

1.1.1.1.2. Indicaties voor een behandeling met antibiotica

Vier van de vijf richtlijnen vermelden expliciet dat antibiotica over het algemeen niet geïndiceerd zijn (sterke aanbeveling en hoog niveau van evidentie, waar deze is vermeld).

Ernstig zieke patiënten, of patiënten met een hoog risico op complicaties door comorbiditeit, kunnen in aanmerking komen voor behandeling met antibiotica.

Voor NICE respiratory tract 2008 kan de aanwezigheid van exsudaat een factor zijn om te kiezen voor antibiotica, terwijl voor SIGN sore throat 2010 suppuratieve complicaties geen specifieke indicatie zijn.

De richtlijn SIGN sore throat 2010 vermeldt het gebruik van antibiotica om een epidemie van GABHS te voorkomen in een gesloten gemeenschap, maar niet in de algemene bevolking. BAPCOC 2012 vermeldt ook dat antibiotica kunnen geïndiceerd zijn voor een streptokokkenepidemie in een gesloten gemeenschap.



1.1.1.2. Wat zeggen de studies?

1.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling

Antibiotics versus placebo in sore throat in children
Bibliography: Cochrane Spinks 2013

Antibiotics versus placebo in sore throat in children and adults
Bibliography: Cochrane Spinks 2013

Antibiotics versus placebo in sore throat in children and adults SUBGROUP ANALYSES: GABHS +; GABHS -; untested
Bibliography: Cochrane Spinks 2013

Antibiotics versus placebo in sore throat in children and adults SUBGROUP ANALYSES: pre-1975; post-1975
Bibliography: Cochrane Spinks 2013

In deze Cochrane systematische review en meta-analyse, werden RCT's en quasi-RCT's geïncludeerd die antibiotica vergeleken met placebo bij patiënten die zich in de eerste lijn presenteerden met symptomen van keelpijn.

Deze review includeerde studies bij patiënten met keelpijn door verschillende oorzaken. Sommige trials includeerden enkel patiënten met groep A bèta-hemolytische streptokokkenfaryngitis (ofwel klinisch vermoed ofwel microbiologisch bevestigd), sommige studies excludeerden GABHS-positieve patiënten, en andere rekruteerden patiënten met keelpijn ongeacht de oorzaak. Subgroepanalyses werden uitgevoerd bij patiënten die positief testten voor GABHS, bij patiënten die hiervoor negatief testten, en bij patiënten die niet getest werden op GABHS. De werkzaamheid van antibiotica lijkt hoger bij personen die positief testten voor GABHS.

De systematische review includeerde patiënten van alle leeftijden, zowel volwassenen als kinderen. Een subanalyse werd gemaakt, met enkel RCT's bij kinderen jonger dan 13 jaar. Aangezien deze subanalyse slechts voor één eindpunt werd uitgevoerd (symptoom van koorts op dag 3), heeft de bibliografiegroep gekozen ook de eindpunten gebaseerd op de resultaten van een gemengde kind-volwassen populatie te rapporteren.

Het antibioticum dat door de studies het meest werd gebruikt was oraal penicilline, maar amoxicilline en sulfonamiden werden ook gegeven.

De auteurs van de Cochrane-review onderstrepen het belang van relatief versus absoluut voordeel op complicaties, om de gegevens te kunnen interpreteren. De meeste studies werden in de jaren 50 uitgevoerd, wanneer incidentie van complicaties veel hoger was. Dit betekende dat de NNT om een complicatie te voorkomen relatief laag was (de auteurs schatten een NNT van 50 in om één geval van acute otitis media te voorkomen vóór 1975). De incidentie van complicaties verminderde na 1975, en het toepassen van hetzelfde relatieve risico op deze cijfers verhoogt de NNT (met hetzelfde voorbeeld berekenden de auteurs een NNT van 200 om één geval van otitis media te voorkomen). In de studies na 1975 werd geen enkel geval van acuut reuma gerapporteerd. Zeker in landen met een hoog inkomen, zullen klinici de absolute incidentie van complicaties in acht moeten nemen, om te beslissen of het zinvol is om keelpijn met antibiotica te behandelen.

Er werden subgroepanalyses uitgevoerd bij studies vóór en na 1975.



Dit overzichtartikel kon de ongewenste effecten van antibioticagebruik niet rapporteren, omwille van de inconsistente manier waarop de studies deze hebben opgetekend.

Bij kinderen met keelpijn, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo, **niet** in een statistisch significant verschil van het symptoom van koorts op dag 3.

(GRADE B)

Bij kinderen en volwassenen met keelpijn, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo:

- in een statistisch significante **afname** van keelpijn op dag 3, keelpijn na één week, hoofdpijn op dag 3, incidentie van acute reumatische koorts, otitis media en peritonsillair abces.

De bibliografiegroep heeft geen informatie over een exclusief pediatrie populatie. *(GRADE B (wanneer toegepast op een pediatrie populatie))*

- **niet** in een statistisch significant verschil van koorts op dag 3.

De bibliografiegroep heeft geen informatie over een exclusief pediatrie populatie. *(GRADE B (wanneer toegepast op een pediatrie populatie))*

- Er zijn **onvoldoende gegevens** om te bepalen of een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo, bij kinderen en volwassenen met acute keelpijn zal resulteren in een statistisch significant verschil van koorts na één week. *(GRADE: insufficient data)*

- **niet** in een statistisch significant verschil van incidentie van sinusitis binnen 14 dagen.

De bibliografiegroep heeft geen informatie over een exclusief pediatrie populatie. *(GRADE C (wanneer toegepast op een pediatrie populatie))*

- **niet** in een statistisch significant verschil van acute glomerulonefritis binnen 1 maand.

De bibliografiegroep heeft geen informatie over een exclusief pediatrie populatie. *(GRADE C (VERY LOW) (wanneer toegepast op een pediatrie populatie))*

Bij kinderen en volwassenen met keelpijn die positief testten op GABHS, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo:

- in een statistisch significante **afname** van symptomen van keelpijn op dag 3.

De bibliografiegroep heeft geen informatie over een exclusief pediatrie populatie. *(GRADE C (wanneer toegepast op een pediatrie populatie))*

- in een statistisch significante **afname** van symptomen van keelpijn na één week.

De bibliografiegroep heeft geen informatie over een exclusief pediatrie populatie. *(GRADE B (wanneer toegepast op een pediatrie populatie))*

Bij kinderen en volwassenen met keelpijn die negatief testten op GABHS, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo:

- in een statistisch significante **afname** van symptomen van keelpijn op dag 3.

De bibliografiegroep heeft geen informatie over een exclusief pediatrie populatie. *(GRADE B (wanneer toegepast op een pediatrie populatie))*

- **niet** in een statistisch significant verschil van symptomen van keelpijn na één week.

De bibliografiegroep heeft geen informatie over een exclusief pediatrie populatie. *(GRADE B (wanneer toegepast op een pediatrie populatie))*

Bij kinderen en volwassenen met keelpijn die niet zijn getest op GABHS, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo:

- **niet** in een statistisch significant verschil van symptomen van keelpijn op dag 3.

De bibliografiegroep heeft geen informatie over een exclusief pediatrie populatie. *(GRADE B (wanneer toegepast op een pediatrie populatie))*

- **niet** in een statistisch significant verschil van symptomen van keelpijn na één week.

De bibliografiegroep heeft geen informatie over een exclusief pediatrie populatie. *(GRADE C (VERY LOW) (wanneer toegepast op een pediatrie populatie))*



Bij kinderen en volwassenen met keelpijn in studies vóór 1975, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo, in een statistisch significante **afname** van acuut reuma binnen 2 maanden en incidentie van otitis media binnen 14 dagen.

De bibliografiegroep heeft geen informatie over een exclusief pediatrische populatie.

(GRADE B (wanneer toegepast op een pediatrische populatie))

Bij kinderen en volwassenen met keelpijn in studies na 1975, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo, **niet** in een statistisch significant verschil van otitis media binnen 14 dagen.

De bibliografiegroep heeft geen informatie over een exclusief pediatrische populatie.

(GRADE C (wanneer toegepast op een pediatrische populatie))

Bij kinderen en volwassenen met keelpijn in studies na 1975, zijn er **onvoldoende gegevens** om te bepalen of een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo, zou resulteren in een statistisch significant verschil van reumatische koorts binnen 2 maanden.

De bibliografiegroep heeft geen informatie over een exclusief pediatrische populatie. (GRADE: Insufficient data)

1.1.2. Vraag B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

1.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010)

Als antibiotica moeten worden voorgeschreven, raden alle richtlijnen behalve NICE respiratory tract 2008 (die geen keuze maakt) een penicilline-antibioticum aan; deze aanbevelingen zijn sterk, met een hoog niveau van evidentie in de meeste gevallen. Twee van de vier richtlijnen vermelden expliciet fenoxymethylpenicilline als eerste keuze.

Voor niet-IgE-gemedieerde allergieën raden twee richtlijnen een eerste generatie-cefalosporine aan. Voor IgE-gemedieerde allergieën raden twee richtlijnen clarithromycine en drie azithromycine aan als een alternatieve keuze. Deze aanbevelingen zijn zwak, de niveaus van evidentie zijn matig.

Eén richtlijn maakt een verschil tussen antibiotica voor faryngotonsillitis en voor een vermoeden van peritonsillaire infiltratie, waarbij amoxicilline + clavulaanzuur wordt aangeraden in het laatste geval.

1.1.2.2. Wat zeggen de studies?

1.1.2.2.1. Antibioticum A versus antibioticum B voor groep A streptokokkenfaryngitis

1.1.2.2.1.1. Cefalosporine versus penicilline bij bevestigde GABHS-infectie

Cephalosporin versus penicillin for group A streptococcal pharyngitis
--

Bibliography: Cochrane Van Driel 2013

Deze Cochrane-review vergeleek cefalosporines met penicilline gedurende 10 dagen, als behandeling van bevestigde GABHS-infectie van de keel (bevestigd door keelkweek en/of sneltest). Enkel dubbelblinde RCT's werden geïnccludeerd. De geïnccludeerde deelnemers in deze review waren zowel volwassenen als kinderen. De bibliografiegroep zal enkel de eindpunten rapporteren waarvoor informatie beschikbaar is in een (voornamelijk) pediatrische populatie.



De cefalosporines die in de studies werden gebruikt waren van de eerste generatie (cefalexine, cefadroxil) en tweede generatie (cefaclor).

De dosis van de antibiotica verschilde tussen studies.

De Cochrane auteurs includeerden enkel dubbelblinde RCT's in een poging om een hogere kwaliteit van evidentie te bereiken. De kwaliteit van de geïnccludeerde studies was echter nog steeds enigszins teleurstellend, vooral omdat ontbrekende resultaatsgegevens onvoldoende werden toegelicht en omwille van het selectief rapporteren van eindpunten.

Bij kinderen met groep A streptokokkenfaryngitis, resulteerde een behandeling met cefalosporines gedurende 10 dagen, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen:

- **niet** in een statistisch significant verschil van resolutie van symptomen na de behandeling. (*GRADE C (VERY LOW)*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van resolutie van symptomen binnen de 24 uur. (*GRADE B*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van herval. (*GRADE C*)

Spijtig genoeg rapporteerde geen van de geïnccludeerde studies complicaties of ongewenste effecten. Door het ontbreken van deze informatie is het vermogen van de bibliografiegroep beperkt om een behoorlijke risico/baten-beoordeling te maken voor cefalosporines vergeleken met penicilline voor de behandeling van groep-A streptokokkenfaryngitis. (*GRADE: not applicable*)

1.1.2.2.1.2. Azithromycine versus penicilline bij bevestigde GABHS-infectie

Azithromycin vs penicillin in confirmed GABHS infection
--

Bibliography: Cochrane Van Driel 2013

Deze Cochrane-review vergeleek behandeling met azithromycine met penicilline als behandeling van bevestigde GABHS-infectie van de keel (bevestigd door keelkweek en/of sneltest). Enkel dubbelblinde RCT's werden geïnccludeerd. De geïnccludeerde deelnemers in deze review waren zowel volwassenen als kinderen. De bibliografiegroep zal enkel de eindpunten rapporteren waarvoor informatie beschikbaar is in een pediatrische populatie.

De dosis azithromycine van 20 mg/kg/dag is hoger dan gewoonlijk aangeraden in België.

Bij kinderen met groep A streptokokkenfaryngitis, resulteerde een behandeling met azithromycine, vergeleken met penicilline:

- **niet** in een statistisch significant verschil van resolutie van symptomen 5 tot 10 dagen na behandeling of van incidentie van herval. (*GRADE B*)
- in een statistisch significante **toename** van ongewenste effecten (niet gespecificeerd). (*GRADE B*)

1.1.2.2.2. Antibioticum A korte duur versus antibioticum B langere duur

1.1.2.2.2.1. Azithromycine 10 mg/kg (3 dagen) versus penicilline (10 dagen)

Azithromycin 10 mg/kg short duration (3 days) vs penicillin standard duration (10 days) in GABHS

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012

In deze Cochrane systematische review en meta-analyse, werden RCT's geïnccludeerd die een kortdurende behandeling met orale antibiotica (2-6 dagen) vergeleken met een standaardbehandeling van 10 dagen orale penicilline bij kinderen met (microbiologisch) bevestigde



GABHS-faryngitis. Deze subanalyse onderzoekt het effect van azithromycine 10 mg/kg gedurende 3 dagen versus een standaardbehandeling met 10 dagen penicilline.

In tegenstelling tot Cochrane Van Driel (Van Driel 2013), die ook het behandelingseffect van azithromycine vergeleek met penicilline, includeerde deze systematische review zowel niet-geblindeerde als geblindeerde studies.

De meeste studies includeerde kinderen van 2 tot 12-13 jaar; één studie includeerde kinderen ouder dan 6 maand.

De meeste studies werden onvoldoende geblindeerd, en geen enkele werd geanalyseerd volgens *intention-to-treat*.

Bij kinderen met bevestigde GABHS-faryngitis, resulteerde een behandeling met azithromycine 10 mg/kg gedurende 3 dagen, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen:

- **niet** in een statistisch significant verschil van vroeg klinisch falen van de behandeling, of in laat klinisch herval. (*GRADE B*)
- in een statistisch significante **toename** van ongewenste effecten. (*GRADE B*)

1.1.2.2.2. Azithromycine 20 mg/kg (3 dagen) versus penicilline (10 dagen)

Azithromycin 20 mg/kg short duration (3 days) vs penicillin standard duration (10 days) in GABHS

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012

In deze Cochrane systematische review en meta-analyse, werden RCT's geïnccludeerd die een kortdurende behandeling met orale antibiotica (2-6 dagen) vergeleken met een standaardbehandeling van 10 dagen orale penicilline bij kinderen met (microbiologisch) bevestigde GABHS-faryngitis. Deze subanalyse onderzoekt het effect van azithromycine 20 mg/kg gedurende 3 dagen versus een standaardbehandeling met 10 dagen penicilline.

In tegenstelling tot Cochrane Van Driel (Van Driel 2013), die ook het behandelingseffect van azithromycine vergeleek met penicilline, includeerde deze systematische review zowel niet-geblindeerde als geblindeerde studies.

De studies includeerde kinderen van 2 tot 12-13 jaar.

Een dosis van 20 mg/kg/dag is een hogere dosis dan gewoonlijk wordt aangeraden in België.

Eén studie was niet geblindeerd en geen enkele werd volgens *intention-to-treat* geanalyseerd.

Bij kinderen met bevestigde GABHS-faryngitis, resulteerde een behandeling met azithromycine 20 mg/kg gedurende 3 dagen, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen:

- in een statistisch significante **afname** van vroeg klinisch falen van de behandeling. (*GRADE C (VERY LOW)*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van laat klinisch herval. (*GRADE C (VERY LOW)*)
- in een statistisch significante **toename** van ongewenste effecten. (*GRADE C*)

1.1.2.2.3. Clarithromycine (verschillende doses) korte duur (5 dagen) versus penicilline standaardduur (10 dagen)

Clarithromycin (different doses) short duration (5 days) vs penicillin standard duration (10 days) in GABHS
--

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012



In deze Cochrane systematische review en meta-analyse, werden RCT's geïncludeerd die een kortdurende behandeling met orale antibiotica (2-6 dagen) vergeleken met een standaardbehandeling van 10 dagen orale penicilline bij kinderen met (microbiologisch) bevestigde GABHS-faryngitis. Deze subanalyse onderzocht het effect van clarithromycine gedurende 5 dagen versus een standaardbehandeling met 10 dagen penicilline.

In één studie was de dosis clarithromycine 30 mg/kg/dag, terwijl deze in de andere twee studies 15 mg/kg/dag was. De studies includeerden kinderen met de leeftijd van 6 maand tot 17 jaar.

Geen van de studies was geblindeerd, en geen enkele werd volgens *intention-to-treat* geanalyseerd.

Bij kinderen met bevestigde GABHS-faryngitis, resulteerde een behandeling met clarithromycine gedurende 5 dagen, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen:

- **niet** in een statistisch significant verschil van vroeg klinisch falen van de behandeling, of van laat klinisch herval. (*GRADE B*)
- in een statistisch significante **toename** van ongewenste effecten. (*GRADE C*)

1.1.2.2.2.4. Cefuroxim 20 - 40 mg/kg/dag korte duur (4 - 5 dagen) versus penicilline standaardduur (10 dagen)

Cefuroxime 20 - 40 mg/kg/d short duration (4 - 5 days) vs penicillin standard duration (10 days) in GABHS
--

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012

In deze Cochrane systematische review en meta-analyse, werden RCT's geïncludeerd die een kortdurende behandeling met orale antibiotica (2-6 dagen) vergeleken met een standaardbehandeling van 10 dagen orale penicilline bij kinderen met (microbiologisch) bevestigde GABHS-faryngitis. Deze subanalyse onderzocht het effect van cefuroxim gedurende 4-5 dagen versus een standaardbehandeling met 10 dagen penicilline.

In één studie was de dosis cefuroxim 20 mg/kg/dag, terwijl het in de andere studie 40 mg/kg/dag was. De studies includeerden kinderen van 1 tot 17 jaar oud.

Geen van de studies was geblindeerd, geen enkele werd geanalyseerd volgens *intention-to-treat*.

Bij kinderen met bevestigde GABHS-faryngitis, resulteerde een behandeling met cefuroxim gedurende 4-5 dagen, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen:

- in een statistisch significante **afname** van vroeg klinisch falen van de behandeling. (*GRADE B*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van laat klinisch herval. (*GRADE C*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van ongewenste effecten. (*GRADE B*)

1.1.2.2.2.5. Erythromycine 40 mg/kg (5 dagen) versus penicilline V standaardduur (10 dagen)

Erythromycin 40 mg/kg (5 days) vs penicillin V standard duration (10 days)

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012

In deze Cochrane systematische review en meta-analyse, werden RCT's geïncludeerd die een kortdurende behandeling met orale antibiotica (2-6 dagen) vergeleken met een standaardbehandeling van 10 dagen orale penicilline bij kinderen met (microbiologisch) bevestigde GABHS-faryngitis. In één studie werd een behandeling met erythromycine gedurende 5 dagen vergeleken met 10 dagen penicilline.

Deze studie includeerde kinderen van 1 tot 17 jaar.



Aangezien er maar één RCT is met methodologische gebreken (geen blinding) die deze vergelijking onderzocht, is het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten beperkt.

Bij kinderen met bevestigde GABHS-faryngitis, resulteerde een behandeling met erythromycine gedurende 5 dagen, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen:

- **niet** in een statistisch significant verschil van laat klinisch herval. (*GRADE B*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van vroeg klinisch falen van de behandeling, noch van ongewenste effecten. (*GRADE C*)

1.1.2.2.2.6. Amoxicilline 50 mg/kg/dag korte duur (6 dagen) versus penicilline standaardduur (10 dagen)

Amoxicillin 50 mg/kg/d short duration (6 days) vs penicillin standard duration (10 days) in GABHS
--

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012

In deze Cochrane systematische review en meta-analyse, werden RCT's geïncludeerd die een kortdurende behandeling met orale antibiotica (2-6 dagen) vergeleken met een standaardbehandeling van 10 dagen orale penicilline bij kinderen met (microbiologisch) bevestigde GABHS-faryngitis. In één studie werd een behandeling met amoxicilline gedurende 6 dagen vergeleken met 10 dagen penicilline.

Deze studie includeerde kinderen van 3 tot 15 jaar.

Aangezien er maar één RCT is met ernstige methodologische problemen (geen blinding, geen *intention-to-treat* analyse, ontbrekende resultaatsgegevens) die deze vergelijking onderzocht, is het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten zeer beperkt.

Bij kinderen met bevestigde GABHS-faryngitis, resulteerde een behandeling met amoxicilline gedurende 6 dagen, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen:

- **niet** in een statistisch significant verschil van ongewenste effecten. (*GRADE B*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van vroeg klinisch falen van de behandeling of laat klinisch herval. (*GRADE C*)

1.1.2.2.2.7. Amoxicilline/clavulaanzuur korte duur (5 dagen) versus penicilline standaardduur (10 dagen)

Amoxicilline/clavulanate short duration (5days) vs penicillin standard duration (10 days)
--

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012

In deze Cochrane systematische review en meta-analyse, werden RCT's geïncludeerd die een kortdurende behandeling met orale antibiotica (2-6 dagen) vergeleken met een standaardbehandeling van 10 dagen orale penicilline bij kinderen met (microbiologisch) bevestigde GABHS-faryngitis. In één studie werd een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 5 dagen vergeleken met 10 dagen penicilline.

Deze studie includeerde kinderen van 1 tot 17 jaar oud.

Aangezien er maar één RCT is met ernstige methodologische problemen (geen blinding, onduidelijke *allocation concealment* en randomisatie) die deze vergelijking onderzocht, is het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten zeer beperkt.

Bij kinderen met bevestigde GABHS-faryngitis, resulteerde een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 5 dagen, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen:



- **niet** in een statistisch significant verschil van vroeg klinisch falen van de behandeling of van laat klinisch herstel. (*GRADE C*)
- in een statistisch significante **toename** van ongewenste effecten. (*GRADE B*)

1.1.2.2.8. Kortdurende behandeling met nieuwere generatie-AB versus penicilline 10 dagen

Short-term late-generation antibiotics vs 10 days penicillin in GABHS

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012

In deze Cochrane systematische review en meta-analyse, werden RCT's geïnccludeerd die een kortdurende behandeling met orale antibiotica (2-6 dagen) vergeleken met een standaardbehandeling van 10 dagen orale penicilline bij kinderen met (microbiologisch) bevestigde GABHS-faryngitis. Voor deze subanalyse werden alle studies geïnccludeerd die een kortdurende behandeling met nieuwere-generatie antibiotica vergeleken met een behandeling van 10 dagen met penicilline, en die therapie-ontrouw of aantal complicaties rapporteerden.

Deze nieuwere-generatie antibiotica met korte behandelingsduur waren amoxicilline, amoxicilline + clavulaanzuur, azithromycine, erythromycine, clarithromycine, ceftibuten, cefuroxim axetil en loracarbef.

Bij kinderen met bevestigde GABHS faryngitis, resulteerde een kortdurende behandeling met nieuwere-generatie antibiotica, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen:

- in een statistisch significante **afname** van therapie-ontrouw. (*GRADE B*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van complicaties. (*GRADE C*)

1.1.2.2.9. Amoxicilline/clavulaanzuur 3 dagen versus amoxicilline 10 dagen bij kinderen met bevestigde GABHS- faryngolaryngitis of tonsillitis

Amoxicillin/clavulanate 96.4mg/kg/day in 2 divided doses for 3 days versus amoxicillin 30 mg/kg/day in 3 divided doses for 10 days in children with GABHS pharyngolaryngitis or tonsillitis

Bibliography: Kuroki 2013(31)

In deze RCT werden 119 Japanse kinderen jonger dan 15 jaar (gemiddelde leeftijd 5,6 jaar) met een klinisch milde GABHS-faryngolaryngitis of –tonsillitis gerandomiseerd naar ofwel een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 3 dagen (96,4 mg/kg/dag in 2 doses) of een behandeling met amoxicilline gedurende 10 dagen (30 mg/kg/dag in 3 doses).

De dosis amoxicilline die in de behandeling van 10 dagen werd gebruikt, is veel lager dan deze die gewoonlijk in België wordt aangeraden. Een dosisinterval van amoxicilline + clavulaanzuur van 2x/dag wordt meestal ook niet aangeraden in België.

Deze studie was niet geblindeerd en de methoden werden onduidelijk gerapporteerd.

Bij kinderen met bevestigde GABHS-faryngolaryngitis of –tonsillitis, resulteerde een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 3 dagen, vergeleken met amoxicilline gedurende 10 dagen:

- **niet** in een statistisch significant verschil van klinische effectiviteit. (*GRADE C (VERY LOW)*)
- in een statistisch significante **toename** van diarree. (*GRADE C*)
- Bij kinderen met bevestigde GABHS-faryngolaryngitis of –tonsillitis, zijn er **onvoldoende gegevens** beschikbaar om te besluiten of een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 3 dagen, vergeleken met amoxicilline gedurende 10 dagen, al dan niet in een statistisch significant verschil van urinaire ongewenste effecten resulteert. (*GRADE: insufficient data*)



- **niet** in een statistisch significant verschil van andere ongewenste effecten. (*GRADE C (VERY LOW)*)

1.1.2.2.3. Antibioticum A korte duur versus antibioticum A langere duur

- 1.1.2.2.3.1. Kortdurende (5-7 dagen) versus langer durende (10 dagen) behandeling met hetzelfde antibioticum voor GABHS-tonsillofaryngitis

Shorter duration versus longer duration of the same antibiotic for GABHS tonsillopharyngitis

Bibliography: SR Falagas 2008

Deze systematische review en meta-analyse includeerde RCT's die een verschillende behandelingsduur van hetzelfde antibioticum in dezelfde dosis vergeleek, bij patiënten van alle leeftijden met GABHS-tonsillofaryngitis. Een korte kuur werd gedefinieerd als minder dan 7 dagen, terwijl een lange kuur minstens 2 dagen langer was dan de korte kuur.

Alhoewel de systematische review personen van alle leeftijden includeerde, werden de meeste studies uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Slechts één studie werd enkel bij volwassenen uitgevoerd, maar deze studie werd niet geïnccludeerd in de meta-analyse.

Het type antibioticum verschilde tussen studies, en betrof penicilline V, cefaclor, cefuroxime, clindamycine, cefpodoxime en cefetamet. Cefpodoxime en cefetamet zijn niet in België beschikbaar.

De auteurs van de review merkten op dat de evaluatie van het eindpunt "klinisch succes" mogelijk op een vroeger moment geëvalueerd werden in de onderzoeksarm met de korte kuur, vergeleken met de arm met de lange kuur. Dit zou een potentiële *confounder* kunnen zijn in het voordeel van de langere kuur, waarbij de patiënten meer tijd zouden hebben gehad om te genezen.

Er werden geen gevallen van acuut reuma gerapporteerd in de studies die in deze meta-analyse werden geïnccludeerd.

Bij kinderen en volwassenen met GABHS-tonsillofaryngitis, resulteerde een kortdurende behandeling met een antibioticum, vergeleken met een langere behandeling:

- in een statistisch significante **afname** van klinisch succes.

De bibliografiegroep heeft geen informatie voor een exclusief pediatrie populatie.

(*GRADE C (wanneer toegepast op een pediatrie populatie)*)

- in een statistisch significante **afname** van microbiologische eradicatie.

De bibliografiegroep heeft geen informatie voor een exclusief pediatrie populatie.

(*GRADE C (wanneer toegepast op een pediatrie populatie)*)

- **niet** in een statistisch significant verschil van ongewenste effecten.

De bibliografiegroep heeft geen informatie voor een exclusief pediatrie populatie.

(*GRADE B (wanneer toegepast op een pediatrie populatie)*)

1.1.2.2.4. Uitgesteld versus onmiddellijk AB voor acute keelpijn

Delayed antibiotics versus immediate antibiotics for acute sore throat

Bibliography: Spurling 2013

In deze meta-analyse werd een behandeling van acute keelpijn bij kinderen met uitgestelde antibiotica vergeleken met onmiddellijk antibiotica.

In één studie werden enkel kinderen met een positieve kweek voor GABHS geïnccludeerd, in de andere studie werden kinderen met een vermoedelijke GABHS geïnccludeerd.



Het antibioticum dat in de studies werd gebruikt was penicilline. In de onmiddellijke antibioticagroep werd dit gegeven gedurende 10 dagen, terwijl in de uitgestelde groep de kinderen twee dagen placebo kregen, gevolgd door 8 dagen behandeling met penicilline.

Bij kinderen met acute keelpijn, resulteerde een behandeling met uitgesteld penicilline, vergeleken met onmiddellijk penicilline:

- in een statistisch significante **toename** van pijn op dag 3, malaise op dag 3 en ernst van de koorts op dag 3. (*GRADE C*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van ernst van de pijn op dag 3, ernst van de malaise, en ernst van de koorts op dag 1. (*GRADE C*)

1.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling, ...)?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

1.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

1.1.4.1. **Wat zeggen de richtlijnen?** (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010)

Slechts twee richtlijnen vermelden wanneer een patiënt door te verwijzen, een internist te consulteren of verder onderzoek uit te voeren: bij (een vermoeden van) een verergerende comorbiditeit, een vermoeden van een ernstige ziekte of mogelijke complicatie, in het geval van een patiënt die erg ziek of zeer onwel is, en in het geval van frequente tonsillitiden (4 tot 6 keer per jaar). De richtlijn NHG sore throat 2015 biedt een keuzehulp aan voor de arts in het gesprek met ouders over tonsillectomie bij hun kind.

1.1.4.2. **Wat zeggen de studies?**

Geen informatie.

1.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

1.1.5.1. **Wat zeggen de richtlijnen?** (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010)

Enkel de richtlijn SIGN sore throat 2010 vermeldde het profylactisch gebruik van antibiotica bij recurrenente keelpijn. Dit werd niet aanbevolen.

1.1.5.2. **Wat zeggen de studies?**

Antibiotics versus placebo for the prevention of recurrent sore throat

Cochrane Ng 2015



Deze systematische review zocht naar RCT's waar antibiotica werden vergeleken met placebo voor de preventie van recurrenente keelpijn bij volwassenen en kinderen.

Er werden geen RCT's gevonden die voldeden aan hun inclusiecriteria.

1.1.6. Niet-antibiotische behandeling (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010)

Drie van de vijf richtlijnen geven informatie over behandeling buiten antibiotica. Deze drie richtlijnen vermelden pijnstilling en het gebruik van analgetische/antipyretische medicatie.

Paracetamol en ibuprofen worden vermeld als opties door IDSA strep throat 2012 en SIGN sore throat 2010, maar SIGN sore throat 2010 beveelt geen routinematig gebruik van ibuprofen aan. Acetylsalicylzuur en corticosteroïden worden ontraden door IDSA sore throat 2012; Echinacea purpura wordt ontraden door SIGN sore throat 2010.

1.2. Wat zegt de deskundige? (Dhooge en Van Hoecke 2016)

1.2.1. Algemene opmerkingen bij de vraagstelling en literatuurstudie

Een interessante richtlijn die niet opgenomen is in de huidige bibliografie is de 'Richtlijn ziekten van adenoïd en tonsillen in de tweede lijn' 2007 (ZATT richtlijn 2007) van de Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied.

Zoals ook aangegeven door de bibliografiegroep zijn veel van de opgenomen studies in het literatuuronderzoek oud, daterend van toen het risico op complicaties veel hoger was. Daarnaast bevatten veel studies een mix van volwassenen en kinderen zonder beschikbare subgroepanalyses.

Bovendien includeren sommige RCT's patiënten gebaseerd op klinische symptomen, andere includeren GABHS-positieve patiënten. GABHS wordt in België niet routinematig nagegaan.

Acute infectieuze tonsillofaryngitis zou een duidelijkere terminologie voor dit hoofdstuk zijn.

Definities:

Keelpijn is een mogelijk symptoom van verschillende pathologieën. In dit hoofdstuk wordt keelpijn besproken in de context van acute infectieuze vormen van faryngotonsillitis. Het onderscheid tussen deze tonsillitis en faryngitis is echter zowel klinisch als in de literatuur vaak onduidelijk. Daarom wordt er vaak gesproken van "*acute faryngotonsillitis*" (NHG Standaard Keelpijn 2015). Symptomen van acute faryngotonsillitis omvatten één of meer van volgende: koorts, keelpijn, slikklachten en pijnlijke cervicale lymfeklieren met mogelijke luchtwegobstructie die tot uiting komt in mondademhaling, snurken en/of apneus (ZATT-richtlijn).

- **Acuut tonsillitis:** korter dan 14 dagen
- **Recidiverende acute faryngotonsillitis:** wisselende definities. De voorkeur gaat uit naar 4 of meer episodes over 12 maanden (NHG-standaard en ZATT-richtlijn), aangezien dit een indicatie is om te verwijzen naar de tweede lijn en een tonsillectomie te overwegen.
- **Peritonsillair abces:** uitbreiding van tonsillitis leidend tot infiltraat en uiteindelijk abcesvorming tussen het tonsilkapsel en de laterale farynxwand.

Van belang voor klinische praktijk, maar niet specifiek opgenomen in de huidige literatuurstudie: belang van differentiatie virale versus bacteriële faryngotonsillitis, opsporen GABHS-infectie en waarde van microbiologisch onderzoek.



In de praktijk wordt tegenwoordig niet routinematig onderscheid gemaakt tussen een bacteriële of niet-bacteriële faryngotonsillitis. Bij minder dan de helft van de gevallen speelt een bacteriële - (sur)infectie een rol waarbij de groep A bèta-hemolytische streptokok (*Streptococcus pyogenes*) de meest voorkomende bacteriële verwekker is.

Bovendien is de nood aan identificatie van GABHS actueel minder relevant gezien het risico op ernstige complicaties van acuut reuma met endocarditis en glomerulonefritis zeer zeldzaam is geworden.

Belangrijk is wel bedacht te zijn op faryngotonsillitis als symptoom van mononucleosis infectiosa.

Keelweek is wel aangewezen bij een atypisch beeld/verloop (bijv. unilaterale necrotiserende tonsillitis) of bij immuungecompromitteerde patiënten.

Ook moet in tijden van toenemende bevolkingsmigratie en bij onvolledige vaccinatiestatus steeds behoedzaam worden gebleven voor 'verdwenen gewaande ziektes' (cfr recent fataal afgelopen geval van difterie bij 3-jarige kind).

1.2.2. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?

Uit de literatuur blijkt dat antibiotica slechts een beperkte invloed hebben op de ziekteduur en bovendien zijn de gevreesde complicaties zo zeldzaam geworden dat de risicoreductie die antibioticagebruik met zich meebrengt in de praktijk verwaarloosbaar wordt.

Standaard voorschrijven van antibiotica wordt dus conform de BAPCOC, NHG, SIGN en NICE richtlijnen niet routinematig aanbevolen.

Indicaties tot opstarten van antibiotica die we kunnen weerhouden zijn:

- Ernstig zieke patiënt met uitgesproken malaise, uitgesproken keelpijn, slikmoeilijkheden.
- Verhoogd risico op complicaties, bijvoorbeeld vanwege immuundeficiëntie, pre-existente aandoeningen van de nier of hartkleppen, maligniteit: te bespreken: in functie van aard onderliggende aandoening hetzij antibiotica in de eerste lijn, hetzij verwijzen.
- Onvoldoende beterschap of achteruitgang na 72 uur.

Het is bespreikbaar of antibiotica moeten worden voorgeschreven ter preventie van een GABHS-epidemie in een gesloten gemeenschap zoals vermeld in de BAPCOC en SIGN richtlijnen.

1.2.3. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

Penicilline V wordt nog steeds algemeen aanvaard als het eerste keuze antibioticum bij acute faryngotonsillitis.

Amoxicilline en amoxiclavulaanzuur zijn ook actief tegen *Streptococcus pyogenes*, maar niet meer dan penicilline en zijn dus geen eerste keus behandeling. (cave in de context van mononucleosis infectiosa)



In eerstelijnsbehandeling volgen we de antibiotische aanbevelingen en alternatieven van de BAPCOG 2012 richtlijn met penicilline V als eerste keus, en eerste generatie cefalosporines als alternatief (nog geen gerapporteerde resistentie van *S. pyogenes*) bij niet-IgE gemedieerde penicilline allergie en macroliden (ongeveer 5% van *S. pyogenes* stammen zijn resistent in België) bij IgE gemedieerde penicilline allergie.

Penicillinesiroop moet magistraal bereid worden en aangezien dit bij de artsen drempelverhogend werkt, wordt vaker gekozen voor een niet-magistraal alternatief zoals amoxicilline.

1.2.4. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Conform de aanbevelingen van BAPCOG.

1.2.5. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?

Antibiotica opstarten ter preventie van GABHS-epidemie in gesloten gemeenschap staat nog ter discussie.

Overigens bestaan er geen specifieke aanvullingen of aanbevelingen hieromtrent.

1.2.6. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Hierbij kunnen we grotendeels de NHG 2015 en ZATT 2007 richtlijnen volgen, met aanvullingen uit de dagelijkse praktijkvoering.

1.2.7. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Antibiotica hebben bij immunocompetente patiënten geen plaats in de preventie van herhaaldelijke episodes van faryngotonsillitis. Preventie bestaat uit tonsillectomie indien aan de indicaties tot tonsillectomie wordt voldaan.

In de klinische praktijk wordt evenwel ook bij minder frequente episodes met meermaals nood aan antibiotica, belangrijk ziekteverlet (schoolverlet), heel ernstige morbiditeit (nood aan hospitalisatie, failure to thrive, faryngotonsillitis met suppuratieve of niet-suppuratieve complicaties) sneller indicatie tot tonsillectomie gesteld.

1.3. Wat besluit de jury?

- Keelpijn is een mogelijk symptoom van verschillende pathologieën. In dit hoofdstuk wordt keelpijn besproken in de context van acute infectieuze vormen van faryngotonsillitis. Het onderscheid tussen deze twee entiteiten (tonsillitis en faryngitis) is echter zowel klinisch als in de literatuur vaak onduidelijk. Daarom wordt er vaak gesproken van “acute faryngotonsillitis” (NHG sore throat 2015). Symptomen van acute faryngotonsillitis omvatten één of meer van volgende: koorts, keelpijn, slikklachten en pijnlijke cervicale lymfeklieren met mogelijke luchtwegobstructie



die tot uiting komt in mondademhaling, snurken en/of apneus. Acute wil zeggen korter dan 14 dagen.

- Acute faryngotonsillitis wordt meestal veroorzaakt door een virus (85%). Hoewel ze in slechts 15% van bacteriële oorsprong is, kan deze infectie in de meeste gevallen genezen zonder het gebruik van antibiotica. Suppuratieve complicaties zijn zeldzaam en niet-suppuratieve complicaties, zoals poststreptokokkenglomerulonefritis zijn op vandaag erg zeldzaam omdat acute gewrichtsreuma uit onze streken verdwenen is.
- Om te voorkomen dat 1 kind keelpijn houdt op dag 3 zou men antibiotica moeten toedienen aan 5 kinderen, om te voorkomen dat 1 kind nog pijn ervaart op dag 7 aan 15 kinderen en om te voorkomen dat een acute middenoorontsteking (AOM Acute otitis media) optreedt bij 1 kind als complicatie van tonsillitis, aan 200 kinderen. (Spinks 2013) (*GRADE B - C*)
- Een faryngeaal abces is een zeldzame complicatie met een geschatte frequentie van minder dan 1/10.000 bij kinderen van 0-4 jaar en minder dan 6/10.000 bij kinderen van 5 tot 15 jaar. Er is weinig verschil in frequentie van deze mogelijke complicatie van faryngotonsillitis tussen kinderen die in de maanden voorafgaand aan het abces werden behandeld met antibiotica en zij die niet werden behandeld met antibiotica.
- De jury wijst erop dat, gezien de veranderingen in de epidemiologie van infecties met bèta-hemolytische groep A-streptokokken in onze streken, het routinematig toedienen van antibiotica in het geval van tonsillitis geen doeltreffende strategie is om eventuele complicaties te voorkomen. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)
- De jury is zich bewust van de wens van sommige eerstelijnsartsen om over klinische (zoals de Centor-criteria) en technologische (zoals testen voor de opsporing of de kweek van antigenen) diagnostische hulpmiddelen te kunnen beschikken. De klinische scores zijn weinig gevoelig en specifiek, de snelsten daarentegen worden gebruikt in meerdere landen zoals Frankrijk, de VS of Zwitserland. De jury herinnert er echter aan dat een etiologische diagnose niet nodig is voor de behandeling en dat er dus geen indicatie is om een keeluitstrijkje te nemen om te beslissen of men al dan niet met antibiotica zal behandelen. Hoewel de snelsten betrouwbaar zijn voor het opsporen van bèta-hemolytische streptokokken van groep A, kan tot 30% van alle kinderen en adolescenten gezonde dragers zijn van deze streptokokken in de keel. Daardoor kan men dus niet met zekerheid bepalen of de aangetroffen bèta-hemolytische groep A-streptokok wel degelijk de ziekteverwekker is die verantwoordelijk is voor de infectie. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Pijnstilling is essentieel: paracetamol en ibuprofen zijn de therapeutische opties voor het bestrijden van de pijn. De jury herinnert aan het belang van het goed informeren van de ouders over de toe te dienen doses, het ogenblik van toediening van het geneesmiddel en het meten van de lichaamstemperatuur vóór de toediening. Aspirine en corticosteroiden worden uitdrukkelijk afgeraden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

1.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?

Standaard voorschrijven van antibiotica wordt conform de BAPCOC, NHG, SIGN en NICE richtlijnen niet routinematig aanbevolen. Wanneer er geen comorbiditeit aanwezig is, is er geen reden om te behandelen met antibiotica. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)



Wanneer behandelen met antibiotica?

- Ernstig zieke patiënt met gediagnosticeerde faryngotonsillitis met uitgesproken malaise, uitgesproken keelpijn, slikmoeilijkheden en hoge koorts. De jury benadrukt dat bij een koortsig kind men er zich van moet vergewissen of de faryngotonsillitis wel degelijk de (enige) oorzaak is van de koorts vooraleer antibiotica toe te dienen die een andere infectie zou kunnen maskeren.
- Verhoogd risico op complicaties (bijv. bij immuundeficiëntie).
- Onvoldoende beterschap of achteruitgang na 72 uur: de jury is van mening dat het in dat geval niet nodig is om een uitgesteld voorschrift te geven, maar wel om de klinische toestand opnieuw te evalueren, de aanwezigheid van een complicatie of van een andere infectie uit te sluiten en indien nodig een antibiotica-behandeling te starten. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

1.3.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

- 1^{ste} keuze: Penicilline V wordt nog steeds algemeen aanvaard als het eerste keuze antibioticum bij acute faryngotonsillitis. (*GRADE B, sterke aanbeveling*) Het heeft een smal, maar afdoend werkingspectrum om de bèta-hemolytische streptokokken van groep A te behandelen die electief gevoelig zijn voor dit antibioticum. Voorschrijvende artsen lijken maar beperkt geneigd te zijn dit product te kiezen omdat deze magistrale bereiding moeilijker voor te schrijven is dan een commercieel preparaat.
- 2^{de} keuze in geval van praktische bezwaren bij het voorschrijven van penicillinesiroop:
 - o amoxicilline : De jury benadrukt dat rash kan optreden wanneer amoxicilline wordt toegediend in geval van Epstein-Barr Virus (EBV)-infectie. Deze goedaardige rash wijst niet op een penicilline-allergie, maar wordt wel degelijk door het EBV zelf veroorzaakt in het kader van een type 2 overgevoeligheidsreactie. Wanneer dit optreedt bij een antibiotische behandeling van tonsillitis moet een ontsteking door EBV worden opgespoord.
 - o cefalosporine van de eerste generatie: cefadroxil, dit is ook de keuze in geval van een niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie.
- In geval van een IgE-gemedieerde penicilline-allergie: claritromycine of azithromycine. In alle andere gevallen buiten IgE-gemedieerde allergie zijn macroliden geen aanvaardbaar alternatief omdat er een niet verwaarloosbaar percentage van de bèta-hemolytische groep A-streptokokken resistent is tegen deze antibiotica en daarnaast meer bijwerkingen veroorzaken.

1.3.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

- Penicilline 50.000 IE/kg/dag in 2 of 3 doses.
- Amoxicilline 75 tot 100 mg/kg/dag in 2 giften. De gevoeligheid van de bèta-hemolytische groep A-streptokokken voor penicilline (en voor amoxicilline) is dermate groot dat, zelfs met een verminderde toedieningsfrequentie, de periode tijdens dewelke de concentratie van het antibioticum zich boven de minimaal inhiberende concentratie voor de ziektekiem bevindt, voldoende is voor de uitroeiing van de bacteriën. Het volstaat dus om, voor deze welbepaalde indicatie, amoxicilline in twee giften toe te dienen in plaats van 3 of 4 doses, zoals men zou doen in het geval van de behandeling van een infectie die waarschijnlijk wordt veroorzaakt door een pneumokok.
- Cefadroxil 30 mg/kg/dag in 2 giften.



- In geval van IgE-gemedieerde allergie: clarithromycine 15 mg/kg/dag 2 maal per dag.

Een behandelingsduur van 7 dagen lijkt voldoende. Zwakke aanbeveling, het gaat om het advies van deskundigen en van richtlijnen op advies van deskundigen; de gegevens die voortkomen uit de RCT's over het probleem zijn ofwel onvoldoende, ofwel hebben ze een erg laag niveau van evidentie.

1.3.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

- Leeftijd: Faryngotonsillitis door bèta-hemolytische groep A-streptokokken en de complicaties ervan komen veel minder voor bij jonge kinderen en in het bijzonder vóór de leeftijd van 3 jaar. In het geval van een keelontsteking met koorts op die leeftijd en indien men van mening is dat de ernst van het klinisch beeld (in het bijzonder de wijziging van de algehele gezondheidstoestand) het gebruik van antibiotica rechtvaardigt, moet men er zich van vergewissen dat er geen enkele andere infectiehaard aanwezig is (urinewegsinfectie bijvoorbeeld).
- Een antibiotische behandeling als profylaxe voor recidief is niet aangewezen.
- Kader: crèche: profylaxe van contactpersonen in geval van faryngotonsillitis bij een kind dat naar de crèche gaat is niet aangewezen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

1.3.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

- a. Atypisch verloop, in bijzonder onvoldoende verbetering of verslechtering onder antibiotische behandeling
- b. (Dreigende) bovenste luchtwegobstructie
- c. Ernstig zieke patiënt met onvoldoende orale intake
- d. Verhoogd risico op complicaties (comorbiditeit zoals een maligniteit bijvoorbeeld) of verslechtering van onderliggende comorbiditeit
- e. Suppuratieve peritonsillair, para- of retrofaryngeaal abces, Lemierre syndroom of niet suppuratieve complicaties (acuut reuma, glomerulonephritis)
- f. (Vermoeden van) faryngotonsillitis als manifestatie van onderliggende hematologische aandoening
- g. Recidiverende faryngotonsillitis als mogelijke indicatie van tonsillectomie
(*Expert opinion*)

1.3.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Neen, profylaxe is nooit aangewezen.



2. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij acute otitis media bij het kind in de ambulante zorg

2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid(klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?

2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)

2.1.1.1.1. Definitie

Twee richtlijnen definiëren acute otitis media als een acute inflammatie van het middenoor, maar verdelen die onder in verschillende subtypes voor verschillende graden van ernst. Recurrente AOM wordt door de twee voorgenoemde richtlijnen gedefinieerd als 3 of meer episodes in de voorbije 6 maanden, of 4 episoden per jaar.

2.1.1.1.2. Indicaties voor een behandeling met antibiotica

Alle richtlijnen definiëren gevallen waarin een behandeling met antibiotica meteen zou moeten worden gestart, en gevallen waarin deze zou moeten worden uitgesteld of niet zou moeten worden voorgeschreven.

BAPCOC 2012 en NICE respiratory tract 2008 stellen duidelijk, met een hoge graad van evidentie, dat onmiddellijk voorschrijven van antibiotica niet wordt aanbevolen voor ongecompliceerde acute otitis media. Blijvende observatie van de patiënt of een uitgesteld voorschrift is een mogelijkheid. Antibiotica kunnen, volgens twee richtlijnen, worden overwogen voor een unilaterale AOM die meer dan 3 dagen duurt, bijvoorbeeld door middel van een uitgesteld voorschrift.

Alle richtlijnen zijn het erover eens dat antibioticagebruik geïndiceerd kan zijn wanneer er één of meerdere risicofactoren aanwezig zijn. Deze risicofactoren kunnen de volgende zijn:

- Leeftijd (meestal onderverdeeld in kinderen <6 maanden, kinderen tussen 6 en 24 maanden, kinderen >24 maanden). Bij jongere kinderen worden antibiotica vaker aanbevolen.
- Ernstig ziekzijn (onder andere blijvende hoge koorts, door twee richtlijnen gedefinieerd als meer dan 39°C)
- Bilaterale otitis
- Otorroe en trommelvliesperforatie
- Hoogrisicogroepen

Niveaus van evidentie voor deze aanbevelingen zijn matig tot hoog.



2.1.1.2. Wat zeggen de studies?

2.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo

Antibiotics versus placebo for acute otitis media

Bibliography: Cochrane Venekamp 2015

In deze meta-analyse van 12 studies werd een behandeling met antibiotica vergeleken met placebo bij kinderen met acute otitis media.

De antibiotica die werden gebruikt, waren penicilline gedurende 7 dagen (2 studies), amoxicilline gedurende 7 tot 14 dagen (6 studies), amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 7 tot 10 dagen (4 studies) en ampicilline gedurende 10 dagen (1 studie).

Bij veel van de studies die amoxicilline gebruikten, was de gegeven dosis lager dan hetgeen gewoonlijk wordt aanbevolen in België (de dosis in deze trials was 40 mg/kg/dag terwijl 75-100 mg/kg/dag wordt aanbevolen door BAPCOC). Bij sommige studies werd de dosis verdeeld over twee giften per dag, terwijl er gewoonlijk wordt aangeraden de dagdosis te verdelen over 3-4 doses.

Er werden erg weinig gevallen van ernstige complicaties (zoals mastoïditis of meningitis) gerapporteerd, dus dit eindpunt werd niet geanalyseerd.

Bij kinderen met acute otitis media, resulteerde een behandeling met antibiotica, vergeleken met placebo:

- **niet** in een statistisch significant verschil van pijn na 24 uur. (*GRADE B*)
- in een statistisch significante **afname** van pijn na 2 tot 3 dagen, pijn na 4 tot 7 dagen, pijn na 10 tot 12 dagen, en van trommelvliesperforatie. (*GRADE B*)
- in een statistisch significante **afname** van contralateral otitis. (*GRADE C*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van laat herval van acute otitis media. (*GRADE C*)
- in een statistisch significante **toename** van braken, diarree of rash. (*GRADE B*)

2.1.1.2.2. Onmiddellijk AB versus afwachtend beleid

Immediate antibiotics versus expectant observation

Bibliography: Cochrane Venekamp 2015

In deze meta-analyse werd een onmiddellijke behandeling met antibiotica vergeleken met een afwachtend beleid bij kinderen met acute otitis media.

In twee studies werd een onmiddellijk voorschrift voor antibiotica vergeleken met een uitgesteld voorschrift met instructies om 48 tot 72 uur te wachten vooraleer te overwegen dit voorschrift af te halen (indien het kind niet beter was of verslechterde). In de andere studies werd onmiddellijke antibioticabehandeling vergeleken met "waakzaam wachten".

Tussen 18-38% van de deelnemers in de groep met het afwachtend beleid haalden hun voorschrift af, of bezochten de arts opnieuw (afhankelijk van het studieprotocol).

Amoxicilline werd gebruikt in twee studies, fenoxymethylpenicilline in één studie, en in een andere studie werd het antibioticum gekozen door de arts.

Bij kinderen met acute otitis media, resulteerde een onmiddellijke behandeling met antibiotica, vergeleken met een afwachtend beleid:

- **niet** in een statistisch significant verschil van pijn op dag 3 tot 7. (*GRADE B*)



- **niet** in een statistisch significant verschil van pijn op dag 11 tot 14. (*GRADE A*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van recurrenente acute otitis media. (*GRADE B*)
- in een statistisch significante **toename** van braken, diarree of rash. (*GRADE B*)

Er zijn onvoldoende gegevens om te kunnen besluiten of een onmiddellijke behandeling met antibiotica, vergeleken met een afwachtend beleid bij kinderen met acute otitis media, al dan niet resulteert in een verschil van trommelvliesperforatie. (*GRADE: Insufficient data*)

2.1.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

2.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)

Alle richtlijnen, behalve NICE respiratory tract 2008, bevelen specifieke antibiotica aan.

Vier richtlijnen bevelen amoxicilline aan als eerste keuze (in de meeste gevallen een sterke aanbeveling maar met matige tot lage niveaus van evidentie). Ze vermelden ook allen het overschakelen naar amoxicilline + clavulaanzuur als de patiënt niet verbetert binnen de drie dagen, behalve NHG AOM 2014 die amoxicilline + clavulaanzuur aanbeveelt indien er geen beterschap is binnen 48 uur. Slechts één richtlijn specificeert de posologie.

In het geval van allergie of verzwarende factoren (zoals purulente conjunctivitis) worden andere tweede keus-antibiotica genoemd. Twee richtlijnen raden dan azithromycine aan. Bij het falen van de behandeling, beveelt UoM AOM 2013 een cefalosporine van de derde groep aan (ceftriaxon), met terughoudendheid omwille van bezorgdheid rond resistentievorming.

2.1.2.2. Wat zeggen de studies?

2.1.2.2.1. Antibioticum A versus antibioticum B

2.1.2.2.1.1. Ampicilline of amoxicilline (7-10 dagen) versus ceftriaxon (eenmalige dosis) voor acute otitis media

Amoxicillin vs ceftriaxone for acute otitis media
--

Bibliography: Shekelle 2010

Deze systematische review en meta-analyse vergeleek amoxicilline (+/- 40 mg/kg/dag gedurende 7-10 dagen) met een eenmalige IM dosis ceftriaxon (50 mg/kg, 1 dag) bij kinderen met acute otitis media. 4 RCT's werden gevonden, waarbij in totaal 571 kinderen werden geïncludeerd.

De dosis amoxicilline in deze studies was veel lager dan de dosis die gewoonlijk wordt aanbevolen in België (75-100 mg/kg/dag).

Bij kinderen met acute otitis media, resulteerde een behandeling met amoxicilline gedurende 7-10 dagen, vergeleken met een eenmalige dosis ceftriaxon, **niet** in een statistisch significant verschil van succes van de behandeling. (*GRADE C*)

Ongewenste effecten werden zeer beperkt gerapporteerd. Voor dit eindpunt kan geen conclusie gemaakt worden. (*GRADE: Not estimable*)



De bibliografiegroep kan geen goede inschatting maken van de risico-batenverhouding voor de vergelijking van amoxicilline met ceftriaxon voor de behandeling van acute otitis media bij kinderen, omwille van het gebrek aan gegevens over ongewenste effecten.

2.1.2.2.1.2. Amoxicilline + clavulaanzuur (10 dagen) versus ceftriaxon (eenmalige dosis) voor acute otitis media

Amoxicillin – clavulanate for 10 days vs ceftriaxone single dose for acute otitis media
--

Bibliography: Shekelle 2010

Deze systematische review en meta-analyse vergeleek amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 10 dagen met een eenmalige dosis ceftriaxon (50 mg/kg) bij kinderen met acute otitis media. 5 RCT's werden gevonden, waarbij in totaal 1.590 kinderen werden geïncludeerd. De dosis amoxicilline + clavulaanzuur verschilde behoorlijk tussen studies. In één studie kon de eenmalige dosis ceftriaxon gevolgd worden door een tweede dosis na 48 uur in het geval van onvoldoende respons op de behandeling.

Informatie over ongewenste effecten kon maar uit één studie verkregen worden.

Bij kinderen met acute otitis media, resulteerde een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 10 dagen, vergeleken met een eenmalige dosis ceftriaxon:

- **niet** in een statistisch significant verschil van succes van de behandeling. (GRADE B)

De bibliografiegroep heeft geen informatie over de proportie die hervalt.

- in een statistisch significante **toename** van totale ongewenste effecten. (GRADE C)
- in een statistisch significante **toename** van diarree. (GRADE C)

2.1.2.2.1.3. Amoxicilline + clavulaanzuur (10 dagen) versus azithromycine (3 - 5 dagen) voor acute otitis media

amoxicillin – clavulanate (10 days) vs azithromycine (3-5 days) for acute otitis media

Bibliography: Shekelle 2010

Deze systematische review en meta-analyse vergeleek amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 10 dagen met azithromycine gedurende 3 tot 5 dagen bij kinderen met acute otitis media. Er werden 9 RCT's gevonden, waarbij in totaal 2.057 kinderen werden geïncludeerd. De dosis van de antibiotica verschilden in sommige studies, maar in de meeste studies was deze van amoxicilline + clavulaanzuur ongeveer 45 mg/kg/dag in 2 of 3 doses per dag, en was de dosis azithromycine 10 mg/kg/dag in 1 dosis.

De meeste studies waren open-label (niet geblindeerd).

Bij kinderen met acute otitis media, resulteerde een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 10 dagen, vergeleken met azithromycine gedurende 3 tot 5 dagen:

- **niet** in een statistisch significant verschil van succes van de behandeling. (GRADE B)

De bibliografiegroep heeft geen informatie over de proportie die hervalt.

- in een statistisch significante **toename** van totale ongewenste effecten en van gastro-intestinale ongewenste effecten. (GRADE C)
- **niet** in een statistisch significant verschil van braken. (GRADE C)



2.1.2.2.2. Duur van de behandeling met een antibioticum

2.1.2.2.2.1. Kortdurende behandeling >48 uur (en <7 dagen) versus langere duur (>7 dagen) met hetzelfde of een ander antibioticum

Short course antibiotic > 48 hours (and <7 days) versus > 7 days for acute otitis media

Bibliography: Cochrane Kozyrskyj 2010

In deze meta-analyse werd een kortdurende behandeling met een antibioticum (meer dan 48 uur maar minder dan 7 dagen) vergeleken met een langer durende antibioticakuur van 7 dagen of langer (met hetzelfde of een ander antibioticum) bij kinderen met acute otitis media.

De follow-up in deze studies varieerde tussen 10 dagen tot 3 maanden na behandeling.

De antibiotica die in de korte arm werden gebruikt waren amoxicilline, amoxicilline + clavulaanzuur, cefuroxim, penicilline V, cefaclor, cefdinir, cefixim, cefpodoxim en cefprozil. In alle studies behalve één, was de duur van de korte kuur 5 dagen. Cefaclor, cefdinir, cefixim, cefpodoxim en cefprozil zijn niet in België op de markt.

De antibiotica die in de lange arm werden gebruikt waren amoxicilline, amoxicilline + clavulaanzuur, cefuroxim, penicilline V, cefaclor, cefixim, cefpodoxim en cefprozil. De duur van de lange kuur was 8-10 dagen.

Bij kinderen met acute otitis media, resulteerde een kortdurende behandeling met een antibioticum (meer dan 48 uur maar minder dan 7 dagen), vergeleken met een langere antibioticakuur van 7 dagen of langer (met hetzelfde of een ander antibioticum):

- in een statistisch significante **toename** van falen van de behandeling op 1 maand, en op dag 8 tot 19. (*GRADE C*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van falen van de behandeling op 90 dagen. (*GRADE B*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van falen van de behandeling op 20 tot 30 dagen, op 3 maanden of minder, of op 30 tot 45 dagen. (*GRADE C*)
- in een statistisch significante **afname** van gastro-intestinale ongewenste effecten. (*GRADE C*)

2.1.2.2.2.2. Kortdurende behandeling >48 uur (en <7 dagen) versus langere duur (>7 dagen) met hetzelfde antibioticum

Short course antibiotic > 48 hours (and <7 days) versus > 7 days with the same antibiotic for acute otitis media
--

Bibliography: Cochrane Kozyrskyj 2010

In deze meta-analyse werd een behandeling met een korte kuur van een antibioticum (meer dan 48 uur maar minder dan 7 dagen), vergeleken met een langere antibioticakuur van 7 dagen of langer (met hetzelfde antibioticum) bij kinderen met acute otitis media.

De follow-up in deze studies varieerde van 14 dagen tot 12 weken na behandeling.

De antibiotica die gebruikt werden waren amoxicilline, amoxicilline + clavulaanzuur, cefaclor, cefixim, cefpodoxim, cefprozil, cefuroxim en penicilline V. De duur van de korte kuur was 5 dagen in alle studies behalve één, en de lange kuur was 10 dagen in alle studies.

Bij kinderen met acute otitis media, resulteerde een kortdurende behandeling met een antibioticum (meer dan 48 uur maar minder dan 7 dagen), vergeleken met een langere antibioticakuur van 7 dagen of meer (met hetzelfde antibioticum):



- in een statistisch significante **toename** van falen van de behandeling op 1 maand of minder. (*GRADE B*)
- in een statistisch significante **toename** van falen van de behandeling op dag 8 tot 19. (*GRADE A*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van falen van de behandeling op 20 tot 30 dagen, op 90 dagen, of op 30 tot 45 dagen. (*GRADE B*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van falen van de behandeling op 3 maand of minder. (*GRADE A*)

2.1.2.2.3. Dosis A versus dosis B

- 2.1.2.2.3.1. Een of twee dagelijkse dosissen versus drie dagelijkse dosissen amoxicilline met of zonder clavulaanzuur

One or two daily doses vs three daily doses amoxicillin with or without clavulanate in acute otitis media
--

Bibliography: Cochrane Thanaviratananich 2013

In deze meta-analyse werd een behandeling van acute otitis media bij kinderen met 1 of 2 dagelijkse doses amoxicilline, met of zonder clavulaanzuur, vergeleken met drie dagelijkse doses. Amoxicilline met clavulaanzuur werd in 3 studies gebruikt, amoxicilline alleen in 2 studies.

Alle geïncludeerde studies hadden methodologische beperkingen: geen van de studies vermeldde *allocation concealment* en in drie studies werd de randomisatiemethode niet beschreven. In sommige was er ook een risico van ontbrekende resultaatsgegevens of selectief rapporteren. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Bij kinderen met acute otitis media, resulteerde een behandeling met 1 of 2 dagelijkse doses amoxicilline met of zonder clavulaanzuur, vergeleken met drie dagelijkse doses:

- **niet** in een statistisch significant verschil van proportie van klinische genezing op het einde van de behandeling, klinische genezing tijdens de behandeling, klinische genezing na de behandeling, diarree, ongewenste effecten van de huid, of therapietrouw. (*GRADE B*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van recurrenente AOM na het voltooiën van de behandeling. (*GRADE C*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van ongewenste effecten door medicatie (globaal). (*GRADE C (VERY LOW)*)

- 2.1.2.2.3.2. Een of twee dagelijkse dosissen versus drie dagelijkse dosissen amoxicilline alleen

One or two daily doses vs three daily doses amoxicillin in acute otitis media
--

Bibliography: Cochrane Thanaviratananich 2013

In deze meta-analyse werd een behandeling van acute otitis media bij kinderen met 1 of 2 dagelijkse doses amoxicilline (alleen) vergeleken met drie dagelijkse doses.

De dosis amoxicilline was 40-60 mg/kg/dag gedurende 10 dagen, een lagere dosis dan gewoonlijk wordt aanbevolen in België (75-100 mg/kg/dag).

De geïncludeerde studies hadden enkele methodologische beperkingen: geen van de studies vermeldde *allocation concealment* en in één studie werd de randomisatiemethode niet beschreven. Er was ook een risico van ontbrekende resultaatsgegevens en selectief rapporteren. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Bij kinderen met acute otitis media, resulteerde een behandeling met 1 of 2 dagelijkse doses amoxicilline, vergeleken met drie dagelijkse doses:



- **niet** in een statistisch significant verschil van klinische genezing op het einde van de behandeling, klinische genezing na de behandeling, of therapietrouw. (*GRADE C*)
- in een statistisch significante **toename** van klinische genezing gedurende de behandeling. (*GRADE C*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van recurrenente AOM na het voltooien van de behandeling, diarree, of ongewenste effecten van de huid. (*GRADE C (VERY LOW)*)

2.1.2.2.3.3. Een of twee dagelijkse dosissen versus drie dagelijkse dosissen amoxicilline + clavulaanzuur

One or two daily doses vs three daily doses amoxicillin/clavulanate in acute otitis media
--

Bibliography: Cochrane Thanaviratnanich 2013
--

In deze meta-analyse werd een behandeling van acute otitis media bij kinderen met 1 of 2 dagelijkse doses amoxicilline + clavulaanzuur vergeleken met drie dagelijkse doses.

De 3 studies in deze meta-analyse includeerden kinderen van 2 maand tot 12 jaar oud. De dosis amoxicilline + clavulaanzuur varieerde tussen 40-70/6,4-15 mg/kg/dag en de duur van de behandeling tussen 7 en 10 dagen.

De geïncludeerde studies hadden enkele methodologische beperkingen: geen enkele van de studies vermeldde *allocation concealment* en in twee werd de randomisatiemethode niet beschreven. Er was ook een risico van ontbrekende resultaatsgegevens in twee studies. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Bij kinderen met acute otitis media, resulteerde een behandeling met 1 of 2 dagelijkse doses amoxicilline + clavulaanzuur, vergeleken met drie dagelijkse doses:

- **niet** in een statistisch significant verschil van klinische genezing op het einde van de behandeling, klinische genezing tijdens de behandeling, klinische genezing na de behandeling, diarree, ongewenste effecten van de huid, of therapietrouw. (*GRADE B*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van recurrenente AOM na het voltooien van de behandeling. (*GRADE C*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van ongewenste effecten door medicatie (globaal). (*GRADE C (VERY LOW)*)

2.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

2.1.3.1. **Wat zeggen de richtlijnen?** (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)

Geen informatie.



2.1.3.2. Wat zeggen de studies?

2.1.3.2.1. Acute behandeling van recurrenente of persisterende otitis media

2.1.3.2.1.1. Amoxicilline + clavulaanzuur (10 dagen) versus levofloxacin 10 dagen voor de behandeling van recurrenente of persisterende otitis media

Amoxicillin – clavulanate 10d vs levofloxacin 10 d for the treatment of recurrent or persistent AOM
--

Bibliography: Shekelle 2010

Deze systematische review vond 1 RCT die amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 10 dagen (90 mg/kg/dag amoxicilline in 2 doses per dag) vergeleek met levofloxacin (20 mg/kg/dag in 2 doses) voor de behandeling van recurrenente of persisterende otitis media. 1.650 kinderen werden geïncludeerd.

Bij kinderen met recurrenente of persisterende otitis media, resulteerde een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 10 dagen, vergeleken met levofloxacin:

- **niet** in een statistisch significant verschil van succes van de behandeling. (GRADE C)
- **niet** in een statistisch significant verschil van totale ongewenste effecten. (GRADE C)
- in een statistisch significante **toename** van diarree. (GRADE C)
- **niet** in een statistisch significant verschil van musculoskeletale ongewenste effecten. (GRADE C)

2.1.3.2.1.2. Amoxicilline + clavulaanzuur (10 dagen) versus azithromycine (3 dagen) voor de behandeling van recurrenente of persisterende otitis media

Amoxicillin-clavulanate (10d) vs azithromycin (3d) for the treatment of recurrent or persistent AOM
--

Bibliography: Shekelle 2010

Deze systematische review vond 1 RCT die amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 10 dagen (95 mg/kg/dag amoxicilline in 2 doses per dag) vergeleek met 3 dagen azithromycine (20 mg/kg/dag in één dosis per dag) voor de behandeling van recurrenente of persisterende otitis media. 296 kinderen werden geïncludeerd.

Bij kinderen met recurrenente of persisterende otitis media, resulteerde een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 10 dagen, vergeleken met azithromycine gedurende 3 dagen:

- **niet** in een statistisch significant verschil van succes van de behandeling. (GRADE C)
- **niet** in een statistisch significant verschil van totale ongewenste effecten. (GRADE C)
- in een statistisch significante **toename** van diarree. (GRADE C)

2.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

2.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)

Drie van de vijf richtlijnen vermelden wanneer door te verwijzen naar een specialist of wanneer deze om advies te vragen (BAPCOC 2012, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008).

Deze richtlijnen adviseren doorverwijzing naar een pediatr of een NKO-specialist in het geval van falen van de behandeling of voor (een vermoeden van) complicaties zoals mastoïditis of meningitis; één richtlijn raadt dit ook aan bij een blijvend loopoor, een geperforeerd trommelvlies na 6 weken, of bij recurrenente infecties.



De BAPCOC-richtlijn beveelt hospitalisatie aan bij een ernstig ziek kind met IgE-gemedieerde penicilline-allergie, omwille van de hoge resistentie van pneumokokken voor macroliden en co-trimoxazol.

2.1.4.2. Wat zeggen de studies?

Geen informatie.

2.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

2.1.5.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)

Geen informatie.

2.1.5.2. Wat zeggen de studies?

In de systematische review Shekelle 2010, werd langdurige (6 maanden tot 2 jaar) profylactische antibioticatherapie vergeleken met placebo of geen behandeling bij kinderen met recurrenente acute otitis media.

Ongewenste effecten werden niet geëvalueerd. De kwaliteit van deze systematische review is laag.

Omwille van problemen met antibiotica-resistentie, worden langdurige behandelingen met antibiotica niet als een goede keuze beschouwd voor recurrenente acute otitis media in België, volgens het Organisatiecomité. Om die reden rapporteert de bibliografiegroep deze review niet in detail.

2.1.6. Niet-antibiotische behandeling (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)

Alle richtlijnen die aanbevelingen doen over niet-antibiotische behandeling, vermelden de noodzaak van pijnstilling. De NHG AOM 2014-richtlijn vermeldt expliciet paracetamol als eerste keuze en adviseert tegen het gebruik van xylometazoline en oordruppels met lidocaïne.

2.2. Wat zegt de deskundige? (Dhooge en Van Hoecke 2016)

2.2.1. Algemene opmerkingen bij de vraagstelling en literatuurstudie

2.2.1.1. Definities acute otitis media (AOM)

Bij het opstellen van richtlijnen of adviezen omtrent behandeling van acute otitis media is het hanteren van een eenduidige, volledige en klinisch bruikbare definitie van acute otitis media een eerste vereiste. De meest bruikbare definitie lijkt ons deze van de AAP AOM 2013-richtlijn die **acute otitis media** definieert als 'een ontsteking met vochtuitstorting ter hoogte van het middenoor met symptomen en tekenen van een acute infectie', wat ook overeenkomt met de reeds lang bestaande en universeel gekende definitie van Charles Bluestone (Bluestone 2007). De AAP AOM definieert '**ernstige acute otitis media**' als een acute otitis media met matig tot ernstige symptomen (pijn)



en/of koorts $\geq 39^{\circ}\text{C}$. **Recurrente acute otitis media** wordt ook volgens de AAP AOM 2013-richtlijn gedefinieerd als 3 of meer aparte goed gedocumenteerde episodes van AOM over een periode van 6 maanden of 4 of meer op 12 maanden met minstens 1 episode in de afgelopen 6 maanden.

2.2.1.2. Populatie

De bestudeerde populatie betreft kinderen tot de leeftijd van 15 jaar oud zonder onderliggende immuundeficiëntie en zonder onderliggende predisponerende anatomische malformaties.

Strikt genomen vallen neonaten dus ook binnen deze groep. Gezien dit een bijzondere at risk populatie betreft, waarbij op basis van de jonge leeftijd en potentieel andere ziekteverwekkers niet de standaard aanbevelingen kunnen gevolgd worden, lijkt het ons aangewezen ook deze populatiegroep te excluseren.

Wat de onderliggende predisponerende anatomische malformaties betreft, verwijst men bij (acute) otitis media klassiek naar kinderen met craniofaciale afwijkingen met geassocieerde dysfunctie van de buis van Eustachius, in bijzonder kinderen met palatoschisis (cfr. ook BAPCOC 2012). Hoewel er bij deze kinderen een duidelijk verhoogde incidentie is van otitis media met effusie is er – in afwezigheid van een onderliggende deficiëntie/immaturiteit van het immuunsysteem – slechts een heel beperkte toename van acute otitis media (Rynnel-Dagö 1992). Bovendien is er ook geen indicatie dat acute otitis media bij deze kinderen, in afwezigheid van bijkomende immuundeficiëntie, agressiever zou verlopen, wat de vraag doet stellen of we aanwezigheid van een craniofaciale malformatie of schisis op zich weerhouden moeten worden als risicofactor of als indicatie voor onmiddellijk opstarten van antibiotica bij acute otitis media.

Auraal cerebrosпинаal vochttek, anatomische binnenoormalformaties die een verhoogd risico op meningitis inhouden en aanwezigheid van een cochleair implant zijn daarentegen wel risicofactoren voor intracranieële complicaties bij AOM en dienen dus buiten de standaard aanbevelingen omtrent behandeling van AOM te vallen.

2.2.1.3. Potentieel interessante bijkomende vraagstellingen

Volgende vragen kwamen niet specifiek aan bod, maar zijn in de praktijk mogelijks wel relevant

- Wat is de plaats en waarde van microbiologisch onderzoek in het (bij)sturen van de (antibiotische) behandeling van acute otitis media?
- Wat is de impact van het standaard invoeren van de geconjugeerde pneumokokken vaccinaties op de bacteriologie van acute otitis media en in welke mate zou dit onze antibioticakeuzes kunnen/moeten beïnvloeden? Een recent gepubliceerde Israëlische studie toont aan dat sinds het systematisch vaccineren met 7-valent of 13-valent geconjugerd pneumokokken vaccin een significante daling wordt gezien van het aantal episodes van ernstige pneumokokken otitis (Tamir 2015).
- Aanbevelingen omtrent gebruik van lokale antibiotica bij acute otitis media met oorloop (doorheen spontane trommelvliesperforatie of doorheen diablo)
 - Lokale antibiotica hebben geen waarde bij de behandeling van de middenoorontsteking met oorloop doorheen spontane perforatie, maar wel een mogelijke rol bij de behandeling van secundaire otitis externa.
 - Lokale antibiotica hebben wel een rol bij de behandeling van de middenoorontsteking met oorloop doorheen diablo (Vaile 2006, van Dongen 2014).
 - Van de in België beschikbare lokale preparaten kunnen, rekening houdend met de potentiële ototoxiciteit en allergische reacties, enkel de quinolonen worden aangeraden, die evenwel niet het optimale spectrum hebben voor de behandeling van AOM.

2.2.1.4. Opmerkingen bij de literatuurstudie

- Outcome parameters in de systematische reviews en de geïncludeerde studies die de effecten



van (antibiotische) behandelingen vergelijken zijn beperkt tot 'pijn', 'succesvolle behandeling' en 'vergelijken van optreden van bijwerkingen'. Andere potentieel interessante outcome-maten om het effect van een behandeling te beoordelen komen niet aan bod: koorts, slaapkwaliteit, tevredenheid kind/ouders, maar in bijzonder ook economische impact (directe en indirecte kosten gerelateerd aan de behandeling, ziekteverlet, werkverlet ouders,...).

- In de systematisch reviews zijn vaak oudere studies opgenomen en zijn de gehanteerde doseringen bijvoorbeeld van amoxicilline lager dan de huidige aanbevolen dosissen: wat is de impact hiervan op de resultaten en de interpretatie hiervan? Deze bemerkingen werden evenwel door de bibliografiegroep zelf al geopperd.

2.2.2. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?

Het globaal advies is dat we afstappen van een strikt dichotome beslisboom ja of neen naar een gedeelde beslissing (artsen en ouders) waar het welzijn van het kind centraal staat, maar waar ook rekening wordt gehouden met de omgeving van het kind, de mogelijkheid tot opvolging en de betrokkenheid van de ouders. De mogelijke gunstige effecten van antibiotisch behandelen moeten worden afgewogen tegenover de potentiële risico's van bijwerkingen voor het individu en de gemeenschap.

- De keuze voor onmiddellijk initiëren van antibiotica is aangewezen bij:
 - Kinderen <6 maanden oud (AAP-AOM 2013, BAPCOC 2012, NHG AOM 2014)
Opmerking hierbij: hoewel in alle richtlijnen en ook in de klinische praktijk leeftijd <6 maanden oud wordt weerhouden als een criterium voor onmiddellijk opstarten van antibiotica, dient opgemerkt dat dit geen keuze op basis van evidentie is. In de systematische Cochrane review van Venekamp et al 2015 werden slechts in één van de 12 geanalyseerde studies kinderen <6 maanden geïnccludeerd. Bovendien betrof het een oude studie met lage patiënten-aantallen (Halsted 1968, n=89). Exclusie van deze jonge kinderen is uit ethisch standpunt uiteraard logisch, maar er moet dus worden opgemerkt dat de keuze voor antibiotica bij kinderen <6 maanden niet op evidentie gestoeld is, maar empirisch is.
 - Onderliggende risicofactoren: immuundeficiëntie, cochleair implant, binnenoorafwijkingen met verhoogd risico op meningitis, auriaal cerebrospinaal vochttek (cfr. ook hogere opmerking i.v.m. craniofaciale afwijkingen)
- Bij volgende symptomen stellen sommige richtlijnen om bij alle kinderen ook onmiddellijk antibiotica te initiëren, anderen enkel bij de groep 6 maanden-2 jaar oud
 - Ernstige acute otitis media ziektebeeld (cfr. definities) temperatuur >39°C over de voorbije 24 u, matig-ernstige otalgie) (AAP-AOM 2013 bij alle kinderen, BAPCOC bij 6-24 maanden oud)
 - Bilateraliteit (NICE 2008, NHG 2014 bij kinderen <2 jaar oud)
 - Aanwezigheid van oorloop (doorheen spontane trommelvliesperforatie, NIET doorheen diabolo), wat een uiting is van gecompliceerd verloop (NICE 2008 en NHG 2014 bij alle kinderen, BAPCOC 2012 bij 'persistente oorloop')
Cfr. ook Venekamp et al Cochrane Database Syst Rev. 2015: "Individual patient data meta-analysis of a subset of included trials found antibiotics to be most beneficial in children aged less than two years with bilateral AOM, or with both AOM and otorrhoea".
- Het criterium 'zekerheid van diagnose', dat in de AAP-AOM 2013 richtlijn ook in rekening wordt gebracht in de keuze voor het al dan niet onmiddellijk opstarten van antibiotica lijkt ons geen goed criterium.

Besluit:

- Onmiddellijk antibiotica:
 - <6 maanden oud;
 - risicogroepen;
 - tussen 6 en 24 maanden oud indien ernstig ziektebeeld, bilaterale AOM of oorloop;
 - > 2 jaar indien reeds >48 u ernstig ziektebeeld.
- Joint decision (arts en ouders) met watchful waiting en follow up visite na 48-72 u of delayed prescription bij de overige kinderen.

2.2.3. Vraag B. Welk antibioticum is het eerste keuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

De keuze en dosis van antibioticum kan niet gebaseerd worden op internationale richtlijnen of systematische reviews (bij Shekelle 2010, waarin tevens vrij veel oudere studies zijn geïnccludeerd), maar is in eerste instantie afhankelijk van de actuele, regionale bacteriologie van acute otitis media en de antibiotica-resistentie.

Op basis van de beschikbare gegevens hieromtrent is het eerste keuze product amoxicilline 75-100 mg/kg/dag in 3 giften. Hierbij wordt er van uitgegaan dat de pneumokok nog steeds de belangrijkste verwekker is. Een hoge dosis van amoxicilline is aangewezen om intermediair gevoelige pneumokokken (10%) in te dekken.

Step up behandeling indien onvoldoende respons na 48-72 u, is amoxicilline + amoxiclavulaanzuur (van beiden 37,5-50 mg/kg/dag), met herevaluatie van het effect na 48 u.

Factoren die eerstelijnskeuze beïnvloeden:

- Indien de voorbije maand een behandeling met hoog gedoseerde amoxicilline werd gegeven, wordt amoxicilline + amoxiclavulaanzuur (van beiden 37,5-50 mg/kg/dag) gegeven.
- Vraag ter discussie: bij risicogroepen amoxicilline of onmiddellijk amoxicilline-amoxiclavulaanzuur?
- Indien H. influenzae als verwekker wordt vermoed door aanwezigheid van symptomen van conjunctivitis of bij beschikbaarheid van positieve kweek voor H influenzae is amoxiclavulaanzuur (50 mg/kg/dag) een betere eerste keus.

Zoals ook hoger opgemerkt, zijn recente cijfers over de bacteriologie van acute otitis media sinds de introductie van de geconjugeerde pneumokokkenvaccins absoluut noodzakelijk. Hierbij moet bekeken worden wat het huidige aandeel van Haemophilus influenzae is, en ook van de bèta-lactamase producerende Haemophilus influenzae (actueel ongeveer 20%), om m.a.w. te besluiten wat de mogelijke plaats van amoxiclavulaanzuur of amoxicilline + amoxiclavulaanzuur (van beiden 37,5-50 mg/kg/dag) in de eerstelijnsbehandeling van acute otitis media is.

Alternatief voor amoxicilline bij niet-IgE gemedieerde penicilline allergie is cefuroxime axetil 30-50 mg/kg/dag in 3 giften.

Opmerking hierbij: een vergelijking tussen outcome van AOM-behandeling met amoxicilline versus cefuroxime axetil zou interessant zijn, te meer gezien de gunstigere bèta-lactamase werking van cefuroxime.

Bij IgE gemedieerde penicilline allergie raadt de BAPCOC 2012-richtlijn co-trimoxazol (25% van de pneumokokken zijn resistent) of macroliden (20% van de pneumokokken zijn resistent) aan. Dit zijn evenwel geen goede alternatieven gezien o.a. de hoge resistentie van pneumokokken. Mede op basis van de systematische review van Shekelle et al 2010, waaruit blijkt dat een éénmalige dosis ceftriaxon IM (50 mg/kg voor 1 dag) versus amoxicilline 40 mg/kg/dag hetzelfde 'behandelingssucces' geeft, stellen we ons evenwel de vraag of éénmalig IM ceftriaxon geen beter alternatief is, maar dat moet uiteraard geëvalueerd worden in functie van de lokale bacteriologie van AOM, het spectrum van en de resistentie t.o.v. ceftriaxon.



2.2.4. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

- *Frequentie van dosering* van een antibioticum is in eerste instantie afhankelijk van de farmacokinetiek, de MIC (minimaal inhiberende concentratie) en MBC (minimaal bactericide concentratie) van het product, waarbij in functie van compliance best gekozen wordt voor zo weinig mogelijk toedieningen per dag.
- *Duur van behandeling:*
Argument om 7 dagen of meer te behandelen: minder relapse binnen de maand (Cochrane Kozyrskyj 2010).
10 dagen behandeling is volgens sommigen aangewezen bij kinderen <2 jaar oud, aanwezigheid van geassocieerde rhinosinusitis, streptokokken angina. (Le Saux 2016)

2.2.5. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?

Zie 2.2.2.

2.2.6. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

- Kind jonger dan 1 maand
- Ernstig ziek kind met IgE gemedieerde penicilline-allergie (voor opname en IV-behandeling gezien geen evenwaardige perorale alternatieven)
- Falende behandeling na eerste en step-up behandeling
- Vermoeden van complicaties (mastoïditis, meningitis,...)
- Blijvende oorloop (>6 weken) na therapie met perorale antibiotica en/of lokale druppels (bij oorloop doorheen diablo)
- Blijvende trommelvliesperforatie na 6 weken
- Recurrente AOM

2.2.7. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

In afwezigheid van onderliggende immuundeficiëntie is er omwille van risico op bijwerkingen en induceren van resistentie geen plaats voor langdurige profylactische behandeling met perorale antibiotica bij recidiverende acute otitis media.

Preventieve behandeling bij recurrente acute otitis media bestaat uit het plaatsen van diablo's, al dan niet in combinatie met adenotomie. (Gisselsson-Solen 2015)

Effect en risico's van het plaatsen van diablo's

Vermindering in aantal en ernst van AOM

Risico's: Algemene narcose

Oorloop (16% - 26%)

Perforatie van trommelvlies na expulsie van diablo (in 2% na plaatsen van klassieke diablo's, en 17% na "permanente" diablo's).



Effect en risico's van adenotomie

28% en 35% minder episodes van AOM na eerste en tweede jaar

Risico's: Algemene narcose
 0,2% - 0,5% voorkomen van nabloeding
 2% voorkomen van voorbijgaande velo-faryngeale insufficiëntie

2.3. Wat besluit de jury?

Acute middenoorontstekingen (AOM), zelfs al gaat het vaak om bacteriële infecties (in 80 tot 95% van de gevallen), genezen in de meeste gevallen spontaan, hetgeen het niet systematisch behandelen ervan met antibiotica rechtvaardigt.

De NNT voor het voorkomen van pijn na 2-3 dagen wordt geraamd op 24 (Venekamp 2015, moderate quality of evidence). Om de pijnsymptomen die na 2-3 dagen nog aanwezig zijn bij 1 kind te voorkomen moet men dus 24 kinderen behandelen met antibiotica. De jury wijst erop dat er specifieke pijnbehandelingen bestaan en dat antibiotica hiervoor niet mogen worden gebruikt. In alle gevallen van acute middenoorontsteking is het onontbeerlijk om in eerste instantie de pijnsymptomen correct te behandelen. (*Richtlijnen en deskundige*)

De behandeling van AOM is een gedeelde beslissing (artsen en ouders) waar het welzijn van het kind centraal staat, maar waar ook rekening wordt gehouden met de omgeving van het kind, de mogelijkheid tot opvolging en de betrokkenheid van de ouders. De mogelijke gunstige effecten van antibiotisch behandelen moeten worden afgewogen tegenover de potentiële risico's van bijwerkingen voor het individu en de gemeenschap.

De NNT voor het voorkomen van een complicatie zoals mastoïditis is waarschijnlijk erg hoog, maar de huidige zeldzaamheid van deze complicaties maakt het zo goed als onmogelijk om een RCT uit te voeren met dit beoordelingscriterium. Het restrictief gebruiken van antibiotica heeft vermoedelijk geen impact op het aantal complicaties.

Het is ook van belang te verduidelijken dat antibiotica niet mogen overwogen worden tenzij de diagnose AOM werd gesteld, hetgeen niet altijd gemakkelijk is, vooral niet bij erg jonge kinderen.

Een AOM kan worden gedefinieerd als de aanwezigheid van effusie (ophoping van vocht) in het middenoor met tekenen van acute infectie. (*cfr. BAPCOC en NICE en de deskundige*)

Men spreekt over een ernstige infectie in geval van pijn, hoge koorts >39°C met wijziging van de algehele gezondheidstoestand.

Recurrente acute otitis media is gedefinieerd als 3 of meer aparte goed gedocumenteerde episodes van AOM over een periode van 6 maanden of 4 of meer op 12 maanden met minstens 1 episode in de afgelopen 6 maanden. (*AAP-richtlijn en deskundige*)



2.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?

- Bij **kinderen ouder dan 24 maanden** zijn er geen redenen om antibiotica toe te dienen, behalve in enkele zeer bijzondere gevallen (zie infra).
- Bij **kinderen tussen 6 en 24 maanden** kunnen de antibiotica worden uitgesteld gedurende 48-72 uur. Hiervoor moet het voorschrift dadelijk aan de ouders worden gegeven met als instructie dit te gebruiken indien er binnen 48-72 uur geen verbetering optreedt. Door dit afwachtend beleid, met een voorschrift dat onmiddellijk aan de ouders wordt gegeven of een nieuwe raadpleging om dit op te stellen na een nieuwe evaluatie van het kind, kan in 62 tot 82% van de gevallen het gebruik van antibiotica worden voorkomen. Dit wordt goed aanvaard door de ouders en er is geen verlenging van de duur van de pijnsymptomen of recidief van AOM. Dit beleid leidt bovendien tot minder bijwerkingen (braken, diarree of rash).
- Wanneer de diagnose AOM wordt gesteld bij **kinderen jonger dan 6 maanden** wordt best onmiddellijk antibiotica toegediend.
- Antibiotica zijn meteen al aangewezen indien een of meerdere verergerende factoren aanwezig zijn (*Richtlijnen en deskundige*). Deze factoren zijn:
 - ernstige infectie (hoge en persisterende koorts $>39^{\circ}\text{C}$ en wijziging van de algehele gezondheidstoestand)
 - bilaterale otitis
 - oorloop
 - kind behoort tot een hoogrisicogroep: immunodeficiëntie, cerebrospinaal vochttek

Niveaus van evidentie voor deze aanbevelingen zijn matig tot hoog.

2.3.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

Het eerste keuze antibioticum in België blijft amoxicilline dat zowel *S. pneumoniae*, bèta-hemolytische groep A-streptokokken en de meeste *H. influenzae* infecties kan behandelen.

Indien er na twee tot drie dagen geen verbetering optreedt, zijn amoxicilline + clavulaanzuur of cefuroxime axetil de alternatieven die toelaten om *Haemophilus influenzae* (die resistent zijn tegen ampicilline) en *Moraxella catharralis* (die grotendeels resistent zijn tegen ampicilline) te behandelen.

In het geval van niet-IgE-gemedieerde allergie kan cefalosporine worden gebruikt en zal de voorkeur worden gegeven aan cefuroxime axetil. In het geval van IgE-gemedieerde allergie zal men kiezen voor trimethoprim + sulfamethoxazol. Bij gebrek aan respons op trimethoprim + sulfamethoxazol is levofloxacin een doeltreffend alternatief dat aanbevolen wordt door de IDSA-richtlijn (doeltreffendheid aangetoond bij recurrenente AOM), maar er is weinig onderzoek verricht naar het gebruik van fluoroquinolonen in de pediatrie en de documentatie over hun veiligheid (vooral omkeerbare gewrichtsaandoeningen) zijn van onvoldoende kwaliteit om het gebruik ervan aan te bevelen. Oordruppels met fluoroquinolonen worden nochtans als eerste keuze gebruikt in het geval van otitis bij trommelvliesbuisjes.



2.3.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Amoxicilline 75-100 mg/kg/dag in 3 giften

De hoge dosis wordt aanbevolen door BAPCOC voor behandeling van pneumokokken met een verminderde gevoeligheid voor penicilline. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

Cefuroxime axetil 30-50 mg/kg in 3 giften**Amoxiclavulaanzuur 50/37,5 mg/kg in 3 giften**

In de praktijk is het erg ingewikkeld om te vragen amoxicilline toe te voegen om de dosis van 75 tot 100 mg/kg amoxicilline te bereiken zonder de dosis clavulaanaat te verhogen. Bovendien kan de huidige epidemiologische context, evenals het ontbreken van studies die de klinische superioriteit aantonen van de hoogste dosis amoxicilline, het aanbevelen van een dubbel voorschrift van amoxicilline + clavulaanzuur en amoxicilline niet rechtvaardigen.

Trimethoprim 8 mg/kg/dag en sulfamethoxazol 40 mg/kg/dag in 3 giften (BAPCOC)**Levofloxacin 10 mg per kg in 2 giften (Shekelle 2010)**

Het lijkt aangewezen om minstens 7 dagen te behandelen om een terugval binnen de maand te voorkomen (Cochrane Kozyrskyj 2010) behalve bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem voor wie een langere behandeling nodig is. (*GRADE A - B, zwakke aanbeveling*)

2.3.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

Leeftijd

Kinderen jonger dan 1 maand met vermoeden van een infectie door aanwezigheid van algemene ziekteverschijnselen zoals koorts, sufheid of verminderd bewustzijn, moeten dadelijk doorverwezen worden vanuit de ambulante zorg naar de tweedelijnszorg voor verdere diagnostische oppuntstelling en behandeling.

De aanpak van de verschillende leeftijdsgroepen worden hierboven behandeld.

2.3.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

- Pasgeborene jonger dan 1 maand
- Cerebrospinaal vochttek
- Falende behandeling na eerste en step-up behandeling
- Vermoeden van complicaties (mastoïditis, meningitis,...)
- Blijvende oorloop (> 6 weken) na therapie met perorale antibiotica en/of lokale druppels (bij oorloop doorheen diabol)
- Blijvende trommelvliesperforatie na 6 weken
- Recurrente AOM (3 of meer aparte goed gedocumenteerde episodes van AOM over een periode van 6 maanden of 4 of meer op 12 maanden met minstens 1 episode in de afgelopen 6 maanden)

(*Expert opinion*)



2.3.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Omwille van risico op bijwerkingen en induceren van resistentie is er geen plaats voor langdurige profylactische behandeling met perorale antibiotica bij recidiverende acute otitis media.



3. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij rhinosinusitis bij het kind in de ambulante zorg

3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?

3.1.1.1. **Wat zeggen de richtlijnen?** (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014)

3.1.1.1.1. Definitie

Slechts twee richtlijnen definiëren de term sinusitis. IDSA Sinusitis 2012 spreekt van een inflammatie van de neusholte en de neusbijholten, NHG sinusitis spreekt van rhinorree of een verstopte neus plus een ander symptoom van het gezicht of de sinussen, zoals pijn of druk van het aangezicht.

AAP Sinusitis 2013

Artsen zouden een voorlopige diagnose moeten stellen van acute bacteriële sinusitis wanneer een kind met een acute infectie van de bovenste luchtwegen het volgende vertoont:

- persisterende ziekte, neusloop (eender welke hoeveelheid) of hoesten overdag of beide gedurende meer dan 10 dagen zonder verbetering
- verergerende hoest, d.w.z. verergering of nieuw optreden van neusloop, hoesten overdag, of koorts na een initiële verbetering
- ernstige symptomen, d.w.z. begeleidende koorts (temperatuur $\geq 39^{\circ}\text{C}/102.2^{\circ}\text{F}$) en purulente neusloop gedurende minstens 3 opeenvolgende dagen

(Evidence Quality: B; Recommendation)

3.1.1.1.2. Indicaties voor een behandeling met antibiotica

Alle richtlijnen doen verschillende aanbevelingen.

- Antibiotica zijn geïndiceerd voor ernstige of verslechterende acute bacteriële sinusitis, volgens de AAP Sinusitis 2013-richtlijn.
- Antibiotica zijn niet geïndiceerd, behalve voor ernstige rhinosinusitis, volgens de BAPCOC 2012-richtlijn.
- Antibiotica zijn geïndiceerd zodra de diagnose van acute bacteriële sinusitis is gesteld, volgens de IDSA sinusitis 2012-richtlijn.
- Antibiotica zijn enkel geïndiceerd voor de beperkte groep patiënten met verhoogd risico, of die ernstig ziek zijn, volgens NHG sinusitis 2014.

Nota: de BAPCOC 2012 en NHG sinusitis 2014 richtlijnen zijn bedoeld voor de eerstelijnszorg, terwijl de AAP Sinusitis 2013 en IDSA sinusitis 2012 richtlijnen een bredere doelgroep heeft, inclusief spoed- of tweedelijnszorg.



3.1.1.2. Wat zeggen de studies?

3.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor acute rhinosinusitis

Antibiotics versus placebo or no treatment

Bibliography: Cronin 2013

In deze meta-analyse werden 4 studies gepoold, die antibiotica vergeleken met placebo op vlak van verbetering van symptomen na 14 dagen. Alle patiënten waren kinderen (van 1 tot 18 jaar).

Voor de diagnose van rhinosinusitis gebruikten de vier studies allen een klinische ernst-score. Twee studies maakten gebruik van bijkomende diagnostiek: radiologie in één en echografie in de andere.

Bij kinderen met rhinosinusitis, resulteerde een behandeling met antibiotica, vergeleken met placebo, in een statistisch significante **toename** van verbetering van symptomen na 14 dagen. (GRADE B)

In een andere systematische review (Smith 2013) met een verschillende zoekstrategie maar met dezelfde zoekvraag, werden dezelfde 4 studies gevonden, maar ze werden niet gepoold; de auteurs van de tweede review vonden de heterogeniteit van studie-opzet te groot om pooling toe te laten.

3.1.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

3.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014)

Alle vier de richtlijnen zijn het erover eens dat de eerste keuze amoxicilline is, met of zonder clavulaanzuur. Bij allergie worden andere antibiotica aangeraden. BAPCOC 2012 raadt cefuroxim axetil aan voor niet-IgE-gemedieerde, en cotrimoxazol voor IgE-gemedieerde allergie. NHG sinusitis raadt doxycycline of cotrimoxazol aan bij penicilline-allergie.

3.1.2.2. Wat zeggen de studies?

3.1.2.2.1. Antibioticum A versus antibioticum B voor acute rhinosinusitis

Antibiotic A versus antibiotic B for acute rhinosinusitis
--

Bibliography: Smith 2013

In deze systematische review door Smith, werden 5 studies gevonden die het ene antibioticum vergeleken met het andere. Vier van deze studies vergeleken echter antibiotica die niet op de markt zijn in België. De vijfde studie (Ficnar 1997) vergeleek een kortdurende kuur azithromycine met een langere kuur, en zal besproken worden in deel 3.1.2.2.2. over de duur van de behandeling.



3.1.2.2.2. Verschillende duur van hetzelfde AB voor acute rhinosinusitis

3.1.2.2.2.1. Azithromycine 10 mg/kg per dag gedurende 3 dagen versus azithromycine 10 mg/kg op dag 1, dan 5 mg/kg op dag 2-5

Azithromycin short course vs azithromycin long course
--

Bibliography: Ficnar 1997

Deze open-label RCT van Ficnar onderzocht het verschil tussen een kuur van 3 dagen azithromycine aan 10 mg/kg/dag in één dosis, met een kuur van 5 dagen azithromycine (10 mg/kg/dag op dag 1 en 5 mg/kg/dag op dagen 2 tot 5), bij 371 kinderen tussen 6 maand en 12 jaar oud.

Bij kinderen met acute rhinosinusitis, resulteerde een kortdurende behandeling met azithromycine, vergeleken met een langere kuur azithromycine, **niet** in een statistisch significant verschil van klinische genezing. (*GRADE C*)

3.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

3.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

3.1.4.1. **Wat zeggen de richtlijnen?** (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014)

Drie richtlijnen vermelden een onmiddellijke doorverwijzing bij complicaties (zoals visuele, orbitale, meningeale of cerebrale symptomen).

IDSA sinusitis 2012 beveelt doorverwijzing naar een specialist aan voor recurrenente acute rhinosinusitis met episodes van opklaring tussenin.

3.1.4.2. **Wat zeggen de studies?**

Geen informatie.

3.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

3.1.6. **Niet-antibiotische behandeling** (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014)

De AAP sinusitis 2013-richtlijn stelt dat er geen evidentie is om de werkzaamheid van intranasale corticosteroïden, nasale zoutoplossingen, lokale of orale decongestiva, antihistaminica of nasale irrigatie vast te stellen.



IDSA sinusitis 2012 raadt intranasale irrigatie met zoutoplossing aan bij volwassenen, maar doet geen aanbeveling voor kinderen (zwakke aanbeveling, laag tot matig niveau van evidentie). Intranasale corticosteroïden worden aanbevolen als een bijkomende behandeling bovenop antibioticatherapie (zwakke aanbeveling, matig niveau van evidentie). Lokale of orale decongestiva worden niet aanbevolen (sterke aanbeveling, laag tot matig niveau van evidentie).

NHG sinusitis 2014 stelt dat de klachten kunnen verminderen door zoutoplossingen maar dat deze het genezingsproces niet versnellen. Stomen wordt niet aanbevolen bij kinderen omwille van de aanwezigheid van heet water.

3.2. Wat zegt de deskundige? (Dhooge en Vanhoecke 2016)

3.2.1. Algemene opmerkingen bij de vraagstelling en literatuurstudie

3.2.1.1. Literatuurstudie

Een zeer belangrijke en uitgebreide richtlijn werd niet opgenomen: European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps (EPOS), Rhinology 2012 (Fokkens 2012).¹⁰ Deze richtlijn geeft een zeer uitgebreid overzicht van de huidige literatuur en inzichten omtrent rhinosinusitis en formuleert definities voor de praktijk en diagnostische en therapeutische aanbevelingen op basis van de beschikbare evidentie. Een apart hoofdstuk is bovendien gewijd aan acute rhinosinusitis bij kinderen.

3.2.1.2. Definitie acute rhinosinusitis (ARS)

Acute rhinosinusitis bij kinderen wordt gedefinieerd als het plots optreden van twee of meer van de volgende symptomen (neusloop met gekleurde slijmen, nasale congestie, hoesten overdag en 's nachts) voor een periode minder dan 12 weken, met een evaluatie via telefonisch contact of een interview.

Er is sprake van een gewone verkoudheid / virale ARS als de symptomen minder dan 10 dagen aanhouden.

Er is sprake van postvirale ARS als de symptomen na 5 dagen erger worden of persisteren na 10 dagen.

Er kan sprake zijn van acute bacteriële rhinosinusitis (ABRS) wanneer minstens 3 van de volgende symptomen aanwezig zijn:

- Neusloop met gekleurde slijmen (met unilaterale predominantie) en purulente secretie in de neusholte
- ernstige lokale pijn (met unilaterale predominantie)
- koorts (>38°C)
- verhoogd ESR/CRP
- verdubbeling in de mate van ziekte (een verergering na een initieel mildere fase van de ziekte)

Het is een klinische diagnose (vermoed op basis van symptomen), waarvoor geen sluitende objectieve testen bestaan.

¹⁰ Opmerking van de jury: Hoewel deze paper relevante informatie bevat, kon deze per definitie niet opgenomen zijn in de literatuurstudie, gezien het een standpuntnota betreft.



3.2.1.3. Potentieel interessante bijkomende vraagstellingen

Volgende vragen kwamen niet specifiek aan bod, maar zijn in de praktijk mogelijks wel relevant:

- Wat is de plaats en waarde van microbiologisch onderzoek in het (bij)sturen van de (antibiotische) behandeling van acute rhinosinusitis?
- Is er een plaats voor lokale (intranasale) antibiotica bij de behandeling van acute rhinosinusitis: wij vonden hieromtrent geen evidentie en lokale antibiotica lijken ons bijgevolg niet aan te raden bij de behandeling van acute rhinosinusitis (ARS)
- Welke diagnostische investigaties zijn aangewezen bij acute rhinosinusitis? Is er een plaats voor beeldvorming RX/ CT scan? Beeldvorming is o.i. niet aangewezen bij de diagnose van ongecompliceerde ARS (bij kinderen). Bij iedere episode van bovenste luchtweginfectie is er een te verwachten sinusale betrokkenheid die geen therapeutische implicaties heeft.

3.2.1.4. Populatie

Zoals ook bij AOM moeten risicogroepen gedefinieerd worden waarbij een ernstiger of gecompliceerd klinisch verloop meer waarschijnlijk is en een agressievere aanpak is aangewezen.

We stellen voor om 'laagdrempeliger' antibiotica op te starten bij neonaten, patiënten met nasaal cerebrospinaal vochttek, patiënten met immuundeficiëntie, onderliggende aandoeningen zoals astma die kunnen exacerberen bij een ARS.

3.2.2. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?

Antibiotica zijn slechts zelden aangewezen bij de behandeling van acute rhinosinusitis.

Literatuur toont globaal enig gunstig effect van antibiotica op snellere symptoomcontrole, maar gezien het risico op bijwerkingen en het induceren van resistentie, de heterogeniteit van het ziektebeeld dat meestal viraal is, moet het initiëren van antibiotica gereserveerd worden voor een subgroep van patiënten met een ernstig ziektebeeld of verhoogd risico op complicaties.

De richtlijnen stellen voor om antibiotica te starten bij een ernstig (pijn, koorts, ...), progressief beeld, bij ziekte in 2 fasen, bij langdurige klachten (langer dan 10 dagen),...

Dit komt grotendeels overeen met de criteria van ABRS (zoals gedefinieerd door EPOS).

Bij risicogroepen moet de ernst van het ziektebeeld en de ernst van de onderliggende aandoening afgewogen worden en wordt laagdrempeliger antibiotica opgestart (zie ook hoger).

3.2.3. Vraag B. Welk antibioticum is het eerste keuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

Voor deze vragen kunnen we verwijzen naar de antwoorden bij acute otitis media. Aangezien de courantste bacteriële verwekkers bij ABRS dezelfde zijn als bij AOM stellen we dezelfde antibioticakeuzes en behandelingsduur voor, waarbij qua antibioticakeuze en -dosering rekening moet gehouden worden met de lokale bacteriologie en bacteriële resistentie.

Op basis van de beschikbare gegevens hieromtrent is het eerste keuze product amoxicilline 75-100 mg/kg/dag in 3 giften. Hierbij wordt er van uitgegaan dat de pneumokok nog steeds de belangrijkste verwekker is. Een hoge dosis van amoxicilline is aangewezen om intermediair gevoelige pneumokokken (10%) in te dekken.



Step up behandeling indien onvoldoende respons na 48-72 u is amoxicilline + amoxiclavulaanzuur (van beiden 37,5-50 mg/kg/dag), met herevaluatie van het effect na 48 u.

Factoren die eerstelijnskeuze beïnvloeden:

- Indien de voorbije maand een behandeling met hoog gedoseerde amoxicilline werd gegeven, wordt amoxicilline + amoxiclavulaanzuur (van beiden 37,5-50 mg/kg/dag) gegeven.
- Vraag ter discussie: bij risicogroepen amoxicilline of onmiddellijk amoxicilline-amoxiclavulaanzuur?
- Indien H. influenzae als verwekker wordt vermoed door aanwezigheid van symptomen van conjunctivitis of bij beschikbaarheid van positieve kweek voor H. influenzae is amoxiclavulaanzuur (50 mg/kg/dag) een betere eerste keus.

Zoals ook hoger opgemerkt, zijn recente cijfers omtrent de bacteriologie van acute otitis media sinds de introductie van de geconjugeerde pneumokokkenvaccins absoluut noodzakelijk. Hierbij moet bekeken worden wat het huidig aandeel van Haemophilus influenzae is, en ook van de bèta-lactamase producerende Haemophilus influenzae (actueel ongeveer 20%), om m.a.w. te besluiten wat de mogelijke plaats van amoxiclavulaanzuur of amoxicilline + amoxiclavulaanzuur (van beiden 37,5-50 mg/kg/dag) in de eerstelijnsbehandeling van (acute otitis media).

Alternatief voor amoxicilline bij niet-IgE gemedieerde penicilline allergie is cefuroxime axetil 30-50 mg/kg/dag in 3 giften.

Opmerking hierbij: een vergelijking tussen outcome van behandeling AOM met amoxicilline versus cefuroxime axetil zou interessant zijn, te meer gezien de gunstigere bèta-lactamase werking van cefuroxime.

Bij IgE gemedieerde penicilline allergie raadt de BAPCOC 2012-richtlijn cotrimoxazole (25% van de pneumokokken zijn resistent) of macroliden (20% van de pneumokokken zijn resistent) aan. Dit zijn evenwel geen goede alternatieven gezien o.a. de hoge resistentie van pneumokokken. Mede op basis van de systematic review van Shekelle et al 2010, waaruit blijkt dat een éénmalige dosis ceftriaxon IM (50 mg/kg voor 1 dag) versus amoxicilline 40 mg/kg/dag hetzelfde 'behandelingssucces' geeft, stellen we ons evenwel de vraag of éénmalig IM ceftriaxon geen beter alternatief is, maar dat moet uiteraard geëvalueerd worden in functie van de lokale bacteriologie van AOM, het spectrum van en de resistentie t.o.v. ceftriaxon.

3.2.4. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Voor deze vragen kunnen we verwijzen naar de antwoorden bij **acute otitis media**. Aangezien de courantste bacteriële verwekkers bij ABRS dezelfde zijn als bij AOM stellen we dezelfde antibioticakeuzes en behandelingsduur voor, waarbij qua antibioticakeuze en -dosering rekening moet gehouden worden met de lokale bacteriologie en bacteriële resistentie.

3.2.5. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?

Voor deze vragen kunnen we verwijzen naar de antwoorden bij **acute otitis media**. Aangezien de courantste bacteriële verwekkers bij ABRS dezelfde zijn als bij AOM stellen we dezelfde antibioticakeuzes en behandelingsduur voor, waarbij qua antibioticakeuze en -dosering rekening moet gehouden worden met de lokale bacteriologie en bacteriële resistentie.



3.2.6. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

- Bij tekenen van complicaties
 - o (Peri)orbitale complicaties: preseptale cellulitis, orbitale cellulitis, subperiostaal abces, orbitaal abces, sinus cavernosus trombose
 - o Intracranieële complicaties: meningitis, epiduraal en subduraal abces, hersenabces, cerebritis superior sagittale en sinus cavernosus trombose
 - o Osseuze complicaties: osteomyelitis, Pott's puffy tumor
- Bij recurrenente episodes van ABRS voor uitsluiten van onderliggend lijden: adenoidhypertrofie, allergie, aangeboren en verworven immuundeficiënties, mucoviscidose, trilhaarpathologie, ...
- Bij persisterende unilaterale neusklachten (neusobstructie, purulente rhinorree): hierbij moet zeker bij kinderen gedacht worden aan de mogelijkheid van een vreemd voorwerp in de neus

3.2.7. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Bij patiënten met recurrenente episodes van ARS moeten onderliggende predisponerende oorzaken worden opgezocht zoals anatomische afwijkingen ter hoogte van de neus en sinussen (Haller cellen, septumdeviatie,...), neuspoliepen, adenoïdhypertrofie. In een studie van 76 kinderen met ARS, rapporteren Eyigor en Basak in 21% van de gevallen een neustussenschotdeviatie, in 33% benigne adenoïdhypertrofie met blokkage van de choanae (Eyigor 2005).

Wat de rol van allergie betreft als predisponerende factor is er actueel nog geen consensus. Antiallergische behandeling kan zinvol zijn bij bewezen onderliggende allergie.

3.3. Wat besluit de jury?

De jury stelt vast dat de aanbevelingen betreffende rhinosinusitis niet berusten op degelijk wetenschappelijk bewijs. Het aantal studies dat de werkzaamheid van antibiotica bij sinusitis heeft geëvalueerd is erg beperkt en de meta-analyses ervan kunnen geen bevredigende conclusies bieden gezien de heterogeniteit van de geïncludeerde populaties en de resultaten en het geringe aantal geïncludeerde patiënten. De auteurs van de meta-analyses benadrukken bovendien dat hun conclusies zwak zijn (Cronin 2013 en Smith 2013) en preciseren dat hun resultaten, hoewel weinig overtuigend, kunnen passen in het ruimere kader van sinusitis bij volwassenen waar een licht voordeel van antibiotische behandeling kan worden aangetoond (Cronin 2013).

Acute rhinosinusitis wordt gedefinieerd als een plots optreden van gekleurde rinorroe met neusobstructie en hoesten gedurende minder dan 12 weken.

Het is belangrijk erop te wijzen dat onder de term rhinosinusitis een ruimer geheel schuilgaat dat vooral de gewone verkoudheid en post-virale sinusitis omvat die 95% van de gevallen uitmaken. Post-virale sinusitis wordt gedefinieerd door een toename van de symptomen na 5 dagen of persisterende symptomen na 10 dagen.

Acute bacteriële sinusitis (5% van de gevallen van rhinosinusitis) wordt gedefinieerd door koorts, unilaterale purulente rinorroe en ernstige unilaterale pijn, verhoogde C-reactive proteïne (CRP) of sedimentatie en een bifasische evolutie met een klinische achteruitgang na een beginfase met matige symptomen. (EPOS 2012 (Fokkens 2012), expert opinion)



Bij een gewone verkoudheid en post-virale sinusitis is er een virale ziekteverwekker en bij acute bacteriële sinusitis zijn de bacteriën die worden aangetroffen dezelfde als bij acute middenoorontstekingen: voornamelijk *S. pneumoniae*, *H. influenzae* en *M. catarrhalis*.

3.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?

Er kunnen complicaties optreden door een acute bacteriële sinusitis via het bloed of door lokale uitbreiding (etmoïditis, sinusitis orbitalis...), maar deze complicaties zijn zeldzaam en er werd niet aangetoond dat ze kunnen worden voorkomen door een behandeling met antibiotica.

Omdat er nauwelijks een bewijskrachtige studie bestaat, worden de aanbevelingen gebaseerd op de richtlijnen voor de klinische praktijk en het advies van de deskundigen.

Een behandeling met antibiotica is zelden aangewezen bij rhinosinusitis; ze moet worden voorbehouden voor kinderen met tekenen van ernstige acute bacteriële sinusitis: hoge koorts, wijziging van de algehele gezondheidstoestand, duur van meer dan 10 - 15 dagen zonder continue verbetering of risicofactoren zoals bij patiënten met nasaal cerebrospinaal vochtplek of patiënten met immunodeficiëntie.

3.3.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerste keuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

Het eerste keuze antibioticum in België blijft amoxicilline dat zowel *S. pneumoniae*, de bèta-hemolytische groep A-streptokokken en de meeste *H. influenzae* kan behandelen.

Indien er na twee tot drie dagen geen verbetering optreedt, zijn amoxicilline + clavulaanzuur of cefuroxime axetil alternatieven die toelaten om de *Haemophilus influenzae* die resistent zijn tegen ampicilline en de *Moraxella catarrhalis* die grotendeels resistent zijn tegen ampicilline, te behandelen.

In het geval van niet-IgE-gemedieerde allergie kan een cefalosporine worden gebruikt en zal de voorkeur worden gegeven aan cefuroxime axetil. In het geval van IgE-gemedieerde allergie zal men kiezen voor trimethoprim-sulfamethoxazol. Bij gebrek aan respons op trimethoprim + sulfamethoxazol is levofloxacin een doeltreffend alternatief dat aanbevolen wordt door de IDSA, maar er is weinig onderzoek verricht naar het gebruik van fluoroquinolonen in de pediatrie en de documentatie over hun veiligheid (vooral omkeerbare gewrichtsaandoeningen) zijn van onvoldoende degelijke kwaliteit om het gebruik ervan aan te bevelen.

3.3.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Amoxicilline 75-100 mg/kg/dag in 3 giften. De hoge dosis wordt aanbevolen door BAPCOC voor bestrijding van pneumokokken met een verminderde gevoeligheid voor penicilline. Er zijn evenwel geen studies die de standaarddoses van 50 mg/kg en 75-100 mg/kg vergelijken op het vlak van klinische werkzaamheid. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Cefuroxime axetil 30-50 mg/kg in 3 giften.



Amoxiclavulaanzuur 50/37,5 mg/kg in 3 giften. In de praktijk is het erg ingewikkeld om te vragen amoxicilline toe te voegen om de dosis van 75 tot 100 mg/kg amoxicilline te bereiken zonder de dosis clavulaanaat te verhogen. Bovendien lijkt het ons dat de huidige epidemiologische context, evenals het ontbreken van studies die de klinische superioriteit aantonen van de hoogste dosis amoxicilline, het aanbevelen van een dubbel voorschrift van amoxicilline + clavulaanzuur en amoxicilline niet kan rechtvaardigen.

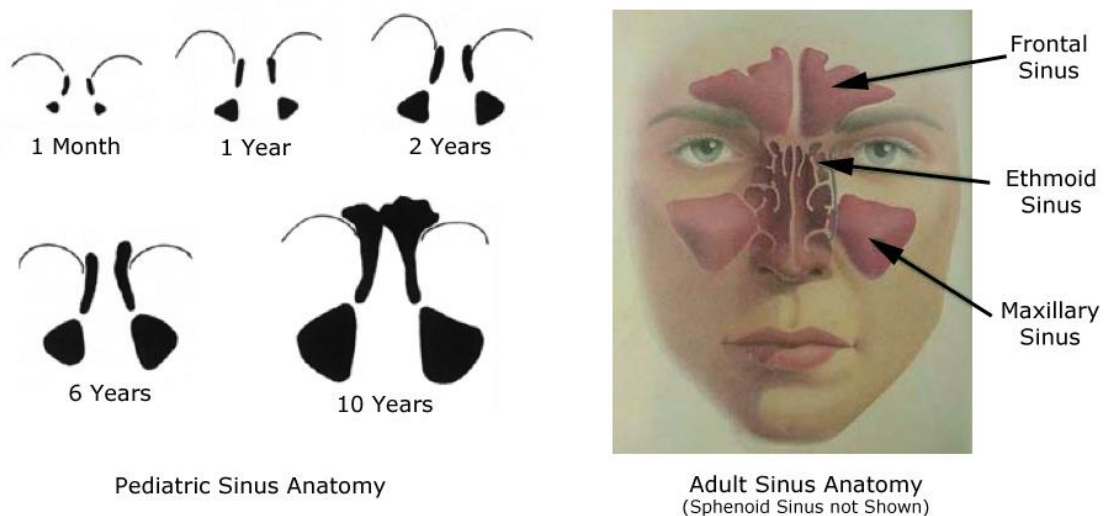
Trimethoprim 8 mg/kg/dag en sulfamethoxazol 40 mg/kg/dag in 3 giften (BAPCOC)

Levofloxacin 10 mg per kg in 2 giften (Shekelle 2010)

Duur: idem AOM. Het lijkt verstandiger om minstens 7 dagen te behandelen behalve bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem voor wie een langere behandeling nodig is.

3.3.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

Ter herinnering: de sinussen ontwikkelen zich geleidelijk tijdens de kinderjaren waarbij de maxillaire sinussen zeer weinig ontwikkeld zijn en de sferoïdale sinussen niet pneumatisch zijn tot de leeftijd van 6 jaar en de frontale sinussen zich pas beginnen te ontwikkelen tegen de leeftijd van 8-10 jaar. Sinusitis bij kinderen onder de leeftijd van 1 jaar is zeldzaam en de moeilijkheid van het stellen van de diagnose op die leeftijd rechtvaardigt ongetwijfeld een doorverwijzing van het kind naar een specialist wanneer deze diagnose wordt gesteld.



3.3.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

- Periorbitale complicaties
- Intracraniale complicaties (sinus cavernosus trombose...)
- Osseuze complicaties (Pott's puffy tumor...)
- Recidiverende bacteriële sinusitis voor het uitsluiten van een predisponerende onderliggende aandoening: immunodeficiëntie, mucoviscidose, trilhaarpathologie...



- Bij jonge kinderen met een unilaterale persisterende purulente rinorroe moet zeker gedacht worden aan de mogelijkheid van een vreemd voorwerp in de neus en moet doorverwezen worden naar een NKO-arts.

3.3.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Neen, maar in geval van recidiverende infecties is het aan te raden om een anatomische of functionele oorzaak op te sporen.



4. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij laryngitis, tracheïtis, bronchitis en epiglottitis bij het kind in de ambulante zorg

4.1. Pseudo-kroep (acute laryngotrache-(bronch)itis)

4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.1.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

4.1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Geen gegevens.

4.1.1.1.2. Wat zeggen de studies?

4.1.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor valse kroep bij kinderen

Antibiotics versus placebo or no treatment for croup in children

Bibliography: Johnson 2009

In deze systematische review werden SR's, RCT's en observationele studies gezocht die een behandeling met antibiotica evalueerden bij kinderen met valse kroep.

Er werden geen SR's, RCT's, of observationele studies gevonden van voldoende kwaliteit (volgens de criteria van Johnson 2009) die antibiotica evalueerden bij kinderen met milde, matige of ernstige valse kroep.

4.1.1.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

4.1.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.



4.1.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

4.1.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

4.1.2. Wat zegt de deskundige? (Raes 2016)

4.1.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/ veiligheid/tolerantie)?

Geen antibiotica.

4.1.2.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Geen antibiotica.

4.1.2.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

Geen antibiotica.

4.1.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Hospitalisatie is zelden nodig. Uitzonderlijk bij ongerustheid van de ouders is dit wel aangewezen.

4.1.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Geen gegevens over preventie van pseudo-kroep.

4.1.3. Wat besluit de jury?

4.1.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?

Geen antibiotica. (GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)



4.1.3.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Geen antibiotica. (GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)

4.1.3.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

Geen antibiotica. (GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)

4.1.3.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Hospitalisatie is zelden nodig. Uitzonderlijk bij ongerustheid van de ouders is dit wel aangewezen.

De ongerustheid van de ouders moet worden aangepakt in de eerste lijn. In geval van ernstige respiratoire nood, moet doorverwezen worden naar het ziekenhuis (Westley clinical score (Westley 1978)).

(GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)

4.1.3.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Er zijn geen gegevens beschikbaar over preventie van pseudo-kroep. De jury kan deze vraag dan ook niet beantwoorden.

4.2. Acute tracheïtis

4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De bibliografiegroep vond voor deze pathologie geen SR's of RCT's die voldeden aan de inclusiecriteria.

4.2.2. Wat zegt de deskundige? (Raes 2016)

4.2.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

4.2.1.2.1. Epidemiologie

Sinds de veralgemeende vaccinatie tegen Haemophilus influenzae type b, is bacteriële tracheïtis de belangrijkste oorzaak geworden van acute, levensbedreigende bovenste luchtweg obstructie bij kinderen boven de leeftijd van 2 jaar, met een range van 4 weken tot 13 jaar en een gemiddelde leeftijd van 4 jaar. (Hopkins 2006)



4.2.1.2.2. Etiologie

Vaak als een secundaire bacteriële infectie (*Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus species*, orale anaeroben) na een vooraf bestaande virale infectie (parainfluenza, adenovirus, influenza A en B) (Brook 1997).

4.2.1.2.3. Klinisch verloop

Blaffende, hese hoest met stridoreuse ademhaling bij kind met hoge koorts, toxisch uitzicht en progressief toenemende ademnood.

4.2.2.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

Therapie: Urgentie en dringende doorverwijzing naar het ziekenhuis.

4.2.2.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Niet van toepassing.

4.2.2.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?

Niet van toepassing.

4.2.2.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Urgentie en dringende doorverwijzing naar het ziekenhuis is aangewezen.

4.2.2.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Er zijn geen gegevens beschikbaar over preventie.

4.2.3. Wat besluit de jury?

4.2.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties) / veiligheid / tolerantie)?

Bacteriële tracheïtis komt zelden voor.

Het is een medische urgentie en er moet worden doorverwezen naar het ziekenhuis voor behandeling.

(GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)



4.2.3.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

Urgentie en dringende doorverwijzing naar het ziekenhuis is aangewezen en dit wordt best niet ambulantly behandeld. (GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)

4.2.3.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Urgentie en dringende doorverwijzing naar het ziekenhuis is aangewezen en dit wordt best niet ambulantly behandeld. (GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)

4.2.3.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?

Urgentie en dringende doorverwijzing naar het ziekenhuis is aangewezen en dit wordt best niet ambulantly behandeld. (GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)

4.2.3.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Urgentie en dringende doorverwijzing naar het ziekenhuis is aangewezen en dit wordt best niet ambulantly behandeld. (GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)

4.2.3.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Urgentie en dringende doorverwijzing naar het ziekenhuis is aangewezen en dit wordt best niet ambulantly behandeld. (GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)

4.3. Acute bronchitis

4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.3.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

4.3.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008)

4.3.1.1.1.1. Definitie

Geen van de richtlijnen geeft een definitie voor de term "bronchitis", omdat het probleem vanuit verschillende uitgangspunten wordt benaderd (hoest, luchtweginfectie).



4.3.1.1.1.2. Indicaties voor een behandeling met antibiotica

BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008 zijn het erover eens dat antibiotica niet geïndiceerd zijn of niet zouden moeten worden voorgeschreven.

DM acute cough 2011 en NICE respiratory tract 2008 vermelden enkele gevallen waarin een antibioticum wel nog kan geïndiceerd zijn, zoals bij immunedepressie of bij een ernstig zieke patiënt.

4.3.1.1.2. Wat zeggen de studies?

4.3.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor acute bronchitis/hoest

Antibiotics versus placebo or no treatment for bronchitis / cough
--

Bibliography: Smith 2014

De systematische review en meta-analyse van Smith (Smith 2014) rapporteert één open-label RCT bij kinderen (Little 2005), waar een kuur van 10 dagen met antibiotica (amoxicilline 750 mg/dag in 3 doses per dag, 375 mg/dag indien jonger dan 10 jaar; erythromycine 1.000 mg/dag in vier doses per dag bij allergie), werd vergeleken met geen behandeling.

Bij kinderen met acute hoest, resulteerde een behandeling met antibiotica (amoxicilline of erythromycine), vergeleken met geen behandeling:

- **niet** in een statistisch significant verschil van gemiddeld aantal dagen met hoest. (*GRADE B*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van gemiddeld aantal dagen onwel zijn. (*GRADE B*)
- **niet** in een statistisch significant verschil in gemiddeld aantal dagen met verminderde activiteit. (*GRADE B*)
- **niet** in een statistisch significant verschil in aantal patiënten met ongewenste effecten. (*GRADE B*)

4.3.1.2. Vraag B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

4.3.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008)

Enkel de richtlijn DM acute cough 2008 vermeldt amoxicilline als een eerste keuze wanneer een antibioticum wordt voorgeschreven bij een hoogrisicopatiënt.

4.3.1.2.2. Wat zeggen de studies?

4.3.1.2.2.1. Antibioticum A versus antibioticum B voor acute bronchitis

De Clinical Evidence systematische review door Wark (Wark 2015), zocht naar RCT's die antibiotica vergeleek met placebo of andere behandelingen. Maar één studie bij kinderen werd gevonden, maar de antibiotica die in deze studie werden vergeleken, zijn niet op de markt in België.

4.3.1.2.2.2. Uitgesteld AB versus onmiddellijk AB of geen AB voor acute bronchitis

In deze systematische review van Spurling et al. (Spurling 2013), werd maar één studie gevonden die onmiddellijk versus uitgesteld voorschrijven van antibiotica vergeleek voor eindpunten gerelateerd aan hoest (Arroll 2002). Deze studie includeerde echter zowel volwassenen als kinderen, zonder subgroepanalyse bij de pediatrie populatie. De studie vond geen verschil tussen de twee voorschrijfstrategieën voor de klinische eindpunten koorts, hoest, pijn of malaise.



4.3.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

4.3.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

4.3.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008)

Twee van de drie richtlijnen geven aanbevelingen voor wanneer een kind naar het ziekenhuis moet verwezen worden. Dit is onder andere bij het verslechteren van de algemene toestand, een psychosociale omgeving waarin de zorg niet gegarandeerd is, bij een onderliggende aandoening, zeer jonge leeftijd, en onvoldoende vloeistof- of voedselinname.

4.3.1.4.2. Wat zeggen de studies?

Geen gegevens.

4.3.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

4.3.1.6. Niet-antibiotische behandeling (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008)

De richtlijn DM acute cough 2012 stelt dat er weinig evidentie is om β 2-agonisten voor te schrijven voor acute hoest, en dat deze veel ongewenste effecten veroorzaken (bij 1 tot 2 op 3 patiënten).

Het stelt ook dat medicatie tegen hoest meestal niet effectief is, met uitzondering van dextromethorfan en guaifenesine, welke kunnen voorgeschreven worden bij vervelende nachtelijke hoest. Deze aanbeveling is echter van toepassing op volwassenen.

4.3.2. Wat zegt de deskundige? (Raes 2016)

4.3.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

Er bestaat geen duidelijke consensus omtrent een operationele definitie van “acute bronchitis” bij kinderen.

Clinici gebruiken de term bronchitis vaak wanneer een patiënt te ziek is voor een “common cold” en te weinig ziek voor een pneumonie. Een acuut ontstane droge of productieve hoest is het meest dominante symptoom, meestal voorafgegaan door symptomen van bovenste luchtweginfectie (Chang 2012). Bij klinisch onderzoek treft men meestal rhonchi of grof krakende, crepiterende geluiden aan bij longauscultatie, de algemene toestand is meestal bewaard en er is zelden een



verhoogde ademhalingsinspanning. Afhankelijk van de etiologie en de leeftijd kunnen andere symptomen voorkomen waaronder koorts en wheezing.

Infectieuze etiologie (Walsh 2015)

- De oorzaak is meestal viraal, waaronder vooral influenza virussen, adenovirussen, parainfluenza virussen en RSV (respiratoir syncytiaal virus), en humaan metapneumovirus, alsook rhinovirussen en coronavirussen die echter meestal een common cold veroorzaken.
- Mycoplasma pneumoniae, Bordetella pertussis en Chlamydia pneumoniae kunnen vermoed worden op basis van epidemiologie, leeftijd en hoestkarakteristieken.

4.3.2.2. Vraag B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Voor zover een acute bronchitis bij een vooraf gezond kind niet gecompliceerd is door een bacteriële infectie van de hogere luchtwegen (o.a. rhinosinusitis, mastoïditis) en/of een pneumonie, is een routinematige opstart van antibiotica niet aangewezen. Er is geen snellere genezing t.o.v. placebo (Smith 2014).

4.3.2.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

Niet van toepassing.

4.3.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Herevaluatie met eventueel aanvullend onderzoek en/of verdere doorverwijzing zijn noodzakelijk bij tekens van toenemend veralgemeend ziek-zijn en/of blijvende hoest.

4.3.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

De deskundige heeft deze vraag niet beantwoord.

4.3.3. Wat besluit de jury?

4.3.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

Voor een acute bronchitis bij een vooraf gezond kind, dienen geen antibiotica gestart te worden. Ze is van virale oorsprong en het gebruik van antibiotica is zinloos. Er is geen snellere genezing t.o.v. placebo. (Smith 2014) (*GRADE B, sterke aanbeveling*)

Ouders informeren over de duur van de hoest, waarbij ongeveer 50% verdwenen is na 10 dagen en 90% na 25 dagen, is aangewezen (Thompson 2013). (*GRADE C, zwakke aanbeveling*)



Herevaluatie met eventueel aanvullend onderzoek en/of verdere doorverwijzing zijn noodzakelijk bij tekens van toenemend veralgemeend ziek-zijn en/of blijvende hoest.

Figuur 1. Duur acut hoesten (Hay 2003) (bron: presentatie van Prof. Raes)

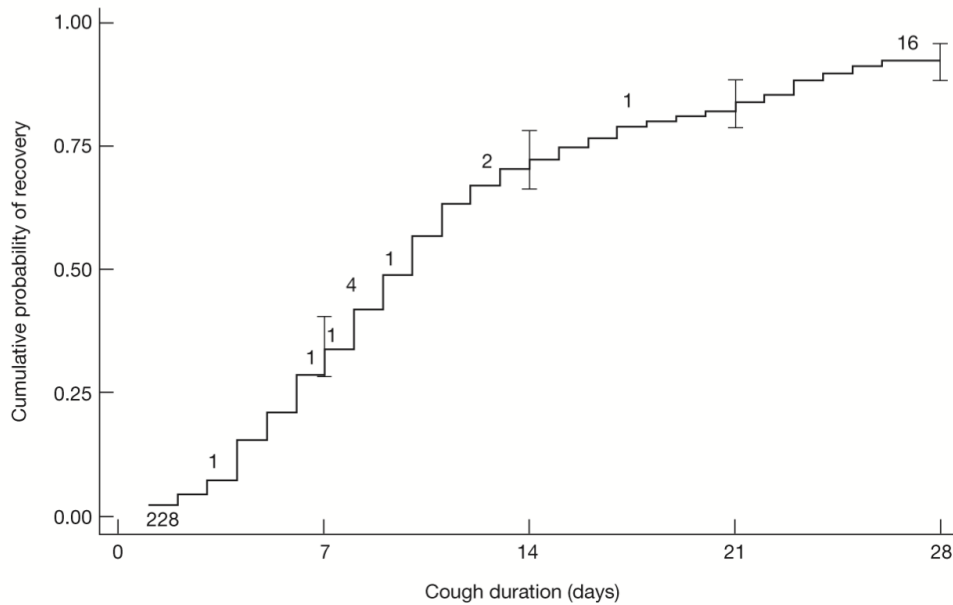


FIGURE 2 Kaplan–Meier curve of cough duration (bars indicate 95% CI; numbers above the curve are censored cases)

Tabel 6. Duur hoesten: variabelen (Hay 2003) (bron: presentatie van Prof. Raes)

TABLE 3 Univariable hazard ratios (95% CI) for cough duration

Variables (no. available for analysis) ^a	Median cough duration (days)	Hazard ratio ^b (95% CI)	P-value
Attends daycare, nursery or school (227)			
No	9	1	
Yes	11	0.71 (0.53–0.95)	0.018
Treatment variables			
Antibiotic treatment (225)			
No	10	1	
Yes	10	0.94 (0.65–1.37)	0.76
Bronchodilator treatment (225)			
No	9	1	
Yes	14	0.58 (0.35–0.95)	0.02

4.3.3.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

Geen antibioticum.

(GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)

4.3.3.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Niet van toepassing.



4.3.3.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

Niet van toepassing.

4.3.3.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Herevaluatie met eventueel aanvullend onderzoek en/of verdere doorverwijzing zijn noodzakelijk bij tekens van toenemend veralgemeend ziek-zijn, verstoring van dagactiviteiten en nachtrust, veranderd aspect van de hoest en/of blijvende hoest (> 1 maand).

(GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)

4.3.3.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp. De jury kan deze vraag dus niet beantwoorden.

4.4. Acute epiglottitis

4.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Dit onderwerp is niet opgenomen in het literatuuronderzoek.

4.4.2. Wat zegt de deskundige? (Raes 2016)

4.4.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

Acute epiglottitis is een invasieve cellulitis van de epiglottis en de omgevende supraglottis structuren (aryepiglottische plooi, vallecula).

Etiologie: Haemophilus influenzae type b (60 tot 98% van gerapporteerde gevallen).

Na routine vaccinatie met geconjugerd vaccin (1990) tegen Haemophilus influenzae type b betreft het in 90 à 95% volwassenen, meestal met niet identificeerbaar bacterieel agens.

Klinisch verloop:

- karakteristiek, acuut en kan snel leiden tot een plotse, complete obstructie van de (bovenste) luchtweg
- toenemend toxisch uitzicht. Speekselvloed is een sensitief (79%) en specifiek (94%) teken voor de diagnose van epiglottitis. Afwezigheid van hoesten is 98 % sensitief en 100 % specifiek. (Tibballs 2011)



4.4.2.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

Urgentie en dringende doorverwijzing naar het ziekenhuis is aangewezen.

4.4.2.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Niet van toepassing.

4.4.2.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

Niet van toepassing.

4.4.2.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Urgentie en dringende doorverwijzing naar het ziekenhuis is aangewezen.

4.4.2.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Chemoprophylaxie voor naaste contacten met kind met H Influenzae type b epiglottitis:

1. Huisgenoten:

- Enkel wanneer er niet of onvolledig gevaccineerde kinderen jonger dan 4 jaar zijn
 - o met rifampicine (20 mg/kg/dag) 1x/dag gedurende 4 dagen met maximum van 600 mg/dag
- Iedereen (ongeacht immuunstatus) om "ping-pong" verspreiding van dragerschap te voorkomen
- voor zwangeren: IM ceftriaxone
- Zieke kind NIET indien adequate antibiotica-therapie (3^{de} generatie cefalosporines), wel indien ander antibioticum

2. Niet voor schoolcontacten

3. Contact met oudere kinderen/volwassenen: enkel in geval van Haemophilus influenzae type b of meningococcal epiglottitis.

4.4.3. Wat besluit de jury?

4.4.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

Na routine vaccinatie met geconjugerd vaccin (1990) tegen Haemophilus influenzae type b is epiglottitis bij kinderen eerder zeldzaam geworden. Het is een urgentie en moet behandeld worden in het ziekenhuis.

(GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)



4.4.3.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

Urgentie en dringende doorverwijzing naar het ziekenhuis; niet ambuland.

(GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)

4.4.3.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Urgentie en dringende doorverwijzing naar het ziekenhuis is aangewezen, dus niet van toepassing.

4.4.3.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

Urgentie en dringende doorverwijzing naar het ziekenhuis is aangewezen, dus niet van toepassing.

4.4.3.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Altijd doorverwijzen.

(GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)

4.4.3.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Chemoprophylaxie voor naaste contacten met kind met H Influenzae type b epiglottitis zal worden opgestart in het uitzonderlijke geval van epiglottitis die wordt behandeld in het ziekenhuis.

(GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)



5. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij bronchiolitis bij het kind in de ambulante zorg

5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

5.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)

5.1.1.1.1. Definitie

De term “bronchiolitis” is niet duidelijk gedefinieerd, maar beide richtlijnen geven diagnostische criteria voor bronchiolitis.

5.1.1.1.2. Indicaties voor een behandeling met antibiotica

Beide richtlijnen zijn het eens dat antibiotica niet zouden moeten gebruikt worden bij kinderen met bronchiolitis.

5.1.1.2. Wat zeggen de studies?

Antibiotica versus placebo or of geen behandeling voor bronchiolitis bij kinderen jonger dan 2 jaar

Antibiotics versus placebo or no treatment for bronchiolitis in children under two years of age
--

Bibliography: Farley 2014

In deze meta-analyse werden RCT's gezocht die een behandeling met een antibioticum vergeleken met placebo of geen behandeling voor bronchiolitis bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Er werden 7 RCT's gevonden. Kinderen tot 2 jaar werden geïncludeerd.

6 van de geïncludeerde RCT's rekruteerden kinderen gebaseerd op een klinische diagnose van bronchiolitis. Eén studie includeerde enkel virologisch bevestigde gevallen van RSV-infectie.

De orale antibiotica die gebruikt werden in de studies waren ampicilline, erythromycine, azithromycine en clarithromycine.

Bij kinderen met bronchiolitis, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo:

- in een statistisch significante **afname** van wheeze op dag 3. (GRADE C)
- in een statistisch significante **toename** van wheeze op dag 5. (GRADE C)
- **niet** in een statistisch significant verschil van aantal dagen met zuurstoftoediening, of duur van de symptomen. (GRADE A)



- **niet** in een statistisch significant verschil van mortaliteit of wheeze op dag 7. (*GRADE B*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van wheeze op dag 1, zuurstofsaturatie <96% op dag 3, of koorts. (*GRADE C*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van zuurstofsaturatie <96% op dag 1, of op dag 5 (*GRADE C (VERY LOW)*)

5.1.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

5.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)

Aangezien beide richtlijnen stellen dat antibiotica niet geïndiceerd zijn voor bronchiolitis, raden ze geen specifieke keuze aan.

5.1.2.2. Wat zeggen de studies?

5.1.2.2.1. Azithromycine versus placebo of geen behandeling voor bronchiolitis bij kinderen jonger dan 2 jaar

Azithromycin versus placebo or no treatment for bronchiolitis in children under two years of age

Bibliography: Farley 2014

In deze meta-analyse werden RCT's gezocht die een behandeling met azithromycine vergeleken met placebo of geen behandeling voor bronchiolitis bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Er werden 3 RCT's gevonden. De kinderen in deze studies waren tot 2 jaar oud.

Azithromycine werd gegeven in een dosis van 10 mg/kg/dag gedurende 3 dagen in één studie, gedurende 7 dagen in een andere studie, en in een eenmalige hoge dosis van 30 mg/kg in een derde studie.

Bij kinderen met bronchiolitis, resulteerde een behandeling met azithromycine, in vergelijking met placebo, **niet** in een statistisch significant verschil van duur van opname in het ziekenhuis. (*GRADE A*)

Azithromycin versus placebo for bronchiolitis in children under two years of age

Bibliography: McCallum 2015

Deze RCT vergeleek een behandeling met azithromycine met placebo of geen behandeling voor bronchiolitis bij Australische inheemse (Aboriginal) kinderen jonger dan 2 jaar.

Azithromycine werd gegeven in een dosis van 30 mg/kg één maal per week, gedurende 3 weken.

In deze hoogrisicopopulatie werd geen statistisch significant verschil gezien met azithromycine versus placebo van de duur van opname in het ziekenhuis, duur van zuurstoftoediening, symptomen en tekens op dag 21, of heropnames omwille van respiratoire redenen binnen de 6 maanden.



5.1.2.2. Erythromycine versus placebo of geen behandeling voor bronchiolitis bij kinderen jonger dan 2 jaar

Erythromycin versus placebo or no treatment for bronchiolitis in children under two years of age

Bibliography: Farley 2014

In deze meta-analyse werden RCT's gezocht die een behandeling met erythromycine vergeleken met placebo of geen behandeling voor bronchiolitis bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Er werd 1 RCT gevonden. De kinderen in deze studies waren tot 2 jaar oud.

Erythromycine werd gegeven in een dosis van 40 mg/kg/dag in 4 doses per dag, gedurende 7 dagen. Bij kinderen met bronchiolitis, resulteerde een behandeling met erythromycine, in vergelijking met placebo, in een statistisch significante **toename** van duur van opname in het ziekenhuis. (*GRADE B*)

5.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

5.1.3.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)

Aangezien beide richtlijnen stellen dat antibiotica niet geïndiceerd zijn voor bronchiolitis, raden ze geen specifieke keuze aan.

5.1.3.2. Wat zeggen de studies?

Geen gegevens.

5.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

5.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)

Volgens NICE bronchiolitis 2015, zijn alarmsymptomen voor doorverwijzing naar het ziekenhuis een ademhalingsfrequentie hoger dan 60/minuut en (risico op) dehydratatie. Ernstiger tekens (apneu, cyanose, ernstige ademnood) kunnen een spoedverwijzing indiceren.

Behandeling in tweede lijn kan ook aangewezen zijn bij comorbiditeit, jonge of premature zuigelingen, of onzekerheid over de kwaliteit van de zorg die de patiënt zou krijgen.

5.1.4.2. Wat zeggen de studies?

Geen gegevens.

5.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.



5.1.6. Niet-antibiotische behandeling (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)

NICE bronchiolitis 2015 beveelt volgende behandelingen niet aan: hypertone zoutoplossing, vernevelde adrenaline, salbutamol, montelukast, ipratropiumbromide, systemische of inhalatiecorticosteroiden, een combinatie van systemische corticosteroiden en vernevelde adrenaline.

5.2. Wat zegt de deskundige? (Raes 2016)

5.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

Geen antibiotica.

Het epidemisch voorkomend acute bronchiolitis syndroom bij het jonge kind, wordt in 60 tot 80% veroorzaakt door het respiratoir syncytiaal virus (RSV). Dankzij verbeterde labotechnieken werden ook andere virussen gedetecteerd, waaronder vooral humaan metapneumovirus (hMPV), naast rhinovirussen, adenovirussen, coronavirussen, enterovirussen, parainfluenza virus type 3, influenza virus. (Meissner 2016)

5.2.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Geen antibiotica.

Het routinematig opstarten van antibiotica heeft geen zin, gezien de kans op een bacteriële surinfectie bij jonge kinderen met bronchiolitis en zonder voorafgaande complicaties, kleiner is dan 1% (Spurling 2011).

5.2.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?

Geen antibiotica.

5.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Bij aanwezigheid van risicofactoren en/of verslechtering van de klinische toestand is doorverwijzing voor eventuele hospitalisatie aangewezen:

- zuigeling jonger dan 3 maanden
- voorgeschiedenis van prematuriteit (< 32 zwangerschapsweken)
- verhoogde kans op apnoe (prematuren, jonger dan 2 maanden, comorbiditeit) (Spurling 2011)



- onderliggende chronische longziekte (bronchopulmonale dysplasie), cardiopathie, immuundeficiëntie, neuromusculaire aandoening
- toenemende ademhalingsinspanning met ademhalingsfrequentie boven 60 à 70/minuut, apnoes
- bemoeilijkt drinken met onvoldoende vochtinname
- toenemende lethargie
- onveilige sociale situatie

5.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Profylactische toediening van monoclonale antistoffen (palivizumab) is mogelijk, doch onderworpen aan terugbetalingsvoorwaarden via de verplichte ziekteverzekering en voorbehouden voor prematuur geboren zuigelingen (Koninklijk Besluit 21.12.2000).

5.3. Wat besluit de jury?

5.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

Bij kinderen met bronchiolitis, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo, niet in een statistisch significant verschil van aantal dagen met zuurstoftoediening, of duur van de symptomen.

Behandeling met antibioticum is bijgevolg niet nodig. (*GRADE A, sterke aanbeveling*)

5.3.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

Bij kinderen met bronchiolitis, resulteerde een behandeling met azithromycine, in vergelijking met placebo, niet in een statistisch significant verschil van duur van opname in het ziekenhuis. (*GRADE A*)

Bij kinderen met bronchiolitis, resulteerde een behandeling met erythromycine, in vergelijking met placebo, in een statistisch significante toename van duur van opname in het ziekenhuis. (*GRADE B*)

Behandeling met een antibioticum is bijgevolg niet nodig en er is dus geen eerstekeuzemiddel of alternatief. (*Sterke aanbeveling*)

5.3.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Antibiotica zijn niet aangewezen. (*Sterke aanbeveling*)



5.3.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?

Antibiotica zijn niet aangewezen. *(Sterke aanbeveling)*

5.3.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Bij aanwezigheid van risicofactoren en/of verslechtering van de klinische toestand is doorverwijzing voor eventuele hospitalisatie aangewezen:

- zuigeling jonger dan 3 maanden
- voorgeschiedenis van prematuriteit (<32 zwangerschapsweken)
- verhoogde kans op apnoe (prematuren, jonger dan 2 maanden, comorbiditeit) (Spurling 2011)
- onderliggende chronische longziekte (bronchopulmonale dysplasie), cardiopathie, immuundeficiëntie, neuromusculaire aandoening
- toenemende ademhalingsinspanning met ademhalingsfrequentie boven 60 à 70/ minuut, apnoes
- bemoeilijkt drinken met onvoldoende vochtinname
- toenemende lethargie
- onveilige sociale situatie

(GRADE: geen studies dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)

5.3.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Profylactische toediening van monoclonale antistoffen (palivizumab) is mogelijk, doch onderworpen aan terugbetalingsvoorwaarden via de verplichte ziekteverzekering en voorbehouden voor prematuur geboren zuigelingen en andere risicocategorieën (Koninklijk Besluit 21.12.2000). De ouders moeten contact opnemen met hun neonataal centrum om deze profylaxe te kunnen krijgen tijdens de risicoperiode voor RSV-infectie. ([Repertorium BCFI](#))

(Sterke aanbeveling)



6. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij in de gemeenschap verworven pneumonie bij het kind in de ambulante zorg

6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

6.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011)

6.1.1.1.1. Definitie

Twee van de drie richtlijnen definiëren de term “Community-Acquired pneumonia”. De IDSA CAP 2011-richtlijn en de BTS CAP 2011-richtlijn gebruiken dezelfde definitie, namelijk “de tekens en symptomen van pneumonie in een daarvoor gezond kind, veroorzaakt door een infectie die buiten het ziekenhuis werd opgelopen.”

6.1.1.1.2. Indicaties voor een behandeling met antibiotica

BAPCOC 2012 en BTS CAP 2011 bevelen beiden aan dat bij alle kinderen die een klinische diagnose van pneumonie kregen, antibiotica worden toegediend (sterke aanbeveling van BAPCOC 2012 maar met een laag niveau van evidentie, expertenopinie voor BTS CAP 2011). BTS CAP 2011 maakt een uitzondering op deze regel voor kinderen jonger dan 2 jaar, bij wie virale pathogenen meer voorkomen (Expertenenopinie).

IDSA CAP 2011 raadt amoxicilline aan in gevallen waar een bacteriële verwekker wordt vermoed (de richtlijn beveelt aan eerst onderzoeken uit te voeren om virale pathogenen op te sporen, zie ook “keuze van antibioticum” hieronder (6.1.2.1.)). Niveaus van evidentie zijn onduidelijk omdat ze van toepassing zijn op de keuze van het antibioticum, behalve voor de stelling waarbij tegen het routinegebruik van antibiotica bij kinderen van kleuterleeftijd wordt geadviseerd (deze is een sterke aanbeveling met hoog niveau van evidentie).

6.1.1.2. Wat zeggen de studies?

6.1.1.2.1. AB versus placebo of geen behandeling voor pneumonia met wheeze bij kinderen

Antibiotic therapy vs placebo or no treatment for pneumonia with wheeze in children
--

Bibliography: Lassi 2014



In deze systematische review werd een search uitgevoerd naar RCT's waarin om het even welk antibioticum werd vergeleken met placebo of geen behandeling voor niet-ernstige pneumonie en wheeze bij kinderen van 2-59 maand oud.

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria.

6.1.1.2.2. AB versus placebo of geen behandeling voor *Mycoplasma pneumoniae*-infectie

AB vs placebo or no treatment for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to <i>Mycoplasma pneumoniae</i> in children
--

Bibliography: Gardiner 2015

In deze meta-analyse werd gezocht naar RCT's die antibiotica vergeleken met placebo of geen behandeling voor CAP bij kinderen veroorzaakt door *Mycoplasma pneumoniae*.

Deze meta-analyse vond maar één RCT voor deze vergelijking. Deze RCT maakte geen onderscheid tussen bovenste en onderste luchtweginfectie. Om deze reden rapporteerde de bibliografiegroep deze studie niet.

6.1.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

6.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011)

Alle drie de richtlijnen bevelen amoxicilline aan als eerste keuze, maar BAPCOC 2012 in hogere doses (75-100 mg/kg/dag in 3 tot 4 doses) dan IDSA CAP 2011 (90 mg/kg/dag in 2 doses, of 75 mg/kg/dag in 3 doses). De BTS CAP 2011 beveelt geen dosis aan.

Alternatieven zijn co-amoxiclavulaat of macroliden; azithromycine en clarithromycine werden vermeld door zowel BAPCOC 2012 en BTS CAP 2011. Macroliden moeten volgens IDSA CAP 2011 en BAPCOC 2012 voorbehouden worden voor atypische pathogenen.

IDSA CAP 2011 is de enige richtlijn die ook een griepvaccin aanbeveelt in het geval van CAP die kenmerken vertoont van een virale infectie, tijdens perioden waarin het virus circuleert.

6.1.2.2. Wat zeggen de studies?

6.1.2.2.1. Antibioticum A versus antibioticum B voor CAP bij kinderen

6.1.2.2.1.1. Azithromycine versus erythromycine

Azithromycin vs erythromycin for CAP in children

Bibliography: Lodha 2013

In deze meta-analyses werd een behandeling met orale azithromycine vergeleken met orale erythromycine voor CAP bij kinderen.

De kinderen in de studies waren 1 maand tot 16 jaar oud en werden gedurende 14 tot 30 dagen opgevolgd. De studies vonden plaats in Nederland, de VS en Chili.



De diagnose van pneumonie in de studies was gebaseerd op ofwel klinische, ofwel radiologische tekenen.

Azithromycine werd gegeven in een dosis van 10 mg/kg/dag gedurende 3 dagen (2 studies) of 10 mg/kg/dag voor 1 dag, gevolgd door 5 mg/kg/dag gedurende 4 dagen (2 studies).

Erythromycine werd gegeven in een dosis van 40 mg/kg/dag gedurende 10 dagen in 3 studies, en in een dosis van 50 mg/kg/dag gedurende 14 dagen in één studie.

Bij kinderen met community-acquired pneumonia, resulteerde een behandeling met azithromycine gedurende 3-4 dagen, vergeleken met erythromycine gedurende 10-14 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van genezing, falen of ongewenste effecten. (GRADE C)

6.1.2.2.1.2. Clarithromycine versus erythromycine

Clarithromycin vs erythromycin for CAP in children

Bibliography: Lodha 2013

In deze meta-analyse werd een behandeling met orale clarithromycine vergeleken met orale erythromycine voor CAP bij kinderen.

Er werd maar één studie gevonden. Die vond plaats in de VS. De kinderen waren 3 tot 16 jaar oud.

De pneumonie werd radiologisch bevestigd.

Clarithromycine werd in een dosis van 15 mg/kg/dag gegeven, gedurende 10 dagen. Erythromycine werd in een dosis van 40 mg/kg/dag gegeven gedurende 10 dagen.

Bij kinderen met community-acquired pneumonia, resulteerde een behandeling met clarithromycine gedurende 10 dagen, vergeleken met erythromycine gedurende 10 dagen:

- **niet** in een statistisch significant verschil van genezing of van ongewenste effecten. (GRADE B)
- **niet** in een statistisch significant verschil van klinisch succes, falen of van herval. (GRADE C)

6.1.2.2.1.3. Azithromycine versus amoxicilline + clavulaanzuur

Azithromycin vs amoxicillin+clavulanate for pneumonia in children
--

Bibliography: Laopaiboon 2015

In deze meta-analyse werd een behandeling met oraal azithromycine vergeleken met oraal amoxicilline + clavulaanzuur voor CAP.

De diagnose van pneumonie in de studies was gebaseerd op ofwel klinische of radiologische tekenen.

Er werd een subgroepanalyse gemaakt van de pediatrie studies. De kinderen in deze studies waren 3 maand tot 16 jaar oud. De follow-up varieerde van 30 dagen tot 6 weken.

De studies vonden plaats in Nederland en de VS.

Azithromycine werd gegeven in een dosis van 10 mg/kg/dag, eenmaal per dag gedurende 3 dagen in één studie, en in een dosis van 10 mg/kg éénmalig op dag 1, gevolgd door 5 mg/kg/dag eenmaal per dag gedurende 4 dagen in twee studies.



Amoxicilline + clavulaanzuur werd gegeven in een dosis van 40-50 mg/kg/dag (amoxicilline), in drie doses gedurende 10 dagen, wat een lagere dosis is dan gebruikelijk aanbevolen in België (75 mg/kg/dag).

Bij kinderen met community-acquired pneumonia, resulteerde een behandeling met azithromycine, vergeleken met amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 10 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van klinisch falen. (*GRADE C (VERY LOW)*)

6.1.2.2.1.4. Azithromycine versus amoxicilline

Azithromycin vs amoxicillin for CAP in children
--

Bibliography: Lodha 2013

In deze systematische review werd een search uitgevoerd voor RCT's waar een behandeling met azithromycine werd vergeleken met amoxicilline voor CAP bij kinderen.

De bibliografiegroep rapporteerde de resultaten niet aangezien de steekproefgrootte te klein was (<40 deelnemers per arm).

6.1.2.2.1.5. Amoxicilline + clavulaanzuur versus amoxicilline

Amoxicillin/clavulanate vs amoxicillin for CAP in children

Bibliography: Lodha 2013

In deze meta-analyse werd een behandeling met oraal amoxicilline + clavulaanzuur vergeleken met oraal amoxicilline alleen voor CAP bij kinderen.

Er werd maar één studie gevonden. De kinderen waren 2 tot 12 jaar oud.

Niet-ernstige pneumonie, gedefinieerd volgens WHO, werd klinisch gediagnosticeerd.

Amoxicilline + clavulaanzuur werd gegeven in een dosis van 250 + 62,5 mg/dag of 500 + 125 mg/dag in drie doses, gedurende 10 dagen.

Amoxicilline werd gegeven in een dosis van 250 of 500 mg/dag in drie doses gedurende 10 dagen.

Aangezien aanpassing van de dosis op geleide van het gewicht beperkt was tot twee opties, is het mogelijk dat deze doses onder- of overgedoseerd waren.

Bij kinderen met community-acquired pneumonia, resulteerde een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 10 dagen, vergeleken met amoxicilline gedurende 10 dagen:

- in een statistisch significante **afname** van slechte of geen respons. (*GRADE C*)
- in een statistisch significante **toename** van genezing. (*GRADE C (VERY LOW)*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van complicaties of ongewenste effecten. (*GRADE C (VERY LOW)*)

6.1.2.2.1.6. Co-trimoxazol versus amoxicilline

Cotrimoxazole vs amoxicillin for CAP in children

Bibliography: Lodha 2013

In deze meta-analyse werd een behandeling met oraal co-trimoxazol vergeleken met oraal amoxicilline voor CAP bij kinderen.



De kinderen in de studies waren 2 tot 59 maand oud. Ze hadden allen niet-ernstige pneumonie, volgens de definitie van het WHO.

De diagnose van pneumonie was gebaseerd op klinische tekens.

Het deel trimethoprim van co-trimoxazol werd in een dosis gegeven die varieerde van 7-20 mg/kg/dag gedurende 5 dagen, welke een lagere dosis is dan gebruikelijk aanbevolen in België.

Amoxicilline werd in een dosis gegeven die varieerde van 25-50 mg/kg/dag gedurende 3-5 dagen, welke een lagere dosis is dan gebruikelijk aanbevolen in België (75-100 mg/kg/dag).

Bij kinderen met niet-ernstige community-acquired pneumonia, resulteerde een behandeling met co-trimoxazol gedurende 5 dagen, vergeleken met amoxicilline gedurende 3-5 dagen:

- **niet** in een statistisch significant verschil van falen of genezing. (*GRADE C*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van mortaliteit. (*GRADE C (VERY LOW)*)

Een bijkomende RCT (Rajesh 2013) werd gevonden, die gepubliceerd was na de einddatum van de search van deze meta-analyse.

Het includeerde 204 kinderen tussen 2 maand tot 5 jaar. Amoxicilline werd gegeven in een dosis van 40 mg/kg/dag in drie doses (lagere dosis dan gebruikelijk aanbevolen in België), co-trimoxazol werd gegeven in een dosis van 8 mg/kg/dag (trimethoprim) in twee doses.

In deze studie was er een statistisch significante **toename** van klinische genezing en een statistisch significante **afname** van falen van de behandeling met amoxicilline, in vergelijking met co-trimoxazol.

Aangezien het echter ging om een open-label studie met ondermaatse rapportering (onduidelijke randomisatie, allocation concealment, follow-up, geen berekening van betrouwbaarheidsintervallen), is het vertrouwen van de bibliografiegroep in deze resultaten zeer beperkt.

6.1.2.2.2. Antibioticum A versus antibioticum B voor Mycoplasma pneumonia

Antibiotics from the macrolide, tetracycline or quinolone class vs antibiotics from any other class for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children

Bibliography: Gardiner 2015

In deze meta-analyse werd gezocht naar RCT's die antibiotica van de klassen van de macroliden, tetracyclines of chinolonen (d.w.z. antibiotica die effectief zijn tegen Mycoplasma) vergeleken met placebo of met antibiotica van andere klassen (d.w.z. antibiotica die niet effectief zijn tegen Mycoplasma).

Er werden geen RCT's gevonden die specifiek de effectiviteit van antibiotica voor lagere luchtweginfecties ten gevolge van M. pneumoniae onderzochten.

6.1.2.2.3. Kortere versus langere duur van hetzelfde antibioticum voor CAP bij kinderen

6.1.2.2.3.1. 3 dagen versus 5 dagen amoxicilline

3 days vs 5 days amoxicillin for non-severe CAP in children aged 2 -59 months
--

Bibliography: Haider 2008



In deze meta-analyse werd een behandeling met oraal amoxicilline gedurende 3 dagen vergeleken met 5 dagen behandeling met amoxicilline bij kinderen met niet-ernstige CAP.

De kinderen die in de studies werden geïncludeerd waren tussen 2 en 59 maand oud.

De diagnose van pneumonie in de studies was gebaseerd op klinische tekens.

De dosis amoxicilline was 31-54 mg/kg/dag. Deze dosis is lager dan gebruikelijk aanbevolen in België.

Bij kinderen met niet-ernstige CAP, resulteerde een behandeling met 3 dagen amoxicilline, in vergelijking met 5 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van klinische genezing, falen van de behandeling of herval. (*GRADE B*)

6.1.2.2.3.2. 5 dagen amoxicilline versus 10 dagen amoxicilline

5 days versus 10 days amoxicillin for CAP in children
--

Bibliography: Greenberg 2014

In deze studie werd een behandeling met 5 dagen oraal amoxicilline vergeleken met een behandeling van 10 dagen voor CAP bij kinderen.

De kinderen waren 6 tot 59 maand oud en werden gedurende 30 dagen opgevolgd.

De diagnose van pneumonie werd radiologisch bevestigd.

Amoxicilline werd gegeven in een dosis van 80 mg/kg/dag in 3 doses.

De analyses van deze studie werden niet volgens het intention-to-treat principe uitgevoerd, en er was een eerder hoge uitval (19%). Hierdoor is het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten beperkt.

Bij kinderen met CAP, resulteerde een behandeling met amoxicilline gedurende 5 dagen vergeleken met 10 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van falen van de behandeling binnen de 30 dagen. (*GRADE B*)

6.1.2.2.3.3. 3 dagen versus 5 dagen co-trimoxazol

3 days vs 5 days cotrimoxazole for non-severe CAP in children aged 2 -59 months
--

Bibliography: Haider 2008

In deze meta-analyse werd een behandeling met oraal co-trimoxazol gedurende 3 dagen vergeleken met 5 dagen behandeling met co-trimoxazol bij kinderen met niet-ernstige CAP.

De kinderen die in de studies werden geïncludeerd, waren tussen 2 en 59 maand oud.

Het is niet duidelijk hoe de diagnose van pneumonia werd gesteld.

De dosis van co-trimoxazol was 30-45 mg/kg/dag in één studie en 80 mg/dag voor kinderen van 2-12 maanden en 160 mg/dag voor kinderen >12 maanden in een andere studie.

Bij kinderen met niet-ernstige CAP, resulteerde een behandeling met 3 dagen co-trimoxazol, vergeleken met 5 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van klinische genezing, falen van de behandeling of herval. (*GRADE B*)



6.1.2.2.4. Verschillende doseringsschema's van hetzelfde antibioticum voor CAP

6.1.2.2.4.1. Dubbele dosis co-trimoxazol versus standaarddosis

Double dose cotrimoxazole versus standard dose for non-severe CAP in children between 2 and 59 months of age

Bibliography: Lassi 2014a

In deze systematische review, werd een dosis van 16/80 mg/kg/dag co-trimoxazol vergeleken met een standaarddosis van 8/40 mg/kg/dag. Beide doses werden in twee doses per dag gegeven, gedurende 5 dagen.

Er werd maar één studie gevonden. De kinderen waren 2 tot 59 maand oud.

De diagnose van pneumonie werd gesteld op basis van klinische tekens.

Bij kinderen met community-acquired pneumonia, resulteerde een behandeling met co-trimoxazol in een dosis van 16/80 mg/kg/dag gedurende 5 dagen, in vergelijking met 8/40 mg/kg/dag gedurende 5 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van falen van de behandeling. (GRADE A)

6.1.2.2.4.2. 2x/dag versus 3x/dag amoxicilline

3x/day vs 2x/day amoxicillin for non-severe CAP in children between 2 and 59 months of age

Bibliography: Lassi 2014a

In deze systematische review werd amoxicilline in twee doses per dag vergeleken met amoxicilline in drie doses per dag bij kinderen tussen 2 en 59 maanden met niet-ernstige CAP.

De systematische review vond 2 RCT's met erg kleine steekproefgroottes (<40 deelnemers per arm). De auteurs voerden geen meta-analyse uit. De bibliografiegroep rapporteerde de resultaten niet.

3x/day vs 2x/day amoxicillin+clavulanate for non-severe CAP in children between 2 and 59 months of age

Bibliography: Vilas-Boas 2014

De bibliografiegroep vond een bijkomende RCT die werd gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de systematische review. Deze RCT vergeleek amoxicilline in twee doses per dag met amoxicilline in drie doses per dag bij kinderen tussen 2 en 59 maand met niet-ernstige CAP.

De klinische diagnose van pneumonie werd ook radiologisch bevestigd.

Bij kinderen met community-acquired pneumonia, resulteerde een behandeling met amoxicilline twee maal per dag, vergeleken met drie maal per dag:

- **niet** in een statistisch significant verschil van falen van de behandeling tot 48 u behandeling, tot 5 dagen na rekrutering, of tot 14 dagen na rekrutering. (GRADE A)
- **niet** in een statistisch significant verschil van ongewenste effecten. (GRADE: *Insufficient data to GRADE*)

6.1.2.2.4.3. 2x/dag versus 3x/dag amoxicilline-clavulaanzuur

3x/day vs 2x/day amoxicillin+clavulanate for non-severe CAP in children between 2 and 59 months of age

Bibliography: Lassi 2014a



In deze systematische review werd amoxicilline + clavulaanzuur in twee doses per dag vergeleken met amoxicilline + clavulaanzuur in drie doses per dag bij kinderen tussen 2 en 59 maand met niet-ernstige CAP.

Er werd maar één studie gevonden.

De diagnose van pneumonie werd gesteld op basis van klinische tekens.

Bij kinderen met community-acquired pneumonia, resulteerde een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur in twee doses per dag, in vergelijking met drie doses per dag, **niet** in een statistisch significant verschil van klinische genezing. (GRADE C)

6.1.2.2.5. Verschillende toedieningswijzen van antibiotica voor CAP bij kinderen

6.1.2.2.5.1. Orale versus parenterale antibiotica voor ernstige en niet-ernstige pneumonie

Oral vs parenteral antibiotics for treatment of pneumonia in children
--

Bibliography: Lodha 2013

In deze meta-analyse werd een behandeling met orale antibiotica vergeleken met een behandeling met parenterale antibiotica (IM of IV) voor CAP bij kinderen.

De kinderen in deze studies waren 1 maand tot 18 jaar oud.

De diagnose van pneumonie werd enkel op basis van klinische tekens gesteld in 4 studies, en werd radiologisch bevestigd in 2 studies. Zowel studies die ernstige als niet-ernstige pneumonie (volgens de WHO-definitie) includeerden, werden in de meta-analyse opgenomen.

De orale antibiotica die in de studies werden gebruikt waren amoxicilline of co-trimoxazol.

De parenterale antibiotica die in de studies werden gebruikt waren IM procaïne penicilline, IV benzylpenicilline, of IV ampicilline. IM penicilline wordt niet gebruikelijk aangeraden in België.

Bij kinderen met community-acquired pneumonia, resulteerde een behandeling met orale antibiotica, vergeleken met parenterale antibiotica (IM of IV):

- in een statistisch significante **afname** van mortaliteit. (GRADE C)
- in een statistisch significante **toename** van genezing. (GRADE C)
- **niet** in een statistisch significant verschil van falen van de behandeling op dag 3 of dag 6, of hervat. (GRADE C)
- **niet** in een statistisch significant verschil van ziekenhuisopnames. (GRADE C (VERY LOW))

Bij kinderen jonger dan 5 jaar, met community-acquired pneumonia, resulteerde een behandeling met orale antibiotica, vergeleken met parenterale antibiotica (IM of IV), **niet** in een statistisch significant verschil van falen van de behandeling. (GRADE C)

Bij kinderen met community-acquired pneumonia, resulteerde een behandeling met oraal amoxicilline, vergeleken met injecteerbare antibiotica, **niet** in een statistisch significant verschil van falen van de behandeling. (GRADE C)

Bij kinderen met community-acquired pneumonia, resulteerde een behandeling met oraal co-trimoxazol, vergeleken met injecteerbare antibiotica, **niet** in een statistisch significant verschil van falen van de behandeling. (GRADE C (VERY LOW))



6.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?

6.1.3.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011)

BAPCOC 2012 en IDSA CAP 2011 raden ook opname aan voor bepaalde leeftijden (jonger dan 3-6 maand), bij onderliggende ziekte of in het geval dat adequate zorg thuis niet kan gegarandeerd worden.

BAPCOC 2012 en BTS CAP 2011 bevelen beiden aan dat bij alle kinderen die een klinische diagnose van pneumonie kregen, antibiotica worden toegediend (sterke aanbeveling van BAPCOC 2012 maar met een laag niveau van evidentie, expertenopinie voor BTS CAP 2011). BTS CAP 2011 maakt een uitzondering op deze regel voor kinderen jonger dan 2 jaar, bij wie virale pathogenen meer voorkomen (expertenopinie).

6.1.3.2. Wat zeggen de studies?

Geen gegevens.

6.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

6.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011)

Alle drie de richtlijnen vermelden doorverwijzing naar het ziekenhuis bij ademnood of hypoxie, met een zuurstofsaturatie van $\leq 92\%$ als drempelwaarde.

De BTS CAP 2011-richtlijn beveelt ziekenhuisopname aan in het geval van pneumonie met de complicatie van pleurale effusie.

Zowel BAPCOC 2012 als IDSA CAP 2011 raden ook opname aan voor bepaalde leeftijden (jonger dan 3-6 maand), bij onderliggende ziekte of in het geval dat adequate zorg thuis niet kan gegarandeerd worden.

6.1.4.2. Wat zeggen de studies?

Geen gegevens.

6.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.



6.1.6. Niet-antibiotische behandeling (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011)

De IDSA CAP 2011-richtlijnen spreken over de behandelingsopties bij pleurale uitstorting. Deze zou niet routinematig moeten gedraineerd worden maar antibioticabehandeling is hierbij in elk geval nodig (sterke aanbeveling, matig niveau van evidentie).

De BTS CAP 2011-richtlijn vermeldt enkele andere opties: zuurstof wordt aanbevolen bij een zuurstofsaturatie $\leq 92\%$, nasogastrische sondes worden niet aanbevolen (zwakke aanbeveling), noch longfysiotherapie (sterke aanbeveling).

6.2. Wat zegt de deskundige?

6.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

6.2.1.1. Raes (Raes 2016)

Het opstarten van antibiotica heeft enkel zin wanneer een infectie een bacteriële oorsprong heeft. Het onderste luchtwegstelsel is echter weinig "toegankelijk" om de etiologie van een infectie op een eenvoudige, weinig invasieve manier te achterhalen. Het afnemen van stalen, rechtstreeks vanuit de onderste luchtweg, voor microbiologisch onderzoek is in de ambulante praktijkvoering niet mogelijk.

Aanvullende investigaties waaronder laboratoriumonderzoek en radiologie zijn vaak onvoldoende discriminerend voor een virale of bacteriële oorsprong van het infectieus respiratoir syndroom, waarmee het kind zich presenteert. (Esposito 2002, Virkki 2002).

Dit alles maakt dat, alhoewel de klinische tekens veelal niet specifiek zijn voor een al dan niet bacteriële oorzaak, de beslissing om al dan niet antibiotica op te starten in de ambulante setting nagenoeg toch steeds en uitsluitend op klinische basis gebeurt.

Alhoewel voor het stellen van de diagnose van CAP een radiologische confirmatie de gouden standaard is, wordt bij een eerste aanmelding in de ambulante setting de diagnose door de huisarts en wellicht ook door de kinderarts in eerste instantie vaak gebaseerd op anamnese en klinisch onderzoek.

Het is echter uit veelvuldig onderzoek duidelijk dat er geen enkel klinisch teken of symptoom op zichzelf een goede predictor is of uitsluitend is voor pneumonie bij (jonge) kinderen (Rambaud-Althaus 2015).

De symptomen zijn afhankelijk van de leeftijd en kunnen ook evolueren tijdens het ziekteverloop, zodat opvolgonderzoek noodzakelijk kan zijn (WHO 1984).

- Koorts ($> 38,5^\circ$ rectaal),
- hoesten en
- tachypnoe (WHO criteria: >60 ademhalingen/minuut bij zuigeling <2 maanden; >50 ademhalingen/minuut bij zuigelingen tussen 2 en 11 maanden; >40 ademhalingen/minuut bij kinderen >11 maanden oud)

hebben een hoge sensitiviteit, maar eerder lage specificiteit

TERWIJL

- unilateraal verminderd ademgeluid,
- gelokaliseerde crepitaties of



- gelokaliseerde demping bij percussie een hoge specificiteit hebben, maar lage sensitiviteit vertonen (Palafox 2000, WHO 1984, Smyth 1998, Lynch 2004).

De afwezigheid van tachypnoe maakt de diagnose van CAP weinig waarschijnlijk (Palafox 2000). De evaluatie moet in rustige omstandigheden gebeuren met het kind in de meest comfortabele houding (op schoot van ouder). De telling van de ademfrequentie moet gebeuren gedurende 1 minuut of ten minste 2 x 30 seconden. De ademhalingsfrequentie stijgt met 2,5/minuut per stijging van de lichaamstemperatuur met één graad.

Bij kinderen jonger dan 12 maanden is neusvleugelen een sensitief teken (Mahabee-Gittens 2005).

Tirage verhoogt de kans op een ernstige infectie (Jadavji 1997).

Het combineren van meerdere symptomen en klinische tekens verhoogt wellicht de kans op een juiste diagnose (Al-Dabbagh 2004).

De leeftijd alsook het radiologisch beeld kunnen richtinggevend zijn. (Jadavji 1997).

VIRAAL

- meestal **jonger** en
- vertonen frequenter **wheezing** dan kinderen met een bacteriële of gemengde bacteriële/virale infectie (Michelow 2004).
- Radiologisch zijn virale pneumonieën zelden lobair en veroorzaken ze zelden hilaire adenopathieën, effusies of caviteiten (Osborne 1978).
- Een duidelijke bilaterale interstitiële pneumonie kan wijzen op een influenza infectie.

BACTERIËLE OF GEMENGDE BACTERIËLE/VIRALE INFECTIE

- Afwezigheid van wheezing
- aanwezigheid van niet-respiratoire symptomen, zoals gewrichtspijnen en hoofdpijn zijn indicatoren voor een Mycoplasma pneumonie (Broughton 1986, Wang 2012)
- Alhoewel niet specifiek, zijn interstitiële infiltraten op RX thorax suggestief voor infectie door Mycoplasma pneumoniae bij lagere-school kinderen en adolescenten (Brolin 1978).
- Een acute lobaire pneumonie is niet sensitief maar wel specifiek voor een bacteriële oorzaak (o.a. pneumokokken). (Virkki 2002)

Een antibioticum wordt gestart bij **vermoeden van een bacteriële oorsprong** van de pneumonie met de bedoeling de duur van de ziekte gunstig te beïnvloeden en complicaties te voorkomen.

6.2.1.2. Verhaegen (Verhaegen 2016)

Streptococcus pneumoniae behoort tot de commensale flora van de mondholte en de nasofarynx. Pneumokokkendragerschap bereikt zijn hoogste prevalentie tijdens de eerste levensjaren. Dragerschap wordt vooral bepaald door de al dan niet aanwezigheid van antilichamen tegen de kapselpolysachariden waarvan er 93 verschillende typen beschreven zijn. De epidemiologie van S. pneumoniae wordt ook in belangrijke mate bepaald door het gebruik en de keuze van de pneumokokkenvaccins in de kinderopulatie.

Transmissie gebeurt door respiratoire droplets. Bij besmetting met een pneumokok – waartegen men geen antilichamen heeft – volgt meestal een asymptomatisch dragerschap. Een endogene infectie kan echter ook optreden.

Infecties van de luchtwegen treden dikwijls op bij virale aantasting van de respiratoire mucosae, chronische longaandoeningen of veralgemeende verzwakking van het individu. Bij kinderen zijn frequente ziektebeelden: sinusitis, otitis media, bronchopneumonie en meningitis; bij volwassenen acute exacerbaties van chronische bronchitis, lobaire pneumonie en meningitis.



6.2.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

6.2.2.1. Raes (Raes 2016)

Eerste keuze bij CAP:

Amoxicilline per oraal is de eerste keuze voor voorafgaandelijk gezonde, adequaat gevaccineerde kinderen met een milde tot matige (vermoedelijk) bacteriële CAP vanaf de leeftijd van 3 maanden.

- Er is geen (duidelijke) evidentie dat antibiotica met een breder spectrum (combinatie met clavulaanzuur) of van een andere klasse (macroliden, co-trimoxazol) superieur zijn. (Lodha 2013, Jibril 1989).
- Met een lage graad van evidentie kan bij een vermoedelijk bacteriële pneumonie geassocieerd met influenza alsook post-varicella co-amoxiclav worden overwogen (BAPCOC 2012).
- Bij een niet-IgE gemedieerde allergie voor penicilline is cefuroxime een goed alternatief.

“Atypische” pneumonie:

Macroliden kunnen per oraal worden opgestart bij vermoeden van “atypische” pneumonie, veroorzaakt door o.a. *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydia pneumoniae*.

Deze eerste keuze kan vooral overwogen worden vanaf de leeftijd van 5 jaar, meer nog bij opeenvolgende gelijkaardige respiratoire syndromen met incubatieperiodes van 2 à 3 weken binnen eenzelfde familie. (Broughton 1986)

Sommige richtlijnen raden voorafgaandelijk antistofbepalingen of virusisolatie via polymerase chain reaction (PCR)-technieken aan (Bradley 2011).

Er is geen significant verschil in klinisch effect tussen de verschillende macroliden (azithromycine, clarithromycine, erythromycine), rekening houdende met de dosis (Lodha 2013).

6.2.2.2. Verhaegen (Verhaegen 2016)

Streptococcus pneumoniae

In figuur 2 wordt de evolutie van de gevoeligheid voor penicilline, erythromycine, tetracycline en levofloxacin geïllustreerd. Uitsluitend zogeheten ‘invasieve stammen’ werden geïncubeerd. Er bestaan echter geen duidelijke verschillen in resistentiepercentages tussen invasieve pneumokokken en niet-invasieve pneumokokken.

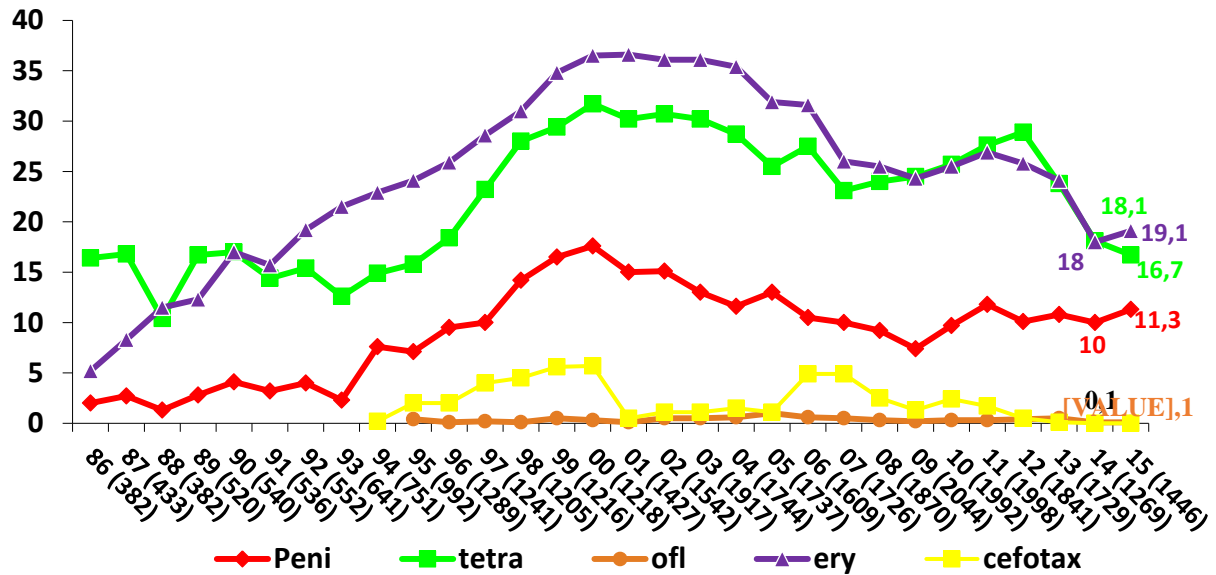
De laatste jaren zijn ongeveer 10% van de pneumokokken in België wat minder gevoelig voor penicilline ($0,12 < MIC < 2$ mg/L). De meeste experts menen echter dat infecties met dergelijke pneumokokken perfect behandeld kunnen worden met hoog gedoseerde eenvoudige penicillines (penicilline G, amoxicilline, 1^e en 2^e generatie cefalosporines) zolang er geen sprake is van meningitis. Wanneer het echter gaat om duidelijke resistentie ($MIC > 4$ mg/L) - maar deze stammen circuleren voorlopig niet in België - of om meningitis, zijn deze penicillines geen goede keuze. Deze vermindering van de activiteit van de penicillines is het gevolg van kleine veranderingen in de penicilline bindende proteïnen. Deze veranderingen tasten de activiteit van de 3^e generatie cefalosporines (cefotaxim, ceftriaxon) weinig tot niet aan; zodat deze cefalosporines ook dankzij hun goede penetratie doorheen de bloedhersenbarrière de eerste keuze preparaten zijn voor de behandeling van pneumokokkenmeningitis. Toevoegen van clavulaanzuur aan amoxicilline leidt niet tot een betere antibacteriële werking maar kan wel meer intestinale bijwerkingen bij de patiënten veroorzaken.

De laatste jaren zijn ongeveer een vijfde van de pneumokokken resistent tegen macroliden (erythromycine, clarithromycine, azithromycine ...). Deze resistentie berust bij meer dan 90% van de stammen op methylatie van het 23S rRNA, de doelwitmolecule van macroliden in het bacteriële ribosoom waardoor ook gecombineerde resistentie tegen clindamycine verschijnt. Omwille van de



hoge resistentie tegen macroliden zijn deze geen goed alternatief voor de empirische therapie bij penicillineallergie. De tetracyclineresistentie situeert zich ook rond de 20%. Ondanks het frequent gebruik van fluorochinolonen bij volwassenen met lage luchtweginfecties is resistentie tegen deze groep van antibiotica een grote uitzondering (< 0,2% van de stammen). In vitro is co-trimoxazol ook een antibioticum met een vrij behoorlijke activiteit en kan dus ook een bruikbare oplossing zijn bij het patiëntje waarbij gebruik van penicilline niet mogelijk is en het een niet levensbedreigende infectie is. Documentatie van de gevoeligheid is echter noodzakelijk aangezien ongeveer 25% van de pneumokokken resistent zijn tegen dit antibioticum.

Figuur 2: Evolutie van de antibioticaresistentie in invasieve *S. pneumoniae* in België (Nationaal Referentielaboratorium, UZ Leuven)



6.2.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang? (Raes 2016)

Amoxicilline:

In de literatuur worden zeer uiteenlopende dosissen voor orale behandeling terug gevonden, gaande van 25 mg/kg/dag tot 100 mg/kg/dag, met voorstellen tot verdeling over 2, 3 of 4 dag-giften en totale behandelduur van 3, 5, 7 of 10 dagen.

De voorstellen vanwege het BCFI zijn overeenkomstig de eerder schaarse beschikbare pediatrie literatuur wat de dosis betreft, doch niet wat het aantal dag-giften betreft (Harris 2011).

Dosis: 75 à 100 mg/kg/dag

Aantal dag-giften: 3 à 4. Meerdere bronnen vermelden 2 dag-giften (Ellison 2015, Vilas-Boas 2014)

Duur: 3-, 5-, 10-daagse kuren werden vergeleken, zowel in studies met klinisch als met radiologisch bewezen pneumonie. (Haider 2008, Greenberg 2014).

10 dagen wordt aanbevolen met mogelijkheid tot kortere duur met een minimum van 5 dagen.

Amoxicilline-clavulaanzuur:

Dosis: 75 à 100 mg/kg/dag amoxicilline component, waarvan de helft als amoxicilline met clavulaanzuur.

Macroliden:

De voorgestelde schema's voor de verschillende macroliden zijn behoorlijk uniform over de meeste studies voor wat de dosis betreft, minder aangaande de duur. (Lodha 2013).



Azithromycine:

1 x 10 mg/kg/dag gedurende 3 dagen OF 1 x 10 mg/kg op dag 1 en nadien 1 x 5 mg/kg/dag gedurende 4 dagen

Clarithromycine:

15 mg/kg/dag in 2 dag-giften gedurende (5), 7 à 10 dagen

Erythromycine:

40 à 50 mg/kg/dag in 2 à 4 dag-giften gedurende 10 (à 14) dagen.

6.2.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)? (Raes 2016)

Zuigelingen beneden de leeftijd van 3 maanden met een (vermoedelijke) bacteriële pneumonie worden best doorverwezen voor aanvullend onderzoek en eventuele hospitalisatie.

Antivirale therapie: influenza.

Er bestaan geen Belgische richtlijnen voor de toediening van antivirale middelen tegen influenza noch voor de ambulante praktijk, noch voor de gehospitaliseerde patiënten.

De IDSA CAP richtlijn raadt voor kinderen (vooral beneden de leeftijd van 2 jaar) met een matige tot ernstige CAP de opstart aan van antivirale therapie tijdens het heersend seizoen, zeker voor de kinderen die tijdens een ambulante aanmelding toenemend ziek zijn en zelfs zonder diagnostische bevestiging. (Harper 2009).

De recente Canadese richtlijnen stellen voor antivirale middelen te starten bij kinderen die nood hebben aan hospitalisatie. (Allen 2013).

6.2.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen? (Raes 2016)

Bij een bewezen IgE-gemedieerde allergie voor penicilline is hospitalisatie aangewezen.

Zuigelingen beneden de leeftijd van 3 maanden met een (vermoedelijke) bacteriële pneumonie worden best doorverwezen voor aanvullend onderzoek en eventuele hospitalisatie.

Wanneer moet het kind opnieuw geëvalueerd en (eventueel) doorverwezen worden?

- Uitbraken perorale medicatie
- Hoge koorts blijvend aanwezig 48 u na het starten van de antibiotica.
- Toenemende ademlast: tachypnoe (>50/minuut), nasal flaring, grunting, chest indrawing
- Zuurstof saturatie < 92 %
- Achteruitgang algemene toestand
- Onvoldoende vochtinname
- Pasgeborenen en zuigelingen beneden de leeftijd van 6 maanden
- Kinderen met onderliggende chronische aandoeningen
- Parenteral concern

6.2.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen? (Raes 2016)

Sinds de opstart in België van universele vaccinatie op zuigelingenleeftijd met het geconjugeerde vaccin tegen Haemophilus Influenza type b (2002) en met de 7 - (2007) en 13 - (2011) valente



geconjugeerde pneumokokkenvaccins is het aantal invasieve infecties alsook het aantal pneumonieën significant gedaald (www.wiv-isp.be).

Het bereiken en bewaren van een hoge vaccinatie couverture is van essentieel belang om deze resultaten te blijven behalen. Strikte surveillance zal noodzakelijk zijn na de recente overschakeling van het 13-valente naar het 10-valente pneumokokkenvaccin.

De Hoge Gezondheidsraad van België raadt ook vaccinatie tegen influenza enkel aan voor kinderen vanaf de leeftijd van 6 maanden die tot een risicogroep behoren. Studies tonen aan dat influenzavaccinatie de kans op hospitalisatie omwille van influenza-geassocieerde pneumonie bij kinderen reduceert (Grijalva 2015).

6.3. Wat besluit de jury?

6.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

De diagnose van een vermoede bacteriële CAP is gebaseerd op een combinatie van twee of meer van deze parameters:

- Klinisch beeld: Koorts ($>38,5^{\circ}$ rectaal), hoesten en tachypnoe (WHO criteria: >60 ademhalingen/ minuut bij zuigeling <2 maanden; >50 ademhalingen/ minuut bij zuigelingen tussen 2 en 11 maanden; >40 ademhalingen/ minuut bij kinderen >11 maanden oud) hebben een hoge sensitiviteit, maar eerder lage specificiteit
TERWIJL unilateraal verminderd ademgeluid, gelokaliseerde crepitaties of gelokaliseerde demping bij percussie een hoge specificiteit, maar lage sensitiviteit vertonen
- RX: lobaire pneumonie
- Labowaarden: telling witte bloedcellen, CRP, microbiologie (haemocultuur)
- Leeftijd.

In geval van bacteriële CAP, ligt *Streptococcus pneumoniae* meestal aan de basis en de behandeling moet dus op deze pathogeen gericht zijn.

6.3.2. Vraag B. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

In geval van bacteriële CAP in landen waar de dekking door vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae* b afdoende is, ligt *Streptococcus pneumoniae* meestal aan de basis en de behandeling moet dus op deze pathogeen gericht zijn.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

Amoxicilline per oraal is de eerste keuze voor voorafgaandelijk gezonde, adequaat gevaccineerde kinderen met een milde tot matige (vermoedelijk) bacteriële CAP vanaf de leeftijd van 3 maanden.
(GRADE: geen studies, dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling)

Er is geen evidentie dat antibiotica met een breder spectrum (combinatie met clavulaanzuur) of van een andere klasse (macroliden, co-trimoxazol) superieur zouden zijn (Lodha 2013, Jibril 1989).
(GRADE C (very low tot low naargelang onderzochte antibiotica en naargelang de eindpunten), sterke aanbeveling)



Bij een niet-IgE gemedieerde allergie voor penicilline is cefuroxime een goed alternatief. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Bij een bewezen IgE-gemedieerde allergie voor penicilline is hospitalisatie aangewezen. (*Expert opinion*)

In het geval van pneumonie door *Mycoplasma pneumoniae* is er geen enkel bewijs ten gunste van het voorschrijven van een macrolide. In geval van tekenen van ernst (zie hieronder) zal het kind worden doorverwezen naar het ziekenhuis voor behandeling. (*GRADE B-C, sterke aanbeveling*)

6.3.3. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Amoxicilline

5 dagen, 100 mg/kg/dag in 3 dosissen (het interval tussen de doses moet ongeveer 8 uur zijn)
(*GRADE B, sterke aanbeveling*)

6.3.4. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?

Voor kinderen jonger dan 2 jaar met lage luchtweginfectie met wheezing zijn antibiotica niet aan te bevelen in de eerste lijn. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

6.3.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

- Zuigelingen beneden de leeftijd van 6 maanden met een (vermoedelijke) bacteriële pneumonie worden best doorverwezen voor aanvullend onderzoek en eventuele hospitalisatie.
- Uitbraken perorale medicatie.
- Blijvende hoge koorts en geen verbetering aanwezig 48 u na het starten van de antibiotica.
- Toenemende ademlast: tachypnoe (>50/minuut), nasal flaring, grunting, chest indrawing.
- Zuurstof saturatie < 92 %.
- Achteruitgang algemene toestand.
- Onvoldoende vochtinname.
- Kinderen met onderliggende chronische aandoeningen.
- Pneumonie met de complicatie van pleurale effusie.
- In het geval dat adequate zorg thuis niet kan gegarandeerd worden.
- Ongerustheid van de ouders dat de zieke zich anders gedraagt dan normaal.

(*GRADE: geen studies, dus geen bepaling mogelijk, sterke aanbeveling*)

6.3.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Sinds de opstart in België van universele vaccinatie op zuigelingenleeftijd met het geconjugeerde vaccin tegen *Haemophilus Influenza* type b (2002) en met de 7 - (2007) en 13 - (2011) valente



geconjugeerde pneumokokkenvaccins is het aantal invasieve infecties alsook het aantal pneumonieën significant gedaald (www.wiv-isp.be).

Het bereiken en bewaren van een hoge vaccinatiecouverture is van essentieel belang om deze resultaten te blijven behalen. Blijvende surveillance zal noodzakelijk zijn na de recente overschakeling van het 13-valente naar het 10-valente pneumokokkenvaccin.
(Expert opinion, sterke aanbeveling)



7. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij urinaire infecties bij het kind in de ambulante zorg (cystitis en pyelonefritis)

7.1. Wat zegt de literatuurstudie?

7.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid(klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

7.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013)

7.1.1.1.1. Definitie

Twee van de drie richtlijnen definiëren wat verstaan wordt onder urineweginfectie. AAP UTI 2011 definieert het als pyurie en bacteriurie, NHG UWI 2013 als bacteriurie met klinische symptomen. De hoeveelheid colony-forming units (cfu)/mL is verschillend bij beide.

7.1.1.1.2. Diagnose

Voor de twee richtlijnen die diagnostische criteria vermelden, is een urinestaal cruciaal. De NHG UTI 2013-richtlijn stelt dat het noodzakelijk is voor kinderen jonger dan 12 jaar.

De criteria voor de AAP UTI 2011-richtlijn zijn zowel een urine-analyse die infectie suggereert én een kweek, die de aanwezigheid van minstens 50.000 cfu/mL aantoon. De urine voor de kweek zou moeten worden bekomen door katheterisatie of suprapubische aspiratie.

Voor de diagnose van kinderen jonger dan 12 jaar beveelt de NHG 2013-richtlijn een kweek aan. De urine zou moeten bekomen worden door een clean catch-techniek of door katheterisatie als clean catch onmogelijk is. Urine van een urinezakje kan geen urineweginfectie aantonen, maar een negatieve test op een staal uit een urinezakje kan wel een urineweginfectie uitsluiten.

7.1.1.1.3. Indicaties

De AAP UTI 2011-richtlijn beveelt aan de waarschijnlijkheid van een urineweginfectie na te gaan, behalve als een zuigeling zo ziek is dat hij onmiddellijke antimicrobiële behandeling behoeft. Bij een lage waarschijnlijkheid is opvolging met observatie voldoende. Een behandeling met antibiotica moet enkel gestart worden na een positieve kweek.

BAPCOC 2012 beveelt een snelle empirische behandeling aan, liever dan een uitgestelde behandeling gebaseerd op de resultaten van de kweek.

NHG UTI 2013 beveelt aan een bewezen urineweginfectie steeds met antibiotica te behandelen, maar om de diagnose van een urineweginfectie te kunnen stellen bij kinderen jonger dan 12 jaar is een positieve kweek nodig.



7.1.1.2. Wat zeggen de studies?

7.1.1.2.1. Cystitis

7.1.1.2.1.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling

Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor lage urineweginfecties

Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children

Bibliography: Fitzgerald 2012a

In deze meta-analyse werd een search uitgevoerd voor RCT's en quasi-RCT's waarbij een behandeling met antibiotica werd vergeleken met placebo of geen behandeling bij kinderen met een infectie van de lagere urinewegen.

Er werden geen RCT's of quasi-RCT's gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria.

Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor asymptomatische bacteriurie

Antibiotics versus no treatment for covert bacteriuria in children

Bibliography: Fitzgerald 2012b

In deze meta-analyse werd een behandeling met antibiotica vergeleken met geen behandeling bij kinderen met asymptomatische bacteriurie (gedefinieerd als minstens één kweek met een gekend urinair pathogeen (met minstens 10^5 cfu/mL) bij een kind dat geen gekende geassocieerde urinaire symptomen had op het moment van de diagnose).

De kinderen in deze studies waren 4 tot 18 jaar oud en waren allen meisjes. De follow-up was 6 maand tot 5 jaar. Ze hadden geen voorgeschiedenis van uropathie of onderliggende nierziekten.

De antibiotische behandelingen werden voorgeschreven afhankelijk van de gevoeligheid van het pathogeen voor antibiotica en omvatte co-trimoxazol, ampicilline, nitrofurantoïne, nalidixinezuur, pivmecillinam en sulfadimidine. De duur van de behandeling varieerde van 2 weken tot 2 jaar.

Er waren weinig studies die harde eindpunten in deze populatie onderzochten. Ze hadden allen methodologische problemen (kleine steekproefgroottes, onduidelijke blinding en allocation concealment). Daarenboven was er een significante heterogeniteit tussen groepen, mogelijk door verschillen in dosisschema's van de antibiotica. Deze problemen beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten in sterke mate.

Bij meisjes met asymptomatische bacteriurie, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met geen behandeling, **niet** in een statistisch significant verschil van cystitis, pyelonefritis of renale groei. (*GRADE C (VERY LOW)*)

7.1.1.2.2. Pyelonefritis

7.1.1.2.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling

Antibiotics for acute pyelonephritis in children

Bibliography: Cochrane Strohmeier 2014

In deze meta-analyse werd gezocht naar RCT's en quasi-RCT's waarbij een behandeling met antibiotica werd vergeleken met placebo of geen behandeling bij kinderen met pyelonefritis.

Er werden geen RCT's of quasi-RCT's gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria.



7.1.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

7.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013)

Aangezien de AAP UTI 2011-richtlijn urineweginfecties enkel op basis van kweek diagnosticeert, zou de behandeling van urineweginfecties gebaseerd moeten zijn op het antibiogram van het gekweekte uropathogeen.

BAPCOC 2012 en NHG UTI 2013 bevelen nitrofurantoïne aan als eerste keuze. De tweede keuze verschilt tussen de twee richtlijnen; BAPCOC 2012 verkiest trimethoprim, NHG UTI 2013 amoxicilline + clavulaanzuur.

NHG UTI 2013 doet specifieke aanbevelingen voor infecties met weefselinvasie. De eerste keuze is hier amoxicilline + clavulaanzuur, de tweede keuze in dit geval is co-trimoxazol.

7.1.2.2. Wat zeggen de studies?

7.1.2.2.1. Cystitis

7.1.2.2.1.1. Antibioticum A versus antibioticum B

Trimethoprim (10 dagen) versus trimethoprim+sulfamethoxazol (10 dagen)

Trimethoprim (10d) versus trimethoprim+sulfamethoxazole (10d) for lower urinary tract infection
--

Bibliography: Cochrane Fitzgerald 2012a

In deze meta-analyse werd een behandeling met trimethoprim vergeleken met een behandeling met trimethoprim + sulfamethoxazol, bij kinderen met een infectie van de lagere urinewegen.

De kinderen waren tussen 6 maand en 12 jaar oud. De follow-up was 16-19 dagen na de behandeling.

De duur van de behandeling was 10 dagen voor beide studie-armen. De dosis trimethoprim in monotherapie was 10 mg/kg/dag in 2 doses, terwijl de dosis in de combinatiebehandeling 8 mg/kg/dag trimethoprim en 40 mg/kg/dag sulfamethoxazol was in 2 doses.

De meta-analyse vond één kleine studie die deze vergelijking onderzocht, en het had ernstige methodologische problemen (onduidelijke randomisatie en allocation concealment, geen intention-to-treat analyse, loss to follow-up >10%). Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten in sterke mate.

Bij kinderen met een infectie van de lagere urinewegen, resulteerde een behandeling met trimethoprim gedurende 10 dagen, vergeleken met trimethoprim + sulfamethoxazol gedurende 10 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van persisterende symptomen, of herval. (GRADE C (VERY LOW))

Cefadroxil (10 dagen) versus ampicilline(10 dagen)

Cefadroxil (10d) versus ampicillin (10d) for lower urinary tract infection

Bibliography: Cochrane Fitzgerald 2012a

In deze meta-analyse werd een behandeling met cefadroxil vergeleken met een behandeling met ampicilline, bij kinderen met een infectie van de lagere urinewegen.

De kinderen waren tussen 8 maand en 11 jaar oud. De follow-up was 10 dagen na de behandeling.



De behandelingsduur voor beide studie-armen was 10 dagen. De dosis cefadroxil was 25 mg/kg/dag in één dosis. Ampicilline werd gegeven in een dosis van 50 mg/kg/dag in 4 verdeelde doses. In België is de gebruikelijk aanbevolen posologie van cefadroxil 30 mg/kg/dag in 2 of 3 doses (volgens BAPCOC).

De meta-analyse vond één kleine studie die deze vergelijking onderzocht, welke ernstige methodologische problemen had (onduidelijke randomisatie, allocation concealment en blinding). Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten in sterke mate.

Bij kinderen met een infectie van de lagere urinewegen, resulteerde een behandeling met cefadroxil gedurende 10 dagen, vergeleken met ampicilline gedurende 10 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van persisterende symptomen. (*GRADE C (VERY LOW)*)

7.1.2.2.1.2. Duur van de AB behandeling

Eenmalige dosis versus conventionele 10 dagen behandeling

Single dose versus conventional 10 day treatment for lower urinary tract infection

Bibliography: Cochrane Fitzgerald 2012a

In deze meta-analyse werd een behandeling met een eenmalige dosis van een antibioticum vergeleken met een conventionele behandeling van 10 dagen, bij kinderen met een infectie van de lagere urinewegen.

De kinderen waren tussen 1 en 18 jaar oud. Ze waren allen meisjes. De follow-up varieerde tussen 5 dagen en 3 maanden na de behandeling.

2 trials vergeleken een eenmalige dosis amoxicilline (in een maximale dosis van 2,5 tot 3 g) met een behandeling van 10 dagen amoxicilline (750 - 1.500 mg/dag in 3 doses). Eén studie vergeleek een enkele dosis IM amikacine-sulfaat met 10 dagen sulfisoxazole.

De meta-analyse vond enkel kleine studies die deze vergelijking onderzochten, en deze studies hadden methodologische problemen (onduidelijke randomisatie, allocation concealment en blinding, geen intention-to-treat-analyse). Dit beperkte het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten in sterke mate.

De auteurs van de Cochrane review raadden een behandeling met een eenmalige dosis niet aan voor urineweginfecties bij kinderen, aangezien deze significant minder effectief was dan een kuur van 10 dagen in het elimineren van bacteriurie. De bibliografiegroep heeft dit eindpunt echter niet gerapporteerd omdat hij zich beperkte tot klinische eindpunten.

Bij kinderen met een infectie van de lagere urinewegen, resulteerde een behandeling met een eenmalige dosis van een antibioticum, in vergelijking met een conventionele kuur van 10 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van persisterende symptomen. (*GRADE C (VERY LOW)*)

Eenmalige dosis versus korte kuur (3-7 dagen)

Single dose versus short course (3-7 days) for lower urinary tract infection

Bibliography: Cochrane Fitzgerald 2012a(68)

In deze meta-analyse werd een behandeling met een eenmalige dosis van een antibioticum vergeleken met een korte kuur van 3-5 dagen, bij kinderen met een infectie van de lagere urinewegen.

De kinderen waren tussen 2 weken en 12 jaar oud.



Eén studie vergeleek een eenmalige dosis trimethoprim (6 mg/kg) met een kuur van 5 dagen trimethoprim (6 mg/kg/dag in 2 doses), de andere studie vergeleek een eenmalige intramusculaire injectie gentamicine met een kuur van 7 dagen van een antibioticum afhankelijk van het antibiogram.

De meta-analyse vond maar twee kleine studies die deze vergelijking onderzochten, en deze studies hadden methodologische problemen (onduidelijke allocation concealment en blinding). Dit beperkte het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten in sterke mate.

De auteurs van de Cochrane review raadden een behandeling met een eenmalige dosis niet aan voor urineweginfecties bij kinderen, aangezien deze significant minder effectief was dan een kuur van 10 dagen in het elimineren van bacteriurie. De bibliografiegroep heeft dit eindpunt echter niet gerapporteerd omdat hij zich beperkte tot klinische eindpunten.

Bij kinderen met een infectie van de lagere urinewegen, resulteerde een eenmalige dosis van een antibioticum, in vergelijking met een korte kuur van 3-5 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van herval of herinfectie. (*GRADE C (VERY LOW)*)

Korte kuur (3-7 dagen) versus lange kuur (10-14 dagen)

Short course (3-7 days) versus long course (10 -14 days) treatment for lower urinary tract infection

Bibliography: Cochrane Fitzgerald 2012a

In deze meta-analyse werd een behandeling met een korte kuur (3-7 dagen) met een antibioticum vergeleken met een lange kuur van 10-14 dagen, bij kinderen met een lagere urineweginfectie.

De kinderen waren tussen 6 maand en 15 jaar oud. De follow-up varieerde tussen 10 dagen en 8 maanden na de behandeling.

De studies waren klinisch heterogeen, aangezien de gegeven behandeling veel verschilde tussen studies. De antibiotica in de studies waren niet noodzakelijk dezelfde in beide studie-armen, en betroffen ampicilline, sulfisoxazole, cefalexine, nitrofurantoin, pivmecillinam en sulfamethizol. Sulfisoxazole, pivmecillinam en sulfamethizol zijn niet in België op de markt.

De studies die in deze meta-analyse zijn geïnccludeerd hadden methodologische problemen (onduidelijke randomisatie, allocation concealment en blinding). Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Bij kinderen met een infectie van de lagere urinewegen, resulteerde een behandeling met een korte kuur (3-7 dagen) van een antibioticum, in vergelijking met een langere kuur van 10-14 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van herval of herinfectie. (*GRADE C (VERY LOW)*)

7.1.2.2.2. Pyelonefritis

7.1.2.2.2.1. Toedieningswijze van antibiotica

Orale versus IV gevolgd door orale (11 dagen) therapie

Oral versus IV followed by oral (11 days) antibiotic therapy for pyelonephritis in children
--

Bibliography: Cochrane Strohmeier 2014
--

In deze meta-analyse werd een behandeling met orale antibiotica vergeleken met IV antibiotica gevolgd door orale antibioticatherapie, voor pyelonefritis bij kinderen.



De kinderen in de studies waren 1 maand tot 16 jaar oud, en werden gedurende 6 tot 12 maanden opgevolgd.

De orale antibiotica die in deze studies werden gebruikt waren amoxicilline + clavulaanzuur, cefixim en ceftibuten. Deze laatste twee antibiotica zijn niet in België op de markt.

Bij kinderen met pyelonefritis, resulteerde een behandeling met orale antibiotica, in vergelijking met een IV behandeling gevolgd door orale behandeling:

- **niet** in een statistisch significant verschil van tijd tot einde van de koorts, of persisterende nierschade na 6-12 maanden. (*GRADE B*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van aantal met persisterende urineweginfectie na 72 uur, of recurrenente symptomatische urineweginfectie binnen 6 maanden. (*GRADE C*)

Enmalige dosis parenterale behandeling plus orale behandeling versus orale behandeling alleen

Single dose IM ceftriaxone and oral therapy versus oral therapy alone for pyelonephritis in children

Bibliography: Cochrane Strohmeier 2014

In deze meta-analyse werd een behandeling met een enkele dosis parenterale antibiotica (intramusculair ceftriaxon), gevolgd door orale antibiotica (trimethoprim-sulfamethoxazol) vergeleken met enkel orale antibioticatherapie (trimethoprim-sulfamethoxazol) voor pyelonefritis bij kinderen.

De kinderen waren tussen 6 maand en 12 jaar oud, en werden gedurende 1 maand opgevolgd.

Voor de eenmalige intramusculaire injectie met ceftriaxon werd een dosis van 50 mg/kg gebruikt. Een dosis van 10 mg/kg/dag in twee doses werd gebruikt voor het trimethoprim-deel van trimethoprim-sulfamethoxazol. De duur van beide behandelingsarmen was 10 dagen.

Deze systematische review vond één kleine studie met methodologische problemen die deze vergelijking bestudeerde. Dit beperkte het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Bij kinderen met pyelonefritis, resulteerde een behandeling met een eenmalige dosis intramusculair ceftriaxon, gevolgd door oraal trimethoprim-sulfamethoxazol gedurende 10 dagen, vergeleken met enkel oraal trimethoprim-sulfamethoxazol gedurende 10 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van falen van de behandeling na 48 uur behandeling, totale ongewenste effecten, of gastro-intestinale bijwerkingen. (*GRADE C*)

Er zijn onvoldoende gegevens om te besluiten of een behandeling met een eenmalige dosis intramusculair ceftriaxon, gevolgd door oraal trimethoprim-sulfamethoxazol gedurende 10 dagen, in vergelijking met enkel oraal trimethoprim, bij kinderen met pyelonefritis resulteert in een statistisch significant verschil van recurrenente urineweginfectie binnen 1 maand. (*GRADE: Insufficient data*)

Enmalige dosis parenterale antibiotica versus 7-10 dagen orale behandeling

Single dose of IV antibiotic versus 7-10 days oral therapy for pyelonephritis in children

Bibliography: Cochrane Strohmeier 2014

In deze meta-analyse werd een behandeling met een eenmalige dosis van een IV antibioticum vergeleken met 7-10 dagen orale antibioticatherapie voor pyelonefritis bij kinderen.

De kinderen waren 2 weken tot 14 jaar oud, en werden gedurende 6 weken opgevolgd.

De antibiotica die voor de eenmalige dosis IV behandeling werden gebruikt waren cefotaxim en gentamicine.



De antibiotica voor de orale behandeling werden gekozen volgens gevoeligheid en waren trimethoprim-sulfamethoxazol, nalidixinezuur, nitrofurantoïne, gentamicine, amoxicilline, cefalexine, en andere cefalosporines (niet gespecificeerd).

Deze systematische review vond twee zeer kleine studies met methodologische problemen die deze vergelijking bestudeerden. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten in sterke mate.

Bij kinderen met pyelonefritis, resulteerde een behandeling met een enkele dosis van een IV antibioticum, in vergelijking met 7 -10 dagen orale behandeling, **niet** in een statistisch significant verschil van herval van urineweginfectie of herinfectie binnen 6 weken. (GRADE C)

7.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

7.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

7.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013)

Als een urinestaal door middel van katheterisatie zou moeten worden bekomen (zoals aanbevolen door AAP UTI 2011 en NHG UTI 2013 wanneer de clean catch niet lukt), beveelt NHG UTI 2013 aan het kind naar een pediater door te verwijzen.

BAPCOC 2012 beveelt aan het advies van een specialist te vragen, met een mogelijk uitzondering als het gaat om een eerste infectie bij meisjes ouder dan 5 jaar. Recurrente infecties rechtvaardigen een verwijzing naar een specialist.

NHG UTI 2013 beveelt verwijzing aan voor neonaten (<1 maand), erg zieke kinderen, of deze die niet verbeteren na 48 uur, bij een voelbare massa in het abdomen, of in het geval van recurrente urineweginfecties, of urineweginfecties met een andere verwekker dan E. coli.

7.1.4.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

7.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

7.1.5.1. Wat zeggen de richtlijnen? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013)

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.



7.1.5.2. Wat zeggen de studies?

7.1.5.2.1. Antibiotica profylaxis versus placebo of geen behandeling

7.1.5.2.1.1. Antibiotica profylaxis versus placebo of geen behandeling bij kinderen met risico op recurrenente urineweginfecties

Antibiotic prophylaxis versus placebo/no treatment in children at risk of recurrent urinary tract infection
--

Bibliography: Williams 2011

In deze meta-analyse werd een profylactische behandeling met een antibioticum vergeleken met placebo of geen behandeling bij kinderen met een risico op recurrenente urineweginfectie.

Kinderen van de geboorte tot 18 jaar werden geïnccludeerd in de studies, en werden gedurende 6 tot 12 maanden opgevolgd.

De antibiotica die in de studies werden gebruikt waren trimethoprim + sulfamethoxazol, amoxicilline + clavulaanzuur, trimethoprim, sulfamethoxazol, of nitrofurantoïne. Deze werden dagelijks toegediend. De duur van de behandeling varieerde van 10 weken tot 12 maanden.

Voor de resultaten van een profylactische behandeling met antibiotica versus geen behandeling bij kinderen met vesico-ureterale reflux, refereert de bibliografiegroep naar een meer recente meta-analyse, beschreven in het volgende deel (zie 7.1.5.2.1.2.).

Bij kinderen met een risico op recurrenente urineweginfectie, met of zonder vesico-ureterale reflux, resulteerde een profylactische behandeling met antibiotica gedurende ten minste 10 weken, in vergelijking met placebo of geen behandeling:

- **niet** in een statistisch significant verschil van terugkeer van symptomatische urineweginfectie. (*GRADE C*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van bijwerkingen. (*GRADE C (VERY LOW)*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van stoppen van de behandeling omwille van bijwerkingen. (*GRADE B*)

7.1.5.2.1.2. Antibiotica profylaxis versus placebo of geen behandeling bij kinderen met vesico-ureterale reflux (VUR)

Prophylactic treatment with antibiotics versus placebo or no treatment in children with VUR
--

Bibliography: Wang 2015

In deze meta-analyse werd een profylactische behandeling met antibiotica vergeleken met placebo of geen behandeling bij kinderen met vesico-ureterale reflux (VUR).

De kinderen die in de studies werden geïnccludeerd waren 0 maand tot 18 jaar oud. De follow-up varieerde van 1 tot 3 jaar.

De antibiotica die in de studies werden gebruikt waren trimethoprim + sulfamethoxazol, nitrofurantoïne, trimethoprim, cefadroxil, en amoxicilline + clavulaanzuur. Ze werden continu toegediend gedurende 1 tot 3 jaren.

Bij kinderen met vesico-ureterale reflux, resulteerde een profylactische behandeling met antibiotica, vergeleken met placebo of geen behandeling:

- in een statistisch significant **afname** van symptomatische urineweginfectie of urineweginfectie met koorts. (*GRADE C*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van nieuwe renale littekens. (*GRADE B*)



- **niet** in een statistisch significant verschil van ongewenste effecten. (*GRADE A*)

Eén kleine RCT (Hari 2015) die een profylactische behandeling met cotrimoxazol gedurende 12 maand bij 93 kinderen met VUR vergeleek met placebo, werd gepubliceerd na de finale zoekdatum van de meta-analyse. Het bevestigde de resultaten van de meta-analyse: een statistisch significante afname van de proportie van patiënten die symptomatische urineweginfectie ontwikkelde, en geen verschil van renale verlittekening.

7.1.5.2.2. Antibioticum A versus antibioticum B

7.1.5.2.2.1. Nitrofurantoïne versus co-trimoxazol bij kinderen met risico op recurrenente urineweginfecties

Prophylactic nitrofurantoin versus cotrimoxazole in children at risk for recurrent urinary tract infection

Bibliography: Williams 2011

In deze meta-analyse werd een profylactische behandeling met nitrofurantoïne vergeleken met co-trimoxazol bij kinderen met een risico op recurrenente urineweginfecties.

De geïncludeerde kinderen waren 3 maand tot 12 jaar oud.

De duur van beide behandelingen was 6 maanden. Trimethoprim + sulfamethoxazol (TMP-SMX) werd in een dosis van 2 mg/kg/dag toegediend, en nitrofurantoïne in een dosis van 1-2 mg/kg/dag.

Aangezien deze review slechts één kleine studie vond met ernstige methodologische problemen (onduidelijk of niet rapporteren van de randomisatiemethode, allocation concealment, blinding, of uitval), is het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten sterk beperkt.

Bij kinderen met risico op recurrenente urineweginfectie, met of zonder vesico-ureterale reflux, resulteerde een profylactische behandeling met nitrofurantoïne gedurende 6 maanden, in vergelijking met trimethoprim + sulfamethoxazol, in een statistisch significante **afname** van recurrenente symptomatische urineweginfectie. (*GRADE C*)

7.1.5.2.2.2. Co-trimoxazol versus cefadroxil bij kinderen met risico op recurrenente urineweginfecties

Prophylactic cotrimoxazole versus cephadroxil in children at risk for recurrent urinary tract infection
--

Bibliography: Williams 2011

In deze meta-analyse werd een profylactische behandeling met cefadroxil vergeleken met co-trimoxazol bij kinderen met een risico op recurrenente urineweginfecties.

Geen van de geïncludeerde kinderen had vesico-ureterale reflux. Ze werden gedurende 6 maanden opgevolgd.

De duur van beide behandelingen was 3 maand.

Aangezien deze review slechts één kleine studie met ernstige methodologische problemen vond (onduidelijk of niet rapporteren van de randomisatiemethode, geen blinding) is het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten in sterke mate beperkt.

Bij kinderen met risico op recurrenente urineweginfecties en zonder vesico-ureterale reflux, resulteerde een profylactische behandeling met co-trimoxazol gedurende 3 maanden, vergeleken met cefadroxil gedurende 3 maanden, **niet** in een statistisch significant verschil van recurrenente symptomatische urineweginfecties. (*GRADE C (VERY LOW)*)



7.1.5.2.2.3. Nitrofurantoïne versus trimethoprim bij kinderen met risico op recurrenente urineweginfecties

Prophylactic nitrofurantoin versus trimethoprim in children at risk for recurrent urinary tract infection

Bibliography: Williams 2011

In deze meta-analyse werd een profylactische behandeling met nitrofurantoïne vergeleken met trimethoprim bij kinderen met een risico op recurrenente urineweginfecties.

De kinderen waren 1-14 jaar oud. Ze werden gedurende 6 maanden opgevolgd.

De duur van beide behandelingen was 6 maanden. Nitrofurantoïne werd gegeven in een dosis van 1-1,5 mg/kg/dag en trimethoprim in een dosis van 3 mg/kg/dag.

Aangezien deze review slechts één kleine studie vond met methodologische problemen (onduidelijke randomisatiemethode, selectief rapporteren), is het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten beperkt.

Bij kinderen met een risico op recurrenente urineweginfectie met of zonder vesico-ureterale reflux, resulteerde een profylactische behandeling met nitrofurantoïne gedurende 6 maanden, vergeleken met trimethoprim gedurende 6 maanden, in een statistisch significante **toename** van ongewenste effecten. (*GRADE C*)

7.1.5.2.3. Duur van de profylactische AB-behandeling bij kinderen met risico op recurrenente urineweginfecties

Urinary tract infection in children: recurrent infections

Bibliography: Larcombe 2015

In deze meta-analyse werd gezocht naar RCT's en quasi-RCT's waarbij een verschillende duur van profylactische behandeling met antibiotica werd vergeleken bij kinderen met een risico voor recurrenente urineweginfecties.

Er waren geen RCT's of quasi-RCT's die voldeden aan de inclusiecriteria.

7.1.6. Niet-antibiotische behandeling (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013)

Enkel de NHG UWI 2013-richtlijn geeft bijkomende informatie over niet-antibiotische behandeling. Het beveelt aan advies te geven over hoe bekkenbodemspieren werken, en om opnieuw uit te leggen hoe een kind best urineert (positie op het toilet, geen druk op de buik), om de blaas volledig te legen.

7.2. Wat zegt de deskundige? (Frère 2016)

7.2.1. Methoden voor de afname van urine en diagnose van een urineweginfectie volgens de deskundige

Infectie van de hogere of lagere urinewegen is een veel voorkomende infectie bij kinderen. Tijdens de eerste levensjaren komt de infectie meer voor bij jongens en daarna, na 6 maanden, buigt deze



tendens zich om en komt de infectie meer voor bij meisjes. Deze tendens blijft hetzelfde gedurende gans de kindertijd en de adolescentie.

De infectie wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van pyurie en bacteriurie die gewoonlijk gepaard gaat met urinaire symptomen. Alle geraadpleegde aanbevelingen of richtlijnen voor de klinische praktijk bevelen het uitvoeren aan van een urine-analyse en een urinekweek (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012) in de pediatrische populatie. De urine-analyse laat toe om een probabilistische diagnose te stellen en de kweek om die te bevestigen (Gauthier 2012).

Het is belangrijk om een nauwkeurige diagnose te stellen om de behandeling te verbeteren, onnodige behandelingen en onderzoeken te voorkomen en geen differentiële diagnose uit het oog te verliezen.

7.2.1.1. Methoden voor afname van urinestaal

In de pediatrie bestaat de uitdaging erin een urinestaal van goede kwaliteit te verkrijgen van incontinenten kinderen. Bij sommige methoden treedt er inderdaad vaak een hoog percentage contaminatie op waardoor de resultaten moeilijk kunnen geïnterpreteerd worden.

7.2.1.1.1. Suprapubische blaaspunctie

Deze methode wordt erkend als zijnde de voorkeursmethode bij incontinenten zuigelingen, vooral jonger dan 6 maanden, en bij jongens (Collard 2014, Gauthier 2012, Stein 2015). De specificiteit ervan is zeer hoog (99%) en het contaminatiepercentage laag: 1% (Gauthier 2012, Stein 2015). Praktisch gezien moet men 20 tot 30 minuten wachten na een mictie om de procedure uit te voeren. Het gebruik van echografie is aan te raden omdat dit het succes van de procedure verhoogt (Gauthier 2012, Stein 2015). Daardoor is deze procedure moeilijk uit te voeren buiten een gespecialiseerde omgeving.

De infectie wordt bevestigd door deze methode wanneer de kweek positief is voor een gramnegatieve bacterie (GN) ongeacht het resultaat, of >100 grampositieve bacteriën/mL.

7.2.1.1.2. Blaaskatheterisatie

Deze methode is een alternatief voor de suprapubische punctie. Het risico op contaminatie is echter hoger, ongeveer 15% (Collard 2014, Gauthier 2012), in het bijzonder bij zuigelingen van minder dan 6 maanden oud.

De infectie wordt bevestigd met 95% wanneer de kweek positief is voor één enkele bacterie aan 100×10^3 /mL (Gauthier 2012). Sommige auteurs zijn van mening dat een resultaat van $>50 \times 10^3$ /mL van één enkele bacterie significant is (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Stein 2015). Een lager resultaat is meestal een teken van een contaminatie tenzij de geïdentificeerde ziektekiem erg pathogeen is, zoals *P. aeruginosa*. De kweek van meerdere ziektekiemen wijst op een contaminatie (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012, Stein 2015).

7.2.1.1.3. Midstream/clean-catch

Het bekomen van een urinestaal van middenstroomurine is de voorkeursmethode bij continente kinderen. Deze methode kan ook worden gebruikt bij incontinenten kinderen, zoals o.a. wordt aanbevolen door het Nederlands college van huisartsen. In de praktijk is het nuttig om het kind te laten drinken, daarna de genitale zone te spoelen of te tamponneren met water en vervolgens geduld te oefenen tot het kind plast om dan de middenstroomurine “in de vlucht” op te vangen in



een steriel potje (NHG 2013). Deze methode kan dus langer duren en meerdere pogingen kunnen nodig zijn. Daardoor is ze niet geschikt in het geval van sepsis.

Het is absoluut noodzakelijk om twee kweken uit te voeren vooraleer met een behandeling te starten. De diagnose van urineweginfectie wordt slechts als bevestigd beschouwd indien twee urinekweken van midstreamurine positief zijn voor één enkele ziektekiem aan $>100 \times 10^3/\text{mL}$ (Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012).

7.2.1.1.4. Urinezakje

Deze methode is niet-invasief en hieraan wordt grotendeels de voorkeur gegeven door talrijke artsen. Jammer genoeg is er een groter risico op contaminatie die $>40\%$ kan bedragen en heeft ze een zwakke specificiteit van 70% . Urine die wordt verzameld in een urinezakje kan een urineweginfectie niet bewijzen, maar een negatieve test op zo'n staal kan wel een urineweginfectie uitsluiten (NHG 2013). Een vermoeden van urineweginfectie gebaseerd op de analyse van een urinestaal opgevangen in een urinezakje moet worden bevestigd door een andere methode zoals een 'clean-catch' of een invasieve methode.

7.2.1.2. Diagnose

7.2.1.2.1. Urine-analyse

Men onderzoekt op de aanwezigheid van nitrieten en/of leukocyteneesterase (LE) op het urineteststrookje, en de aanwezigheid van leukocyten (GB) en/of bacteriën in het sediment (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012). De aanwezigheid van LE $>1+$ en/of van nitrieten + wijst op infectie, evenals de aanwezigheid van $>25 \text{ GB}/\mu\text{L}$ en van $>2.800 \text{ bacteriën}/\mu\text{L}$.

Alle afnamemethoden kunnen worden gebruikt om een urineteststrookje of een sedimentanalyse uit te voeren (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012, Williams 2010), met uitzondering van het verkrijgen op kompressen voor sediment (risico van cellyse) (Collard 2014). Men zal het resultaat altijd interpreteren in functie van de gebruikte afnamemethode.

Tabel 7. Sensibiliteit en specificiteit van bepaalde urine-analysetesten aangepast uit het artikel van Williams et al (Williams 2010)

Test	Sensibiliteit in % (BI)	Specificiteit in % (BI)
Nitriet	49 (41-57)	98 (96-99)
Leukocyteneesterase	79 (73-84)	87 (80-92)
Leukocyteneesterase en Nitriet	45 (30-61)	98 (96-99)
Leukocyten (microscopie)	74 (67-80)	86 (82-90)
Bacteriën (microscopie)	88 (75-94)	92 (83-96)

7.2.1.2.2. Urinekweek

Een kwantitatieve urinekweek is onontbeerlijk om de diagnose van een urineweginfectie te bevestigen. Elke abnormale urine-analyse moet dus worden bevestigd door een kweek (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015). De interpretatie van het resultaat hiervan hangt af van de methode waarmee het urinestaal werd verkregen. Voor urine die werd verkregen via een urinezakje moet geen kweek opgezet worden.

**Tabel 8.** Positiviteit van de urinekweek volgens de gebruikte methode

Methode	Positiviteitsdrempel CFU/mL urine†	Contaminatie‡
Suprapubische blaaspunctie	1 GNB of >100 GPB	Meerdere ziektekiemen?
Blaaskatheterisatie	>50-100 x10 ³	< 50 x10 ³
Middenstroomurine*	>100 x10 ³	< 100 x10 ³
Urinezakje	Niet vermeld	/

†De positiviteitsdrempel wordt beschreven als de aanwezigheid van een uniek uropathogeen in variabele hoeveelheid volgens de methode

*Deze methode vereist twee positieve stalen

‡De aanwezigheid van meerdere ziektekiemen moet altijd wijzen op contaminatie

GNB = gramnegatieve bacterie; GPB = grampositieve bacterie.

7.2.2. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

7.2.2.1. Cystitis

Cystitis of infectie van de lagere urinewegen manifesteert zich verschillend volgens de leeftijd.

Een kind ouder dan 5-6 jaar klaagt gewoonlijk over urinaire symptomen zoals andrangingcontinentie, strangurie of pollakisurie. Soms is er sprake van suprapubische buikpijn (Stein 2015). Koorts maakt meestal geen deel uit van het klinisch beeld. Ouders vermelden vaak onwelriekende urine, hematurie of 'ongelukjes' bij continente kinderen.

Bij zuigelingen en pre-school kinderen zijn de symptomen vaak grof. Er is melding van anorexie, prikkelbaarheid, braken, cholestatiche geelzucht of een vertraagde gewichtstoename. Ook hier is er meestal geen sprake van koorts.

Met het oog op deze klinische verschijnselen zou het nuttig zijn om een antibioticum voor te schrijven indien de urine-analyse wijst op de diagnose van een urineweginfectie (Stein 2015, BAPCOG 2012). Met andere woorden, indien men de aanwezigheid van LE en nitrieten vaststelt, hetgeen een verhoogde sensibiliteit heeft. Daarentegen is de afwezigheid van deze twee factoren erg specifiek voor het uitsluiten van een infectie. De aanwezigheid van pyurie en bacteriurie wijst sterk op een infectie; bacteriurie alleen is gevoeliger dan geïsoleerde pyurie (Stein 2015).

Er moet echter een onderscheid worden gemaakt tussen cystitis en asymptomatische bacteriurie waarvoor geen behandeling geïndiceerd is (Stein 2015). Deze laatste wordt gedefinieerd als een urinekweek die positief is voor één enkele urinaire pathogeen aan 10⁵ cfu/ml, bij een kind dat geen enkel urinair symptoom vertoont of symptoom dat wijst op een urinewegaandoening op het ogenblik van de diagnose. In de vrouwelijke populatie stelt men inderdaad geen significant verschil vast op het vlak van het optreden van cystitis of pyelonefritis, of op de niergroei, met of zonder behandeling (Fitzgerald 2012b). Bovendien toont een prospectieve studie niet het optreden van infectieuze episoden in een gemengde pediatrische populatie (Stein 2015). Ze moet dus niet worden opgespoord, noch behandeld uitgezonderd in pre-operatieve omstandigheden (Stein 2015).

7.2.2.1.1. Werkzaamheid van de behandeling?

Een antibiotische behandeling moet worden voorgeschreven van zodra de pathologische resultaten van de urine-analyse beschikbaar zijn. Bovendien, hoe vroeger de antibiotische behandeling wordt



opgestart, des te minder risico op bacteriurie, overwoekering van het nierweefsel in acute fase en nierbeschadiging (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Collard 2014, Gauthier 2012, Stein 2015, BAPCOC 2012).

7.2.2.1.1.1. Percentage klinische genezing

De prognose op korte termijn voor een gezond kind is uitstekend. Het percentage recidief is verhoogd in aanwezigheid van een vesico-ureterale reflux en in functie van de refluxgraad. Hoe ernstiger de refluxgraad, des te hoger wordt het percentage recidief, vooral in de eerste maanden na de infectieuze episode (Wald 2014).

7.2.2.1.1.2. Preventie van complicaties

Zoals hierboven al vermeld, kan een vroegtijdige antibiotische behandeling het optreden voorkomen van bacteriurie, pyelonefritis of nierbeschadiging (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Stein 2015). Er moet worden vermeld dat de aanwezigheid van afwijkingen aan de urinewegen het optreden van nierbeschadiging bevordert (Wald 2014).

7.2.2.1.2. Veiligheid van de behandeling?

Een antibiotische behandeling heeft weinig bijwerkingen, tenminste indien de regels voor het voorschrijven wat betreft de doses en de keuze voor een pediatrische populatie worden gerespecteerd. De risico-batenverhouding is duidelijk in het voordeel van het instellen van een antimicrobiële behandeling (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015, BAPCOC 2012).

7.2.2.1.3. Tolerantie van de behandeling?

De behandeling wordt over het algemeen goed verdragen (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015, BAPCOC 2012).

7.2.2.2. Pyelonefritis

Pyelonefritis of hoge-urinewegsinfectie (HUWI) manifesteert zich verschillend volgens de leeftijd. Bij koorts zonder een duidelijke infectiehaard moet aan deze diagnose worden gedacht bij zuigelingen. Een ouder kind vertoont meestal symptomen van urinewegaandoening die gepaard gaan met rugpijn, een positieve nierpunctie of ook nog koorts. De symptomen van lage-urinewegsinfectie (LUWI) kunnen ook deel uitmaken van het ziektebeeld.

Risicofactoren voor infectie werden geïdentificeerd bij kinderen met koorts (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011). Bij een meisje is de kans op infectie $\leq 2\%$, in aanwezigheid van maximum 2 risicofactoren. Bij besneden jongens is de kans op infectie $\leq 2\%$ indien maximum 3 risicofactoren aanwezig zijn. Bij niet-besneden jongens is de kans op een urinewegsinfectie $> 1\%$ zelfs indien er geen risicofactor aanwezig is. De kans op een urinewegsinfectie is groot indien de kans $> 2\%$ is.



Tabel 9. *Individuele risicofactoren voor urineweginfectie bij kinderen met koorts (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011).*

Meisje	Jongen
Kaukasisch (blank) ras	Ander ras met uitzondering van Afrikaans
< 12 maanden	Koorts $\geq 39^{\circ}\text{C}$
Koorts $\geq 39^{\circ}\text{C}$	Koorts die zich sinds >24 uur ontwikkelt
Koorts die zich sinds >2 dagen ontwikkelt	Ontbreken van andere etiologie/infectiebron
Ontbreken van andere etiologie/infectiebron	Niet-besneden: kans op infectie >1%

Elk vermoeden uit de anamnese en/of klinisch vermoeden moet worden versterkt door de resultaten van de urine-analyse. Een antibiotische behandeling zal worden gestart indien de urine-analyse verstoord is en op de diagnose wijst (Stein 2015, BAPCOC 2012). De indicatie en de keuze van de antibiotische behandeling moeten herzien worden in het licht van de resultaten van de urinekeek.

7.2.2.2.1. Werkzaamheid van de behandeling?

Een antibiotische behandeling moet worden voorgeschreven van zodra de pathologische resultaten van de urine-analyse beschikbaar zijn. Bovendien, hoe vroeger de antibiotische behandeling wordt opgestart, des te minder risico op bacteriurie, overwoekering van het nierweefsel in acute fase en nierbeschadiging (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Collard 2014, Gauthier 2012, Stein 2015, BAPCOC 2012). Overigens moet een kind met sepsis worden doorverwezen en kan de intraveneuze toediening van antibiotica nodig zijn zelfs indien er geen urinestaal beschikbaar is, maar deze behandeling valt buiten het kader van dit document.

7.2.2.2.1.1. Keuze van de toedieningsweg

Uit meerdere studies die werden opgenomen in een recente Cochrane meta-analyse bleek geen significant verschil tussen de perorale (PO) toediening van een antibiotische behandeling versus een initieel intraveneus (IV) toegediende behandeling die daarna peroraal werd voortgezet (Strohmeier 2014), verschil op het vlak van de duur van de symptomen, recidief van de infectie binnen de 6 maanden en optreden van persisterende renale gevolgen na 6-12 maanden.

Nochtans, in bepaalde omstandigheden wordt het onverstandig geacht om een kind met een urineweginfectie die gepaard gaat met koorts onmiddellijk peroraal te behandelen (zie punt 7.2.5.2.).

In de meta-analyse van Cochrane van Strohmeier et coll. (Strohmeier 2014) werd een enkele antibiotische dosis via parenterale weg gevolgd door PO antibiotica, vergeleken met een uitsluitend PO antibiotische behandeling voor de behandeling van pyelonefritis bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar. Deze methodische synthese toont geen statistisch significant verschil tussen de twee opties, op het vlak van mislukken van de behandeling na 48 uur behandeling, totaal aantal bijwerkingen of gastro-intestinale bijwerkingen. Er zijn onvoldoende gegevens om te besluiten of er een statistisch significant verschil bestaat tussen de twee opties op het vlak van recidief van urineweginfecties binnen de maand. Deze meta-analyse vergeleek eveneens een antibiotische behandeling met een enkelvoudige IV dosis met een PO antibiotische behandeling van 7-10 dagen bij kinderen van 2 weken oud tot 14 jaar met pyelonefritis. Er is geen statistisch significant verschil tussen de twee opties op het vlak van recidief van urineweginfecties of nieuwe infecties binnen de 6 weken. Nochtans, in beide gevallen is de mate van bewijs zwak en het wordt dus niet aanbevolen, indien initieel de IV toedieningsweg wordt gekozen, om één enkele IV dosis toe te dienen, of ze nu al dan niet wordt gevolgd door orale antibiotica.

De toedieningsweg die de voorkeur geniet is dus via de mond (peroraal), behalve in de situaties die worden uiteengezet in punt 7.2.5.2.



7.2.2.2.1.2. Percentage klinische genezing

De prognose op korte termijn voor een gezond kind is uitstekend. Het percentage recidief is verhoogd in aanwezigheid van een vesico-ureterale reflux en in functie van de refluxgraad. Hoe ernstiger de refluxgraad, des te hoger wordt het percentage recidief, vooral in de eerste maanden na de infectieuze episode (Wald 2014).

Bij 90% van de patiënten verdwijnt de koorts over het algemeen binnen de 24 tot 48 uur na antibiotische behandeling. Ook pyurie verdwijnt binnen de 3-4 dagen en de urine wordt gewoonlijk opnieuw steriel na 24 uur (Stein 2015). Het wordt nochtans niet aanbevolen om de urine-analyse te controleren.

7.2.2.2.1.3. Preventie van complicaties

Zoals hierboven uiteengezet, voorkomt een vroegtijdige antibiotische behandeling het optreden van een bacteriurie, pyelonefritis of nierbeschadiging (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Stein 2015). Er moet worden vermeld dat de aanwezigheid van afwijkingen aan de urinewegen het optreden van nierbeschadiging bevordert (Wald 2014).

7.2.2.2.2. Veiligheid van de behandeling?

Een antibiotische behandeling heeft weinig bijwerkingen, tenminste indien de regels voor het voorschrijven wat betreft de doses en de keuze voor een pediatrische populatie worden gerespecteerd. De risico-batenverhouding is duidelijk in het voordeel van het instellen van een antimicrobiële behandeling (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015, BAPCOC 2012).

7.2.2.2.3. Tolerantie van de behandeling?

De behandeling wordt over het algemeen goed verdragen (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015, BAPCOC 2012).

7.2.3. Vraag B. Welk antibioticum is het eerste keuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

7.2.3.1. Cystitis

De empirische keuze van antibiotische behandeling moet idealiter worden geleid door de plaatselijke ecologie van de uropathogenen. Het resistentiepercentage van de geïsoleerde *E. coli* in de urinestalen stijgt. Studies die met name in België werden uitgevoerd, tonen een lagere sensibiliteit aan van *E. coli* voor ampicilline (62-63%), en een betere sensibiliteit voor cefuroxime (82-83%) of nitrofurantoïne (95-100%) (De Backer 2008, van der Donk 2012, Vanhoof 2001).

De review van Cochrane toont geen significant verschil aan tussen de toediening van trimethoprim + sulfamethoxazol (TMP-SMX) versus alleen trimethoprim, of ook nog tussen de toediening van ampicilline versus cefadroxil, op het vlak van verdwijnen van symptomen en/of het optreden van recidief, bij kinderen van >6 maanden (Fitzgerald 2012a).

Op basis van de plaatselijke ecologie bevelen twee Belgische protocollen en de Europese richtlijnen het voorschrijven aan van:

- cefuroxime axetil 30 tot 45 mg/kg/dag verdeeld in 3 PO giften

De alternatieven zijn:

- amoxicilline-clavulanaat 45 tot 50 mg/kg/dag in 3 PO giften
- trimethoprim + sulfamethoxazol 6-8 mg/kg/dag in 2 PO giften



- nitrofurantoïne 5 mg/kg/dag in 2 PO giften (gecontra-indiceerd bij nierinsufficiëntie).

De antibiotische behandeling zal worden aangepast op basis van de resultaten van de kweken.

Ciprofloxacin kan worden gebruikt in de pediatrie aan 20-40 mg/kg/dag in 2 PO giften, maar ze vormt een tweede tot zelfs derde keuze in geval er geen ander alternatief beschikbaar is.

7.2.3.2. Pyelonefritis

De empirische keuze van antibiotische behandeling moet idealiter worden geleid door de plaatselijke ecologie van de uropathogenen. Zoals hierboven weergegeven verschilt ze erg van de ene regio tot de andere.

Bovendien moet elke empirische behandeling opnieuw geëvalueerd worden in het licht van het resultaat van de urinekweek en de sensibiliteit van het geïdentificeerde pathogeen.

Op basis van de plaatselijke ecologie bevelen twee Belgische protocollen en de Europese richtlijnen (Collard 2014, Godefroid 2013, Stein 2015) het voorschrijven aan van:

- cefuroxime axetil 30 tot 45 mg/kg/dag verdeeld in 3 PO giften

De alternatieven zijn:

- amoxicilline-clavulanaat 45 tot 50 mg/kg/dag in 3 PO giften
- trimethoprim + sulfamethoxazol 6-8 mg/kg/dag in 2 PO giften
- cefadroxil - indien gevoelig 50 mg/kg/dag in 3 PO giften.

Nitrofurantoïne is geen aanvaardbaar alternatief in het geval van pyelonefritis. Inderdaad, zelfs indien dit middel wordt uitgescheiden via de urinewegen dan nog bereiken de serumconcentraties niet altijd een therapeutische waarde. De concentraties die in het serum en in het parenchym worden verkregen, kunnen dus onvoldoende zijn om een pyelonefritis te behandelen (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011).

De antibiotische behandeling zal worden aangepast op basis van de resultaten van de kweken.

Ciprofloxacin kan worden gebruikt in de pediatrie aan 20-40 mg/kg/dag in 2 PO giften, maar ze vormt een tweede tot zelfs derde keuze in geval er geen ander alternatief beschikbaar is.

7.2.4. Vraag C. Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

7.2.4.1. Cystitis

Voor de doses en frequenties aanbevolen door de deskundige, zie vraag B hierboven.

De toediening van één enkele dosis antibioticum versus een standaardbehandeling van 10 dagen of een korte behandeling van enkele dagen, werd bestudeerd bij kinderen. Deze therapeutische optie lijkt minder doeltreffend te zijn voor de eliminatie van de bacteriurie (Fitzgerald 2012a). De Europese praktijkrichtlijnen maken gewag van een voordeel van behandeling gedurende >2 dagen (Stein 2015). De Cochrane meta-analyse toont geen significant verschil aan, op het vlak van optreden van recidief of nieuwe infecties, bij kinderen van >6 maanden, tussen de toediening van een korte behandeling (3-7 dagen) versus een lange behandeling (10-14 dagen) (Fitzgerald 2012a). Een behandeling van minder dan 7 dagen zou dus aanvaardbaar zijn voor een kind van minder dan 6 maanden, maar de bewijzen worden als zwak beschouwd.

De weerhouden behandelingsduur zal dus 7 dagen zijn.



7.2.4.1. Pyelonefritis

Voor de doses en frequenties aanbevolen door de deskundige, zie vraag B hierboven.

De totale antibiotische behandelingsduur zal tussen 7 en 14 dagen moeten liggen. De Amerikaanse praktijkrichtlijnen maken gewag van nadelen bij een kortdurende (1 tot 3 dagen) behandeling (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Stein 2015).

De gewoonlijk weerhouden duur is 10 dagen, maar er zijn geen formele bewijzen van voordeel van een behandeling van 7 versus 10 versus 14 dagen.

De toedieningsweg die de voorkeur geniet is dus via de mond (peroraal), behalve in de situaties die worden uiteengezet in punt 7.2.5.2.

7.2.5. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?

7.2.5.1. Cystitis

Kinderen jonger dan 3 maanden mogen niet ambulantly worden behandeld (NHG 2013, Stein 2015).

7.2.5.2. Pyelonefritis

Bij een koortsig kind met een gering risico op urineweginfectie zijn een afwachtende houding en een nauwlettende opvolging heel aanvaardbaar, op voorwaarde dat de opvolging mogelijk is en dat de ouder/voogd de maatregel begrijpt.

In bepaalde omstandigheden komt het kind niet in aanmerking voor een perorale behandeling in de eerstelijnszorg. Het is aanbevolen om de behandeling te starten met intraveneus toegediende antibiotica in volgende omstandigheden:

7.2.5.2.1. Risicofactoren voor ernstige infectie

- Kind jonger dan 2-3 maanden (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Stein 2015)
- Kind met tekenen van urosepsis (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015)
- Niertransplantatie (Collard 2014)

7.2.5.2.2. Haalbaarheid van de methode (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012, Stein 2015)

- Braken
- Onvermogen om de behandeling via de mond in te nemen of vermoeden van het niet naleven van de behandeling
- Geen betrouwbaarheid van ouder/voogd
- Onmogelijkheid om een opvolging uit te voeren

7.2.5.2.3. Infectierisico door resistente ziektekiemen (NHG 2013, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012, Stein 2015)

- Recidief van de infectie <6 maanden



- Voorgeschiedenis van afwijkingen van de urinewegen (uropathie met dilatatie of neurologische blaas)
- Recente antibiotische therapie <2 weken
- Operatieve ingreep aan de urinewegen <4 weken

Bovendien moet elk kind met een voorgeschiedenis van febrile urineweginfectie snel worden geëvalueerd tijdens een volgende febrile episode, om een recidief uit te sluiten. Het is effectief belangrijk om snel met een behandeling te starten in het geval van een recidief, deze vroegtijdige behandeling zal het mogelijk maken om het optreden van nierletsels te beperken in vergelijking met een laattijdige behandeling. Bovendien stijgt het risico van nierbeschadiging met het aantal recidieven (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011).

7.2.6. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

7.2.6.1. Cystitis

- Wanneer het niet mogelijk is om een zuiver midstreamurinestaal te verkrijgen, kan het nuttig zijn om het kind door te verwijzen voor een urine-analyse via katheterisatie of suprapubische blaaspunctie.
- De zuigeling.
- Bij elk kind met een urineweginfectie moet een echografie van de urinewegen en de nieren worden uitgevoerd om de aanwezigheid van vesico-ureterale reflux of een obstructieve pathologie uit te sluiten (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015). Indien de echografie afwijkende resultaten geeft, moet het kind worden doorverwezen naar de pediatrie, of de nefrologie-pediatrie.
- Indien de evolutie ongunstig is, moet het kind worden doorverwezen naar een gespecialiseerde omgeving.

7.2.6.2. Pyelonefritis

- Het is nodig om elk kind door te verwijzen dat niet in aanmerking komt om een perorale behandeling in de eerstelijnszorg te krijgen, zie punt 7.2.5.2 In het bijzonder moet een kind dat een septische toestand vertoont, worden doorverwezen vooraleer zelfs met het onderzoek wordt gestart.
- Wanneer het niet mogelijk is om een zuiver midstreamurinestaal te verkrijgen, kan het nuttig zijn om het kind door te verwijzen voor een urine-analyse via katheterisatie of suprapubische blaaspunctie (NHG 2013).
- In geval van een ongunstige evolutie, en in de eerste plaats wanneer het kind koortsig blijft na een behandeling van 48 uur, of indien de tolerantie en/of de therapietrouw voor de perorale behandeling zwak is.
- Bij elk kind met een urineweginfectie moet een echografie van de urinewegen en de nieren worden uitgevoerd om de aanwezigheid van een obstructieve afwijking uit te sluiten (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015). Indien de echografie afwijkende resultaten geeft, moet het kind worden doorverwezen naar de pediatrie, of de nefro-pediatrie om de gezondheidsbalans te verbreden.
- De beeldvorming zal waarschijnlijk moeten worden aangevuld door een cystografie en/of een dimercaptosuccinic acid (DMSA)-scintigrafie in het geval van een afwijkende echografie. Hiervoor is pediatrisch of nefrologisch-pediatrisch advies nodig.
- Elk kind met een urineweginfectie moet worden onderzocht voor het opsporen van mictie- en/of constipatieproblemen, risicofactoren voor recidief. Het moet ook kunnen genieten van adviezen op dat vlak.



- Elk kind met een voorgeschiedenis van febrile urineweginfectie moet snel worden geëvalueerd tijdens een volgende febrile episode, om de kans op recidief te evalueren. In dat geval moet een vroegtijdige behandeling worden opgestart (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011). Bij koorts moet dus een urine-analyse worden uitgevoerd.

7.2.7. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Elk kind met een urineweginfectie moet worden onderzocht voor het opsporen van mictie- en/of constipatieproblemen, risicofactoren voor recidief. Het moet ook kunnen genieten van adviezen op dat vlak, nl. bestrijden van constipatie, correct ledigen van de blaas dankzij het geven van informatie over de werking van de bekkenbodemspieren en advies over de juiste manier van urineren (NHG 2013).

Na een eerste episode schommelt het risico van recidief van urineweginfectie bij kinderen tussen 10 en 30%. Om nierbeschadiging te voorkomen schrijven sommige artsen een antibiotische profylaxe voor bij kinderen met herhaaldelijk terugkerende episoden. Een meta-analyse van Cochrane heeft de relevantie geëvalueerd van het voorschrijven van een antibiotische profylaxe bij kinderen met herhaaldelijk terugkerende infecties. De studie vergeleek de toediening van een antibiotische profylaxe tijdens minstens 10 weken met een placebo of zonder behandeling bij kinderen van 0 tot 18 jaar, met risico van herhaaldelijk terugkerende urineweginfecties. De resultaten toonden geen statistisch significant verschil aan wat betreft het optreden van symptomatische recidieven, zowel bij kinderen met vesico-ureterale reflux als bij kinderen zonder vesico-ureterale reflux. De auteurs komen dus tot het besluit dat de gegevens die deze praktijk ondersteunen eerder zwak zijn (Williams 2011). Andere studies hebben deze praktijk onderzocht en kwamen tot dezelfde conclusies (Gauthier 2012).

Daarentegen toonde de “Swedish Reflux Study” bij kinderen met een VUR het gunstige effect aan van antibiotische profylaxe bij meisjes jonger dan 2 jaar en met een VUR van graad III tot V. Er werd een daling van het aantal recidieven vastgesteld en een vermindering van nieuwe nierbeschadiging. (Gauthier 2012, Stein 2015). De RIVUR-studie toonde ook een gunstig effect aan wat betreft de vermindering van recidief bij kinderen met VUR (Gauthier 2012, Stein 2015). Tenslotte vergeleek een Cochrane meta-analyse een profylactische behandeling met antibiotica met een placebo of zonder behandeling, bij kinderen met vesico-ureterale reflux in de leeftijdscategorie van 0 maanden tot 18 jaar. De resultaten toonden een statistisch significante vermindering aan van de urineweginfecties met koorts of symptomen in de behandelde groep, maar toonden geen statistisch significant verschil aan wat betreft nieuwe nierbeschadiging, noch wat betreft het optreden van bijwerkingen bij kinderen met een vesico-ureterale reflux (Wang 2015).

Het lijkt dus nuttig om profylaxe toe te dienen aan kinderen met een VUR van graad III tot V, in de eerste plaats om recidieven te voorkomen. De voorkeursbehandelingen voor profylaxe zijn (Stein 2015):

- Trimethoprim 1-2 mg/kg/dag, niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 weken
- Trimethoprim + sulfamethoxazol 1-2 mg/kg/trimethoprim, niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 2 maanden
- Nitrofurantoïne 1-2 mg/kg/dag, niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 3 maanden
- Cefalosporine van de eerste generatie, geen leeftijdsbeperking.

Bovendien hebben sommige studies zich gebogen over het mogelijke effect van veenbessensap bij het voorkomen van urineweginfecties. Het gebruik ervan zou een effect kunnen hebben op het aantal recidieven en het ermee gepaard gaande gebruik van antibiotica (Stein 2015).



7.3 Wat besluit de jury?

7.3.1. Besluiten van de jury in verband met de diagnostiek van urineweginfecties

Om de diagnose van een urineweginfectie (UWI) bij kinderen te stellen is het nodig om een urineonderzoek te doen.

Bij zuigelingen is het onderscheid tussen een hoge en een lage UWI moeilijk te maken.

Bij zuigelingen en pre-school kinderen zijn de symptomen van een urineweginfectie vaak aspecifiek. Er werd melding gemaakt van anorexie, prikkelbaarheid, braken en een vertraagde gewichtstoename. Het is mogelijk dat er geen koorts optreedt, vooral dan bij zeer jonge kinderen. Maar de diagnose moet ook vermoed worden wanneer er koorts is zonder duidelijke focus.

Bij oudere kinderen wordt een onderscheid gemaakt tussen cystitis (zonder koorts) en een pyelonefritis (nierinfectie met weefselinvasie).

Een kind ouder dan 5-6 jaar met cystitis klaagt gewoonlijk over urinaire symptomen zoals aandrangincontinentie, strangurie of pollakisurie. Soms is er sprake van suprapubische buikpijn. Koorts maakt meestal geen deel uit van het klinisch beeld. Ouders vermelden vaak onwelriekende urine, hematurie of 'ongelukjes' bij continente kinderen.

Bij een ouder kind geeft pyelonefritis meestal symptomen van urinewegaandoening die gepaard gaan met rugpijn, duidelijke nierslagpijn en ook koorts. De symptomen van lage-urineweginfectie (LUWI) kunnen ook deel uitmaken van het ziektebeeld.

Urine-onderzoek

- Staalname

In geval van bovenstaande klinische presentaties is het aangewezen om de diagnose van een UWI te bevestigen door onderzoek van een urinestaal.

Het staal kan op verschillende manieren worden afgenomen:

- suprapubische punctie: wordt beschouwd als de theoretisch beste methode bij niet continente zuigelingen wegens de hoge specificiteit door de lage contaminatiegraad. Echter niet meteen toepasbaar in de eerste lijn.
- clean catch: het staal wordt bekomen door halfweg de mictie een urinepotje te vullen. Vooral geschikt bij grotere kinderen die zindelijk zijn. In theorie ook bruikbaar voor kleinere kinderen, maar dit vergt dan wel geduld (kindje vooraf voldoende laten drinken, afwachten en proberen de urine halfweg de mictie op te vangen). Voordien de genitalia altijd goed reinigen met een ruime hoeveelheid water.
- blaassondage: een alternatief voor de suprapubische functie, maar met een hogere kans op contaminatie van het staal. Voordien de genitalia goed reinigen met een ruime hoeveelheid water.
- urinezakje: deze methode is niet-invasief en "kindvriendelijk" en wordt daarom vaak toegepast bij kleine kinderen. Nadelen zijn echter een hoge contaminatiegraad en een lage specificiteit. Deze methode is enkel bruikbaar om de diagnose te verwerpen, wanneer de urine negatief is. Een positief urinestaal bekomen uit een urinezakje moet steeds gecontroleerd worden via een staalname op een andere manier. Er wordt afgeraden om urine uit een urinezakje te laten kweken.



- Urine-onderzoek

Een positieve leucocyten-esterasetest en/of een positieve nitriettest met stick, en de aanwezigheid van leucocyten en/of bacteriën in het urinesediment, zijn indicatief voor een UWI.

Bij de klinische presentatie van cystitis en een positief urine-onderzoek zal een urinecultuur ingezet worden behalve indien het om een eerste cystitis gaat bij een meisje ouder dan 5 jaar met typische symptomen.

In geval van vermoeden van pyelonefritis en bij een vermoeden van UWI bij zuigelingen, zal een urinecultuur ingezet worden.

Tabel 8. Positiviteit van de urinekweek volgens de gebruikte methode

Methode	Positiviteitsdrempel CFU/mL urine [†]	Contaminatie [‡]
Suprapubische blaaspunctie	1 GNB of >100 GPB	Meerdere ziektekiemen?
Blaaskatheterisatie	>50-100 x10 ³	< 50 x10 ³
Middenstroomurine*	>100 x10 ³	< 100 x10 ³
Urinezakje	Niet vermeld	/

[†] De positiviteitsdrempel wordt beschreven als de aanwezigheid van een uniek uropathogeen in variabele hoeveelheid volgens de methode

* Deze methode vereist twee positieve stalen

[‡] De aanwezigheid van meerdere ziektekiemen moet altijd wijzen op contaminatie

GNB = gramnegatieve bacterie; GPB = grampositieve bacterie.

7.3.2. Besluiten van de jury in verband met het gebruik van antibiotica bij urineweginfecties

7.3.2.1. Vraag A: In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

Bij kinderen moet altijd een antibiotische behandeling worden opgestart indien de urineweginfectie bevestigd is.

De diagnose **kan** worden bevestigd door een kweek in het geval van **cystitis** en **moet** worden bevestigd door een kweek in het geval van **pyelonefritis**, dit om indien nodig de behandeling te kunnen aanpassen.

Het nemen van een urinestaal voor een kweek moet gebeuren vooraleer de behandeling op te starten, en bij voorkeur moeten twee verschillende stalen worden afgenomen.

Hoe sneller de antibiotische behandeling gebeurt, des te minder risico er is op bacteriurie, overwoekering van het nierweefsel in acute fase en nierbeschadiging.

(Expert opinion, sterke aanbeveling)

Voor een asymptomatische bacteriurie is geen behandeling geïndiceerd.

(GRADE C, sterke aanbeveling)



7.3.2.2. Vraag B: Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

De empirische keuze van antibiotische behandeling moet idealiter worden geleid door de plaatselijke ecologie van de uropathogenen.

Het resistentiepercentage van de geïsoleerde *Escherichia coli* in de urinestalen stijgt.

Studies die met name in België werden uitgevoerd, tonen een verminderde sensibiliteit aan voor ampicilline (62-63%), en een betere sensibiliteit voor cefuroxime (82-83%) of nitrofurantoïne (95-100%).

Als **1^e keuze** voor een **cystitis** beveelt de jury het gebruik aan van

- nitrofurantoïne, aan 5-7 mg/kg/dag in 4 perorale giften.

Het Therapeutisch Magistraal Formularium (TMF) bevat een pediatrische suspensie van nitrofurantoïne. Nitrofurantoïne is gecontra-indiceerd bij nierinsufficiëntie.

Als **alternatief** stelt de jury voor:

- cefuroxime axetil aan 30-45 mg/kg/dag in 3 perorale giften.

Indien nodig, zal de antibiotische behandeling worden aangepast op basis van de resultaten van de kweek.

(Expert opinion, sterke aanbeveling)

In het geval van **pyelonefritis** beveelt de jury het gebruik aan van

- cefuroxime axetil aan 45 mg/kg/dag in 3 perorale giften.

Als **alternatief** stelt de jury voor:

- amoxicilline-clavulanaat 45 tot 50 mg/kg/dag in 3 perorale giften
- trimethoprim + sulfamethoxazol 6-8 mg/kg/dag in 2 perorale giften (cave hoog aantal *E. Coli* resistent)

De toedieningsweg in de eerstelijnszorg is via de mond, behalve in de situaties die worden uiteengezet in vraag D (risicofactoren voor ernstige infectie, haalbaarheid van de methode en infectierisico met resistente ziektekiemen).

De behandeling zal, indien aangewezen, aangepast worden op basis van de cultuur en het antibiogram.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

7.3.2.3. Vraag C: Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Voor de doses en frequenties aanbevolen door de deskundige, zie vraag B hierboven.

Wat betreft de duur van de optimale behandeling laten de studies niet toe om een zeker antwoord te geven.

Voor **cystitis**, vergeleken met een eenmalige dosis, lijkt een behandeling van 10 dagen niet superieur op het vlak van persistentie van de symptomen. Een eenmalige dosis lijkt echter minder doeltreffend voor het elimineren van bacteriurie dan een langere behandeling. Wat recidieven of nieuwe infecties betreft, ziet men geen significant verschil tussen een eenmalige dosis en een behandeling van 3 tot 5



dagen, noch tussen een korte behandeling (3 tot 7 dagen) en een lange behandeling (10 tot 14 dagen).

De jury beveelt een behandelingsduur van 3 tot 5 dagen aan.

(GRADE B, sterke aanbeveling)

Voor **pyelonefritis** zou de totale antibiotische behandelingsduur tussen 7 en 14 dagen moeten liggen. De gewoonlijk weerhouden duur is 10 dagen, maar er zijn geen formele bewijzen van voordeel van een behandeling van 7 versus 10 versus 14 dagen.

(GRADE C, zwakke aanbeveling)

7.3.2.4. Vraag D: Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?

In bepaalde omstandigheden komt het kind niet in aanmerking voor een perorale behandeling in de eerstelijnszorg. Het is aanbevolen om het kind in een ziekenhuisomgeving te behandelen en de behandeling te starten met een IV antibiotische therapie in volgende omstandigheden:

Risicofactoren voor ernstige infectie

- Kinderen jonger dan 3 maanden
- Kinderen met tekenen van urosepsis
- Niertransplantatie

Haalbaarheid van de methode

- Braken
- Onvermogen om de behandeling via de mond in te nemen of vermoeden van het niet naleven van de behandeling
- Geen betrouwbaarheid van ouder/voogd
- Onmogelijkheid om een opvolging uit te voeren

Infectierisico met resistente ziektekiemen

- Recidief van de infectie <6 maanden
- Voorgeschiedenis van afwijkingen van de urinewegen (uropathie met dilatatie of neurologische blaas)
- Recente antibiotische therapie <2 weken
- Operatieve ingreep aan de urinewegen <4 weken

(Expert opinion, sterke aanbeveling)

7.3.2.5. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Behalve in het geval van een eerste cystitis bij een meisje ouder dan 5 jaar, moet elk kind met een urineweginfectie worden doorverwezen teneinde een onderliggende anatomische of functionele afwijking van de urinewegen uit te sluiten.

(Expert opinion, sterke aanbeveling)



7.3.2.6. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Over het algemeen is een antibiotische profylaxe voor het voorkomen van recidieven niet geïndiceerd, behalve in voorkomend geval voor kinderen met een onderliggende afwijking aan de urinewegen, zoals een vesico-ureterale reflux (VUR) van graad III tot V. Dit valt echter onder de verantwoordelijkheid van de specialist, en niet van de eerstelijnszorg.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

Bij elk kind met een urineweginfectie moet nagegaan worden of er mictie- en/of constipatieproblemen zijn, wat risicofactoren voor recidief zijn. Het is belangrijk om de ouders hierover duidelijke informatie te geven. Het is noodzakelijk om aan de ouders van continente kinderen van meer dan 5 jaar oud die een urineweginfectie hadden, uit te leggen wat de werking is van de bekkenbodemspieren en dat het kind zich moet leren ontspannen voor een volledige lediging van de blaas en de darmen. Indien er aanwijzingen zijn voor abnormale plasgewoonten, kan men volgende adviezen geven om ze te normaliseren:

- erover waken dat het kind rustig en ontspannen op het toilet zit. De billen moeten zich horizontaal (recht) op de toiletbril bevinden en de voeten moeten steunen op de grond of op een aangepast verhoogje;
- Ervoor zorgen dat het kind zich niet forceert bij het urineren. De buik moet ontspannen blijven. Fluiten, blazen of zachtjes en kalm zingen kan het kind kalmeren.



8. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij gastro-enteritis bij het kind in de ambulante zorg

8.1. Wat zegt de literatuurstudie?

8.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

8.1.1.1. **Wat zeggen de richtlijnen?** (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014)

8.1.1.1.1. Definitie

Drie van de vier richtlijnen definiëren acute gastro-enteritis als een plotseling ontstane toestand met een vermindering van consistentie en een vermeerdering van de frequentie van de stoelgang. Twee richtlijnen specificeren een frequentie van >3 keer per 24 uur. De duur is beperkt tot <14 dagen door één richtlijn, <7 dagen door een andere. Eén richtlijn vermeldt infectieuze oorsprong.

8.1.1.1.2. Indicaties voor een behandeling met antibiotica

Alle vier de richtlijnen zijn het erover eens dat antibiotica niet routinematig nodig, of meestal zelfs nutteloos zijn bij diarree, maar ze verschillen in hun aanpak bij het behandelen van specifieke bacteriële verwekkers.

De BAPCOC 2012-richtlijn beveelt enkel antibiotica aan in het geval van dysenterie en voor hoogrisicopatiënten (zwakke aanbeveling, laag niveau van evidentie).

Twee richtlijnen bevelen een verschillend beleid aan, afhankelijk van het geïdentificeerd pathogeen.

Pathogeen	ESPGHAN/ ESPID AGE 2014		NHG acute diarrhea2014 (no LoE)	
	Recommendation	Strength of rec./LoE	Recommendation	Strength of rec./LoE
Shigella	Yes	STRONG, Mod.	Only severe cases	/
Salmonella	No in general	STRONG, Mod.	No in general	/
	Yes for high risk patients	STRONG, Low.	Yes for high risk groups	/
Campylobacter	Only for dysenteric syndrome	STRONG, Mod.	Only severe cases or immunocompromised patients	/
E. coli	No	WEAK, Very Low.	EHEC/STEC: No ETEC: Only severe cases	/
Yersinia	/	/	Only in case of complications or immunocompromised patient	/



8.1.1.2. Wat zeggen de studies?

8.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling

8.1.1.2.1.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling zonder het vooraf identificeren van het pathogeen

AB vs placebo or no treatment without prior identification of pathogen

Bibliography: NICE 2009

NICE vond 4 RCT's voor deze vergelijking. De auteurs voerden geen meta-analyse uit. Van de 4 RCT's hadden er drie steekproefgroottes van minder dan 40 deelnemers per arm. De bibliografiegroep rapporteerde enkel de ene RCT die voldeed aan de inclusiecriteria.

Deze studie, Oberhelman 1987, onderzocht het effect van oraal trimethoprim/sulfamethoxazol (10/50 mg/kg/dag in twee doses gedurende 5 dagen) versus placebo. 141 kinderen tussen 3-84 maand oud werden geïncubeerd. Ze werden gedurende 2 weken opgevolgd.

De gemiddelde tijd tot de laatste slappe stoelgang was statistisch significant **korter** met het gebruik van antibiotica, in vergelijking met placebo. (58,2 versus 75,5 uur; $p=0,021$)

Er waren **geen** statistisch significante **verschillen** tussen beide groepen van het gemiddeld aantal niet-gevormde stoelgangsepisoden in een periode van 5 dagen en in week 1 en week 2. (GRADE C (VERY LOW))

8.1.1.2.1.2. Antibiotica versus placebo of geen behandeling bij Salmonella-infectie

AB vs placebo or no treatment in Salmonella infection
--

Bibliography: NICE 2009

NICE vond 4 RCT's voor deze vergelijking. De auteurs voerden geen meta-analyse uit. Van de 4 RCT's hadden er drie steekproefgroottes van minder dan 40 deelnemers per arm. De bibliografiegroep rapporteerde enkel de ene RCT die voldeed aan de inclusiecriteria.

Deze studie, de Olarte 1974, onderzocht het effect van ampicilline (IM in het eerste jaar van de studie, orale suspensie van 100 mg/kg/dag in vier doses per dag gedurende 5 dagen tijdens het tweede jaar) versus placebo. Bij 110 van de 282 ondervoede kinderen en zuigelingen jonger dan 2 jaar, werd Salmonella geïsoleerd uit het stoelgangstaal.

Bij ondervoede kinderen met een Salmonella-infectie, waren er **geen** statistisch significante **verschillen** tussen behandeling met ampicilline en placebo voor het gemiddeld aantal dagen totdat de diarree verbeterde of stopte of voor het gemiddeld aantal dagen tot de patiënt koortsvrij was of dat de kweek negatief was. (GRADE C)

8.1.1.2.1.3. Antibiotica versus placebo of geen behandeling bij Campylobacter- infectie

AB vs placebo or no treatment in Campylobacter infection

Bibliography: NICE 2009

NICE vond 3 RCT's voor deze vergelijking. De auteurs voerden geen meta-analyse uit. Alle studies hadden steekproefgroottes van minder dan 40 deelnemers per arm. Daarom rapporteerde de bibliografiegroep deze RCT's niet.



8.1.1.2.1.4. Antibiotica versus placebo bij Yersinia-infectie

AB vs placebo or no treatment in Yersinia infection

Bibliography: NICE 2009

NICE vond maar 1 RCT voor deze vergelijking. De studie had een steekproefgrootte van minder dan 40 deelnemers per arm. Daarom rapporteerde de bibliografiegroep deze RCT niet.

8.1.1.2.1.5. Antibiotica versus placebo of geen behandeling bij een vermoeden van Shigella-infectie

Antibiotic therapy versus no drug or placebo for suspected Shigella dysentery

Bibliography: Christopher 2010

In deze meta-analyse werd een behandeling met antibiotica vergeleken met geen medicatie of placebo voor een vermoeden van Shigella-dysenterie.

Eén studie werd gevonden waar cotrimoxazol werd vergeleken met geen medicatie. Deze studie werd uitgevoerd bij kinderen tussen 2 en 59 maanden.

De dosis van de behandeling was trimethoprim 8 mg/kg/dag + sulfamethoxazol 40 mg/kg/dag in 2 gelijke doses.

Aangezien er maar één studie is, met methodologische beperkingen (onduidelijke randomisatie en allocation concealment, enkelblind), is het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten zeer beperkt.

Bij kinderen met vermoedelijke Shigella-dysenterie, resulteerde een behandeling met co-trimoxazol, vergeleken met geen medicatie, in een statistisch significante **afname** van diarree op het tijdstip van follow-up (op dag 6).

(GRADE C (VERY LOW))

8.1.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

8.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014)

De BAPCOC 2012-richtlijn doet enkel specifieke aanbevelingen in het geval van dysenterie. DM acute GE 2010 doet enkel aanbevelingen voor volwassenen.



Pathogen	BAPCOG 2012	ESPGHAN/ ESPID AGE 2014	NHG acute diarrhea2014 (no LoE)
	Recommendation for 1st choice	Recommendation for 1st choice	Recommendation for 1st choice
Shigella	No specific AB recommended Strength of recommendation (SoR)/Level of evidence(LoE): /	Azithromycin Day 1: 12 mg /kg/d Day 2-5: 6 mg /kg/d SoR/LoE: STRONG, mod	Ciprofloxacin 30 mg/kg/d in 2 doses /d max 1500 mg/d /
Salmonella	No specific AB recommended SoR/LoE: /	Ceftriaxone 50-10mg /kg/d SoR/LoE: /	Ciprofloxacin 30 mg/kg/d in 2 doses /d max 1500 mg/d /
Campylobacter	Quinolone during 3 days then according to antibiogram Cave AB resistance (in that case: azithromycin) SoR/LoE: STRONG, (very) weak	Azithromycin 10 mg /kg/d during 3 days OR Single dose: 30 mg/kg Cave resistance SoR/LoE: WEAK, low	Azithromycin 10 mg/kg/d in 1 dosis/d during 3 d max 500 mg/d SoR/LoE: /
STEC	No specific AB recommended SoR/LoE: /	AB therapy is not recommended SoR/LoE: : /	Cotrimoxazol : 30/6 mg/kg/d in 2 doses max 1600/320 mg/d SoR/LoE: /
ETEC	No specific AB recommended SoR/LoE: /	Azithromycin 10mg / kg /d during 3 days SoR/LoE: /	No SoR/LoE: /
Yersinia	No specific AB recommended /	/	Ciprofloxacin 30 mg/kg/d in 2 doses /d max 1500 mg/d /

8.1.2.2. Wat zeggen de studies?

8.1.2.2.1. Antibioticum A versus antibioticum B

8.1.2.2.1.1. Chinolonen versus bèta-lactamantibiotica voor een vermoeden van Shigella-dysenterie

Fluoroquinolones versus beta-lactams in for suspected Shigella dysentery

Bibliography: Christopher 2010

In deze meta-analyse werd een behandeling met chinolonen vergeleken met bèta-lactamantibiotica voor een vermoeden van Shigella-dysenterie.

De kinderen die in de studies werden geïncludeerd waren 6 maand tot 12 jaar oud. Follow-up varieerde van 5 dagen tot 180 dagen.

De chinolonen die in de studies werden gebruikt waren nalidixinezuur en ciprofloxacin (20 mg/kg/dag, in twee doses per dag gedurende 3-5 dagen.)



De bèta-lactamantibiotica die in de studies werden gebruikt waren pivmecillinam, ampicilline (100 mg/kg/dag in 4 doses gedurende 5 dagen), en ceftriaxon IM (50 mg/kg/dag, een keer per dag gedurende 3 dagen).

Bij kinderen met vermoedelijke Shigella-dysenterie, resulteerde een behandeling met een chinoloon, in vergelijking met een bèta-lactamantibioticum, **niet** in een statistisch significant verschil van diarree op het tijdstip van follow-up, herval, ernstige ongewenste effecten of andere ongewenste effecten. (GRADE C (VERY LOW))

8.1.2.2.1.12 Cotrimoxazol versus bèta-lactamantibiotica voor een vermoeden van Shigella-dysenterie

Cotrimoxazole versus beta-lactams in for suspected Shigella dysentery
--

Bibliography: Christopher 2010

In deze meta-analyse werd een behandeling met cotrimoxazol vergeleken met bèta-lactamantibiotica voor een vermoeden van Shigella-dysenterie.

De kinderen die in de studies werden geïnccludeerd waren 6 maand tot 13 jaar oud. Follow-up varieerde van 11 dagen tot 21 dagen.

Cotrimoxazol werd gegeven in een dosis van 10 mg trimethoprim+ 50 mg sulfamethoxazol/kg/dag in 2 doses per dag gedurende 5 dagen in één studie en 40 mg/kg/dag in 4 doses in een andere studie.

De bèta-lactamantibiotica die in de studies werden gebruikt waren pivmecillinam en ampicilline (100 mg/kg/dag in 4 doses per dag gedurende 5 dagen).

Bij kinderen met vermoedelijke Shigella-dysenterie, resulteerde een behandeling met co-trimoxazol, vergeleken met een bèta-lactamantibioticum, **niet** in een statistisch significant verschil van diarree tijdens de follow-up, of andere bijwerkingen. (GRADE C (VERY LOW))

8.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

8.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

8.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014)

Vier van de vijf richtlijnen zijn het erover eens dat een ziekenhuisopname noodzakelijk is in het geval van verslechtering van de algemene toestand. Drie vermelden meer details: ernstige dehydratie, falen van rehydratie, vermoeden van comorbiditeit of verslechtering van de toestand, afwezigheid van een betrouwbare verzorger. Eén richtlijn geeft een sterke aanbeveling met laag niveau van evidentie. Eén richtlijn vermeldt dat kinderen jonger dan 3 maanden waarbij dehydratie wordt vermoed, vroeger zouden moeten worden doorverwezen, alsook dat er moet worden doorverwezen bij een vermoeden van hemolytisch-uremisch syndroom (HUS).



8.1.4.2. Wat zeggen de studies?

Geen gegevens.

8.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

8.1.6. Niet-antibiotische behandeling

8.1.6.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014)

8.1.6.1.1. Probiotica

Drie van de vier richtlijnen vermelden probiotica. NHG acute diarree 2014 beveelt deze in geen enkele omstandigheid aan. DM acute GE 2010 stelt dat er een product-specifiek, beperkt positief effect bestaat (*L. acidophilus* en *S. Boulardii* worden vermeld), vooral wanneer deze vroeg in het ziekteverloop worden toegediend. Probiotica verminderen het risico van dehydratatie echter niet. De ESPGHAN/ESPID AGE 2014-richtlijn stelt dat er een effect is op het verminderen van de duur en de intensiteit van acute gastro-enteritis (sterke aanbeveling met matig niveau van evidentie), en zij vermelden *L. Rhamnosus* en *S. Boulardii* (sterke aanbeveling met laag niveau van evidentie).

8.1.6.1.2. Andere niet-antibiotische behandelingen

Alle vier richtlijnen vermelden het belang van preventie en correctie van dehydratatie.

ESPGHAN/ESPID AGE 2015, DM acute GE 2010 en NHG acute diarrhea bevelen allen orale rehydratiezouten (ORS) aan bij patiënten waarbij er (een risico van) dehydratie aanwezig is. DM acute GE 2010 en NHG acute diarrhea 2014 bevelen aan om commerciële preparaten te gebruiken. De drie richtlijnen zijn het erover eens dat ORS frequent moet worden aangeboden in kleine hoeveelheden, en dat dit een arbeidsintensieve taak is.

DM acute GE 2010 en ESPGHAN/ESPID AGE 2014 bevelen een ORS met verminderde osmolariteit aan, boven deze met de WHO-compositie (welke is afgestemd op cholera-diarree).

Over voeding tijdens diarree, stellen NHG acute diarrhea 2014 en DM acute GE 2014 beide dat borstvoeding en flessenvoeding onverdund kunnen voortgezet worden. ESPGHAN/ESPID AGE 2014 spreekt over het onderbreken van flessenvoeding. De drie richtlijnen stellen dat drank met een hoog suikergehalte, zoals frisdrank en vruchtensappen, zouden moeten worden vermeden.

Nifuroxazide heeft geen plaats bij de behandeling van acute gastro-enteritis, volgens BAPCOC 2012 en DM acute GE 2014.

Loperamide heeft geen plaats in de behandeling van acute gastro-enteritis volgens ESPGHAN/ESPID AGE 2014, DM acute GE 2010 en NHG acute diarrhea 2014. Deze laatste stelt zelfs dat loperamide absoluut gecontra-indiceerd is bij kinderen jonger dan 3 jaar.

Adsorbantia hebben geen plaats bij de behandeling van acute gastro-enteritis, volgens DM acute GE 2010 en NHG acute diarrhea 2014, maar ESPGHAN/ESPID AGE 2014 stelt dat diosmectiet kan worden overwogen.



Anti-emetica hebben geen plaats in de behandeling van acute gastro-enteritis, volgens BAPCOC 2012 en DM acute GE 2014.

8.1.6.2. Wat zeggen de studies?

8.1.6.2.1. Probiotica voor acute infectieuze diarree

8.1.6.2.1.1. *S. boulardii* versus placebo of geen behandeling voor acute infectieuze diarree bij kinderen

S. Boulardii vs placebo or no treatment for acute infectious diarrhoea in children

Bibliography: Feizizadeh 2014

In deze meta-analyse werd een behandeling met *Saccharomyces boulardii* vergeleken met placebo of geen behandeling voor acute infectieuze diarree bij kinderen.

De kinderen in de 22 studies waren 1 maand tot 15 jaar oud.

De duur van de interventie was 5 tot 10 dagen. In 2 studies werd de duur van de behandeling niet beschreven.

Er was een significante heterogeniteit tussen studies. Uit een sensitiviteitsanalyse bleek dat studies met een adequate blinding geen heterogeniteit vertoonden, terwijl er een grote en significante heterogeniteit was in de resultaten van onvoldoende geblindeerde studies. De resultaten voor het eindpunt "gemiddelde duur van de diarree" was statistisch significant voor zowel voldoende als onvoldoende geblindeerde studies.

Bij kinderen met acute infectieuze diarree, resulteerde een behandeling met *S. boulardii* gedurende 5-10 dagen, vergeleken met placebo of geen behandeling:

- in een statistisch significante **afname** van de gemiddelde duur van de diarree. (*GRADE B*)
- in een statistisch significante **afname** van de gemiddelde stoelgangsfrequentie op dag 2 en op dag 3, en van risico op diarree op dag 3 en dag 4. (*GRADE C*)

8.1.6.2.1.2. *Lactobacillus acidophilus* LB versus placebo of geen behandeling voor acute gastro-enteritis bij kinderen

Lactobacillus acidophilus LB vs placebo or no treatment for acute gastroenteritis in children
--

Bibliography: Szajewska 2014

In deze meta-analyse werd een behandeling met *Lactobacillus acidophilus* LB vergeleken met placebo of geen behandeling voor acute gastro-enteritis bij kinderen.

De kinderen in de 4 studies waren 1 to 48 maanden oud.

De duur van de interventie was 2-4 dagen.

Bij kinderen met acute gastro-enteritis, resulteerde een behandeling met *L. acidophilus* gedurende 2-4 dagen, in vergelijking met placebo of geen behandeling:

- in een statistisch significante **afname** van de duur van de diarree. (*GRADE B*)
- in een statistisch significante **toename** van genezing op dag 4. (*GRADE B*)
- **niet** in een statistisch significant verschil van genezing op dag 3. (*GRADE B*)



8.1.6.2.2. Probiotica voor de preventie van diarree na een behandeling met antibiotica

8.1.6.2.2.1. *S. boulardii* versus placebo of geen behandeling voor de preventie van diarree na een behandeling met antibiotica

S. boulardii vs placebo or no treatment for prevention of diarrhoea following antibiotic treatment

Bibliography: Cochrane Goldenberg 2015
--

In deze meta-analyse werd een behandeling met *S. boulardii* vergeleken met placebo of geen behandeling voor de preventie van diarree na een antibioticabehandeling.

De kinderen in deze studies waren 1 tot 15 jaar oud.

Bij kinderen die behandeld worden met antibiotica, resulteerde een behandeling met *S. boulardii*, vergeleken met placebo of geen behandeling, in een statistisch significante **afname** van de incidentie van diarree. (*GRADE C*)

8.1.6.2.2.2. *L. acidophilus* versus placebo of geen behandeling voor de preventie van diarree na een behandeling met antibiotica

L. acidophilus vs placebo or no treatment for prevention of diarrhoea following antibiotic treatment

Bibliography: Cochrane Goldenberg 2015
--

In deze meta-analyse werd een behandeling met *L. acidophilus* vergeleken met placebo of geen behandeling voor de preventie van diarree na een behandeling met antibiotica.

De bibliografiegroep rapporteerde de resultaten niet, aangezien er maar één RCT werd gevonden met een erg kleine steekproefgrootte (<40 deelnemers per arm).

8.2. Wat zegt de deskundige? (Van Lierde 2016)

8.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid, klinische genezing, preventie van complicaties, veiligheid, tolerantie)?

Klinische elementen laten niet toe met zekerheid een bacteriële van een virale oorzaak te onderscheiden (Tjon a Ten 1999). Enkele kenmerken verhogen nochtans de kans op een bacteriële etiologie. Het meest indicatief is duidelijk bloederige diarree. Daarnaast zijn hoge koorts (>40°C), hevige krampen, neurologische symptomen en een duidelijke blootstellingsanamnese nuttig (Guarino 2014).

Aangezien acute gastro-enteritis meestal een zelflimiterende aandoening is, is het niet systematisch nodig een stoelgangskweek aan te vragen. Een coprocultuur wordt wel aangeraden bij bloederige diarree met hoge koorts en ernstige ziek zijn, bij bloederige diarree bij jonge kinderen (<6 maanden) en bij immuundeficiënte patiënten of patiënten met een onderliggende aandoening die de kans op (ernstige) bacteriële gastro-enteritis groter maakt (ziekte van Hirschsprung, coeliakie, inflammatoire darmziekten, post-intestinale heilkunde). Coprocultuur is eveneens zinvol in het kader van het verzamelen van epidemiologische gegevens, bij recent verblijf in het buitenland en bij vermoeden



van diarree ten gevolge van voedselcontaminatie in gemeenschapsvoorzieningen (Van Winckel 2010).

Acute gastro-enteritis in ontwikkelde landen is meestal een 'self-limiting disease', ongeacht de oorzaak. Virussen zijn de frequentste verwekkers en bacteriën spelen als oorzakelijk agens kwantitatief slechts een beperkte rol. Het voornaamste risico is dehydratie, en het zwaartepunt van de behandeling is dan ook het voorkomen en/of corrigeren van uitdroging, al dan niet gebruik makend van ORS (oral rehydration solution). In deze context hebben antibiotica slechts een beperkte rol, in bepaalde klinische settings of bij bepaalde risicopatiënten.

Indien een verhoogd risico op bacteriële infectie én een risicofactor voor ernstiger verloop aanwezig is, is empirische antibiotherapie wenselijk. Indien de presentatie ernstig is (sepsisbeeld) is een risicofactor uiteraard niet nodig om te starten met empirische antibiotica.

8.2.2. Vraag B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Indien men intraveneus wil behandelen is ceftriaxon 50 mg/kg/dag in één dosis een goede keuze. Indien een orale behandeling mogelijk is kan men kiezen voor azithromycine 10 mg/kg/dag. Indien de klinische setting toch erg suggestief is voor een welbepaalde etiologie (bijv. door een gekende blootstellingsanamnese), dan kan met de pathogeen-specifieke aanbevelingen volgen (zie tabel 10 hierna).

**Tabel 10.** Antibioticabehandeling voor acute bacteriële gastro-enteritis.

Etiologie	Indicatie voor antibiotica*	Voorkeursantibioticum**	Alternatief
Salmonella	Alleen bij hoog risicopatiënten ter preventie van extra-intestinale lokalisaties	Ceftriaxon 50 mg/kg/dag IV	Cefotaxime 100 mg/kg/dag IV
Shigella	Vermoede of bewezen infectie	Ceftriaxon 50 mg/kg/dag IV of azithromycine 10 mg/kg/dag po	Liefst volgens antibiogram (trimethoprim/sulfamethoxazol, ampicilline, ciprofloxacine)
Campylobacter	Alleen voor ernstiger infecties, langduriger verlopende infectie of infectie bij immuungecompromitteerde patiënten	Azithromycine 10 mg/kg/dag po	Liefst volgens antibiogram (ciprofloxacine, aminoglycoside, carbapenem)
Yersinia	Alleen voor ernstiger infecties, extra-intestinale lokalisaties of infectie bij immuungecompromitteerde patiënten	Trimethoprim/sulfamethoxazol 8/40 mg/kg/dag po. IV volgens antibiogram	
EHEC/STEC	Antibiotica tegenaangewezen		
ETEC	Alleen voor ernstiger verlopende reizigersdiarree of wegens comfortredenen op reis	Azithromycine 10 mg/kg/dag po	
Clostridium difficile	Alleen voor de matige en ernstige vormen	Voor matige vormen: metronidazol 30 mg/kg/dag po Voor ernstige vormen: vancomycine 40 mg/kg/dag po	

(ETEC: enterotoxigene E. coli; EHEC: enterohemorragische E. coli; STEC: Shiga-toxine producerende E. coli). IV: intraveneus; po: per os. *voor details: zie tekst. **enkel de dagdosis op de eerste behandelingsdag wordt vermeld. Voor details: zie tekst

8.2.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?

Deze vraag is niet behandeld door de deskundige.



8.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Er bestaan geen 'evidence-based' criteria voor doorverwijzing en/of hospitalisatie van acute gastro-enteritis, maar er is wel brede consensus over een aantal indicaties (tabel 11) (Van Winckel 2010, Guarino 2014, NHG 2014). De meeste van deze indicaties hebben eerder te maken met (het risico op) dehydratie dan met de mogelijke bacteriële aard van de infectie.

Tabel 11. Criteria voor doorverwijzing en hospitalisatie in geval van acute gastro-enteritis

- Septisch beeld met ernstige aantasting van de algemene toestand
- Shock
- Erge dehydratie (>9 % van het lichaamsgewicht)
- Neurologische symptomen (lethargie, convulsies, e.a.)
- Persistierend braken of galbraken
- Mislukken van orale rehydratie
- Zuigelingen met bloederige diarree
- Zuigelingen met een lichaamsgewicht lager dan 7 kg zonder betrouwbare verzorgers
- Jonge kinderen met tekens van matige dehydratie die niet geëvalueerd kunnen worden 6 tot 8 uur na het starten van orale rehydratie
- Jonge kinderen met matige dehydratie zonder betrouwbare verzorgers

8.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Voor geen enkele vorm van bacteriële gastro-enteritis wordt een antibioticaprofylaxe wegens frequente recidieven aangeraden.

8.2.6. Probiotica in de behandeling van acute gastro-enteritis

Van verscheidene probiotica werd het nut voor de behandeling van acute gastro-enteritis bij kinderen onderzocht. Voor slechts 4 probiotica beschikt men over voldoende evidentie om hun merites voorzichtig te kunnen beoordelen: *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en *Lactobacillus acidophilus* (Van Winckel 2010). Alleen *Saccharomyces boulardii* (Enterol®) en *Lactobacillus acidophilus* (Lacteol®) zijn in België als erkend geneesmiddel op de markt. De twee andere zijn niet of enkel als voedingssupplement te verkrijgen. We zullen ons hier dus beperken tot een bespreking van deze laatste twee.

Saccharomyces boulardii werd onderzocht in dosissen van 250-750 mg/dag (250 mg bevat minimum 1×10^9 gistcellen) gedurende 5-7 dagen. Bij kinderen met acute infectieuze gastro-enteritis kon een vermindering van de duur van de diarree (gemiddeld iets minder dan 24 uur), een vermindering van de stoelgangsfrequentie op dag 2 en 3, en een vermindering van het risico op diarree op dag 3 en 4 worden aangetoond (GRADE: moderate quality of evidence) (Guarino 2014).

Lactobacillus acidophilus werd onderzocht in dosissen van minimaal 5×10^{10} colony-forming units (CFU) over 2 dagen tot 9×10^{10} CFU over 4,5 dagen. Het effect bleek vergelijkbaar met dat van *S. boulardii* (GRADE: moderate quality of evidence) (NHG 2014).

Ook de studies met het goed onderzochte *L. rhamnosus* GG tonen hetzelfde effect. Alle evidentie wijst dus in de richting van een significant doch eerder beperkt effect op de diarreesymptomen.



Aangezien acute gastro-enteritis normaliter echter een 'self limiting disease' is moet men zich afvragen of dit effect ook klinisch relevant is. Er werd immers nooit een gunstig effect aangetoond op het voorkomen van dehydratie of hospitalisatie. Het voorschrijven van een probioticum mag ook nooit interfereren met de orale intake van vocht en calorieën. Tenslotte moet men ook steeds de kostprijs van de voorgeschreven probiotica verrekenen: tussen 10 en 20 euro voor een behandeling van 2-5 dagen.

S. boulardii of *L. acidophilus* kunnen dus overwogen worden als adjuverende behandeling van acute gastro-enteritis bij kinderen. De voor- en nadelen, inclusief de kostprijs moeten met de ouders worden besproken.

8.2.7. Probiotica in de preventie van antibiotica-geïnduceerde diarree

Alleen voor *Lactobacillus rhamnosus* GG en *Saccharomyces boulardii* werd een protectief effect voor antibiotica-geïnduceerde diarree (AGD) bij kinderen aangetoond. Aangezien alleen dit laatste in België als geneesmiddel geregistreerd is zal de bespreking enkel over *S. boulardii* gaan.

Het relatief risico van AGD bij kinderen die *S. boulardii* kregen was 0,4 [0,17-0,96] in een Cochrane review (De Wit 2001). *S. boulardii* in een dagdosis van $5-40 \times 10^9$ CFU is dus effectief in de preventie van AGD (*GRADE: moderate quality of evidence*). De behandelingsduur in de meeste studies kwam ongeveer overeen met de duur van de antibioticabehandeling. De doelgroepen van de gedane studies waren echter zeer divers en kregen antibiotica 'for any reason', zowel bij ambulanten als gehospitaliseerden. Hoewel er dus een globaal protectief effect is, is het onduidelijk bij welke kinderen probiotica het nuttigst zijn.

De meeste antibioticabehandelingen in de ambulante pediatrie praktijk zijn kort en zelden geassocieerd met klinisch belangrijke diarree. Het systematisch voorschrijven van een probioticum bij elke antibioticabehandeling wordt daarom niet aanbevolen. Het lijkt logisch om profylactische probiotica voor te schrijven aan die kinderen bij wie het risico op AGD duidelijk groter is (Tabel 12).

Tabel 12. Risicofactoren voor het ontwikkelen van antibiotica-geïnduceerde diarree (AGD)

-
- Breedspectrumantibioticatherapie of combinatie van antibiotica
 - Voorgeschiedenis van AGD
 - Langdurige antibioticatherapie
 - Recente behandeling(en) met antibiotica
 - (Extra) risicofactoren voor *C. difficile* infectie (cfr. supra)
-

Bovendien moet men rekening houden met de (zeldzame) mogelijkheid van fungemie bij bepaalde groepen zoals prematuren, ernstig verzwakte of immuungecompromitteerde kinderen met onderliggende risicofactoren zoals gebruik van een centraal veneuze katheter en aandoeningen geassocieerd met microbiële translocatie, waarvoor *S. boulardii* tegenaangewezen is (Tjon a Ten 1999).



8.3. Wat besluit de jury?

8.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

Antibiotica zijn niet routinematig aangewezen in de behandeling van acute gastro-enteritis. Deze aandoening uit zich door een plotse toename van frequentie (minstens 3x/24 u) en vermindering van consistentie van de ontlasting, al of niet gepaard met braken en/of koorts. In de regel is het een zelflimiterende aandoening, in de meerderheid van de gevallen veroorzaakt door een virus, waarbij preventie en behandeling van dehydratatie centraal staan.

Ook in geval van bloederige diarree, waarbij de voorkans groter is dat het om een bacteriële infectie gaat, zijn antibiotica zelden aangewezen. In dit geval wordt een kweek van de ontlasting aangevraagd. Bij verder gezonde kinderen, kan het resultaat afgewacht worden, zonder antibioticabehandeling.

Enkel bij bloederige infectieuze diarree bij kinderen jonger dan 3 maanden, bij bloederige diarree gepaard met hoge koorts en ernstig ziek-zijn, en bij immuungecompromiteerde patiënten of patiënten met een onderliggende aandoening zoals ziekte van Hirschsprung, is behandeling met antibiotica aangewezen zonder het resultaat van de kweek af te wachten.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

8.3.2. Vraag B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Bij bloederige diarree gepaard met hoge koorts en ernstig ziek-zijn, en bloederige infectieuze diarree bij kinderen jonger dan 3 maanden of bij immuungecompromiteerde patiënten, zal een coprocultuur ingezet worden en verwezen worden voor opname en IV behandeling met ceftriaxon 50 mg/kg/dag.

Bij niet ernstig zieke kinderen, ouder dan zes maanden, met bloederige diarree, wordt het resultaat van de stoelgangskweek afgewacht. In geval van Salmonella is behandeling met antibiotica niet aangewezen, omdat er aanwijzingen zijn dat hierdoor het dragerschap verlengd wordt. In geval van EHEC is behandeling met antibiotica tegenaangewezen, sommige studies tonen immers een associatie tussen het gebruik van antibiotica en het ontwikkelen van HUS.

Bij minder ernstig zieke maar immuungecompromiteerde kinderen met acute diarree en koorts, zal een coprocultuur ingezet worden (inclusief bepaling Clostridium geassocieerde toxines), en oraal behandeld worden met azithromycine 10 mg/kg/dag.

De behandeling zal aangepast worden eens het resultaat van de coprocultuur gekend is (zie tabel 10).

(GRADE C, sterke aanbeveling)

Het eerste keuze antibioticum is afhankelijk van de verwekker: zie tabel 10.



8.3.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven en de context (crèche, recente behandeling,...)?

Bij bloederige diarree gepaard met hoge koorts en ernstig ziek-zijn, en bloederige infectieuze diarree bij kinderen jonger dan 3 maanden of bij immuungecompromitteerde patiënten, zal een coprocultuur ingezet worden en verwezen worden voor opname.

Bij niet ernstig zieke kinderen, ouder dan zes maanden, met bloederige diarree, wordt het resultaat van de stoelgangskweek afgewacht.

Acute gastro-enteritis is een besmettelijke aandoening. Om overdracht te voorkomen, is het aangewezen dat kinderen niet naar de crèche gaan zolang er waterige diarree is. Zodra de stoelgang gevormd is, onafhankelijk van het resultaat van een eventuele stoelgangskweek, kunnen ze terug. Goede handhygiëne is cruciaal in het beperken van overdracht.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

8.3.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Er bestaan geen 'evidence-based' criteria voor doorverwijzing en/of hospitalisatie van acute gastro-enteritis, maar er is wel brede consensus over een aantal indicaties (tabel 11). De meeste van deze indicaties hebben eerder te maken met (het risico op) dehydratie dan met de mogelijke bacteriële aard van de infectie.

Tabel 11. Criteria voor doorverwijzing en hospitalisatie in geval van acute gastro-enteritis

-
- Septisch beeld met ernstige aantasting van de algemene toestand
 - Shock
 - Erge dehydratie (>9 % van het lichaamsgewicht)
 - Neurologische symptomen (lethargie, convulsies, e.a.)
 - Persisterend braken of galbraken
 - Mislukken van orale rehydratie
 - Zuigelingen met bloederige diarree
 - Zuigelingen met een lichaamsgewicht lager dan 7 kg zonder betrouwbare verzorgers
 - Jonge kinderen met tekens van matige dehydratie die niet geëvalueerd kunnen worden 6 tot 8 uur na het starten van orale rehydratie
 - Jonge kinderen met matige dehydratie zonder betrouwbare verzorgers
-

(GRADE C, sterke aanbeveling)

8.3.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Voor geen enkele vorm van bacteriële gastro-enteritis wordt een antibioticaprofylaxe wegens frequente recidieven aangeraden.



8.3.6. Probiotica

In de behandeling

S. boulardii, *L. acidophilus*, *L. Rhamnosus GG* of *L. Reuteri* kunnen overwogen worden als adjuverende behandeling van acute gastro-enteritis bij kinderen. Enkel *S. boulardii* en *L. acidophilus* zijn als geneesmiddel geregistreerd. De te verwachten therapeutische winst is beperkt tot gemiddeld 20 uur minder lang dunne ontlasting. De meeste RCT's gebeurden bij gehospitaliseerde kinderen, zodat niet duidelijk is of de resultaten naar de ambulante praktijk vertaald kunnen worden. De voor- en nadelen, inclusief de prijs moeten met de ouders worden besproken.

In de preventie

Voor *S. boulardii* en *L. rhamnosus GG* werd een protectief effect voor antibiotica-geïnduceerde diarree (AGD) bij kinderen aangetoond. De meeste antibioticabehandelingen in de ambulante praktijk zijn kort en zelden geassocieerd met klinisch belangrijke diarree. Het systematisch voorschrijven van een probioticum bij elke antibioticumbehandeling wordt daarom niet aanbevolen. Het lijkt nuttig om profylactische probiotica voor te schrijven aan die kinderen bij wie het risico op AGD duidelijk groter is (tabel 12).

Tabel 12. Risicofactoren voor het ontwikkelen van antibiotica-geïnduceerde diarree (AGD)

-
- Breedspectrumantibioticatherapie of combinatie van antibiotica
 - Voorgeschiedenis van AGD
 - Langdurige antibioticatherapie
 - Recente behandeling(en) met antibiotica
 - (Extra) risicofactoren voor *C. difficile* infectie (cfr. supra)
-

(GRADE A, zwakke aanbeveling)

9. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij impetigo bij het kind in de ambulante zorg

9.1. Wat zegt de literatuurstudie?

9.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid(klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

9.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012)

De BAPCOC 2012-richtlijn beveelt een behandeling met een lokaal antibioticum aan bij beperkte letsels (sterke aanbeveling, hoog niveau van evidentie) en orale antibiotica bij het falen van lokale behandeling, bij adenopathie, of bij systemische symptomen (sterke aanbeveling, maar laag niveau van evidentie).

9.1.1.2. Wat zeggen de studies?

9.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor impetigo

9.1.1.2.1.1. Orale antibiotica versus placebo of geen behandeling voor niet-bulleuze impetigo

Oral Antibiotics vs placebo or no treatment for non-bullous impetigo

Bibliography: Koning 2012

In deze meta-analyse werden RCT's gezocht die orale antibiotica vergeleken met placebo of geen behandeling voor niet-bulleuze impetigo.

Er werd 1 RCT gevonden voor deze vergelijking, die echter niet voldeed aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

9.1.1.2.1.2. Lokale antibiotica versus placebo of geen behandeling voor niet-bulleuze impetigo

Topical antibiotics vs placebo or for non-bullous impetigo

Bibliography: Koning 2012

In deze meta-analyse werd een behandeling met lokale antibiotica vergeleken met placebo voor niet-bulleuze impetigo.

Er werden zes RCT's gevonden. Drie ervan includeerden enkel kinderen. Twee includeerden zowel volwassenen als kinderen. Het percentage kinderen in deze studies is niet gekend. Eén studie rapporteerde de leeftijd van de deelnemers niet.



De lokale antibiotica die in deze studies werden gebruikt, waren mupirocine, fusidinezuur, retapamuline en bacitracine. Retapamuline is niet op de markt in België.

In één van de studies was er een bijkomend gebruik van povidon-jood in beide studie-armen.

Bij kinderen en volwassenen met niet-bulleuze impetigo, resulteerde een behandeling met een lokaal antibioticum, in vergelijking met placebo, in een statistisch significante **toename** van genezing of verbetering. (GRADE C)

9.1.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

9.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012)

De BAPCOC 2012-richtlijn doet een sterke aanbeveling, met hoog niveau van evidentie, voor fusidinezuur of retapamuline (welke niet op de markt is in België) als eerste keuze voor een lokale antibioticabehandeling.

Als oraal antibioticum is de eerste keuze flucloxacilline (sterke aanbeveling, matig niveau van evidentie). Bij IgE-gemedieerde penicilline-allergie kunnen tweede keuzes clarithromycine, azithromycine of roxithromycine zijn (sterke aanbeveling, laag niveau van evidentie).

9.1.2.2. Wat zeggen de studies?

9.1.2.2.1. Antibioticum A versus antibioticum B

9.1.2.2.1.1. Oraal cefalexine versus oraal cefadroxil voor niet-bulleuze impetigo

Oral cephalexin vs oral cefadroxil for non-bullous impetigo
--

Bibliography: Koning 2012

Bij deze meta-analyse werd een behandeling met oraal cefalexine vergeleken met oraal cefadroxil voor niet-bulleuze impetigo.

Er werd één studie gevonden. De kinderen in deze studie waren 1 tot 18 jaar oud. Ze werden gedurende 14 dagen gevolgd.

Cefalexine werd in een dosis van 30 mg/kg/dag gegeven gedurende 10 dagen.

Cefadroxil werd in een dosis van 30 mg/kg/dag gegeven gedurende 10 dagen.

Bij kinderen met niet-bulleuze impetigo, resulteerde een behandeling met oraal cefalexine gedurende 10 dagen, vergeleken met oraal cefadroxil gedurende 10 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van genezing of verbetering. (GRADE B)

9.1.2.2.1.2. Oraal erythromycine versus oraal amoxicilline voor niet-bulleuze impetigo

Oral erythromycin vs oral amoxicillin for non-bullous impetigo

Bibliography: Koning 2012



In deze meta-analyse werd een behandeling met oraal erythromycine vergeleken met oraal amoxicilline voor niet-bulleuze impetigo.

Eén studie werd gevonden. De kinderen in deze studie waren gemiddeld 8,5 jaar oud. Ze werden gedurende 7 dagen gevolgd.

Amoxicilline werd in een dosis van 50 mg/kg/dag gegeven, gedurende 7 dagen.

Erythromycine werd in een dosis van 30 mg/kg/dag gegeven, gedurende 7 dagen.

In beide studie-armen werd er bijkomend lokaal povidon-jood gebruikt.

Bij kinderen met niet-bulleuze impetigo, resulteerde een behandeling met oraal erythromycine gedurende 7 dagen, vergeleken met oraal amoxicilline gedurende 7 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van genezing of verbetering. (*GRADE B*)

9.1.2.2.1.3. Oraal co-trimoxazol versus IM benzathine benzylpenicilline

Oral cotrimoxazole versus intramuscular benzathine benzylpenicillin for impetigo in a highly endemic region

Bibliography: Bowen 2012

Bij deze open-label, non-inferioriteitstudie, werd een behandeling met oraal co-trimoxazol vergeleken met intramusculair benzathine benzylpenicilline bij 508 inheems Australische (Aboriginal) kinderen met niet-bulleuze impetigo.

De kinderen waren 3 maand tot 13 jaar oud en werden gedurende 7 dagen gevolgd.

Cotrimoxazol werd in een dosis van 8 mg/kg/dag + 40 mg/kg/dag toegediend, ofwel in twee dagelijkse doses gedurende 3 dagen, ofwel in één dagelijkse dosis gedurende 5 dagen.

Benzathine benzylpenicilline werd volgens het gewicht toegediend (gewichtscategorie ≤6 kg, dosis 225 mg; 6–10 kg, 337,5 mg; 10–15 kg, 450 mg; 15–20 kg, 675 mg; >20 kg, 900 mg [1,2 miljoen eenheden]).

Het primair eindpunt was succes van de behandeling op dag 7; co-trimoxazol was in beide posologieën niet-inferieur (met een marge van 10%) aan benzathine penicilline.

Ongewenste effecten kwamen voor bij 54 kinderen, waarvan er 49 (90%) benzathine benzylpenicilline hadden gekregen.

Interpretatie van de auteurs:

“De bevindingen van deze studie zijn van toepassing op de ernstige en zeer prevalentie vorm van impetigo die wordt gezien bij Australische Inheemse kinderen of kinderen in Oceanië, Brazilië en Afrika. Voor deze kinderen is lokale behandeling niet praktisch en heeft deze de neiging om antimicrobiële resistentie in de hand te werken. Behandeling in deze settings omvat vaak systemische antibiotica, vaak benzathine benzylpenicilline, welke pijnlijk is en waarschijnlijk niet actief is tegen staphylokokkeninfectie.”

Deze bevindingen zijn dus waarschijnlijk niet van toepassing op de Belgische context.

(*GRADE C*)

9.1.2.2.1.4. Lokaal mupirocine versus oraal erythromycine voor niet-bulleuze impetigo

Topical mupirocin vs oral erythromycin for non-bullous impetigo

Bibliography: Koning 2012

Bij deze meta-analyse werd een behandeling met lokaal mupirocine vergeleken met oraal erythromycine voor niet-bulleuze impetigo.

Er werden tien RCT's gevonden. Zeven includeerden enkel kinderen. Eén includeerde zowel volwassenen als kinderen. Het percentage kinderen in deze studie is niet gekend. Eén RCT rapporteerde de leeftijd van de deelnemers niet. In één RCT werd enkel de gemiddelde leeftijd gegeven, welke 22 jaar was.

Mupirocine zalf 2% werd 3x/dag gegeven gedurende 7-10 dagen.

Erythromycine werd toegediend in een dosis van 30-50 mg/kg/dag in 2-4 doses gedurende 7-10 dagen.

Bij kinderen en volwassenen met niet-bulleuze impetigo, resulteerde een behandeling met lokaal mupirocine, vergeleken met oraal erythromycine, in een statistisch significante **toename** van genezing of verbetering. (GRADE C)

9.1.2.2.1.5. Lokaal mupirocine versus lokaal fusidinezuur voor niet-bulleuze impetigo

Topical mupirocin vs topical fusidic acid for non-bullous impetigo in adults and children

Bibliography: Koning 2012

Bij deze meta-analyse werd een lokale behandeling met mupirocine vergeleken met lokaal fusidinezuur voor niet-bulleuze impetigo.

Er werden 4 RCT's gevonden. Drie ervan includeerden zowel volwassenen als kinderen. Het percentage kinderen in deze studies is niet gekend. Een vierde studie rapporteerde de leeftijd van de deelnemers niet.

Fusidinezuur 2% werd 3 keer per dag aangebracht gedurende 6-8 dagen.

Mupirocine 2% werd 2-3 keer per dag aangebracht gedurende 6-8 dagen.

Bij kinderen en volwassenen met niet-bulleuze impetigo, resulteerde een behandeling met lokaal mupirocine, vergeleken met lokaal fusidinezuur, **niet** in een statistisch significant verschil van genezing of verbetering. (GRADE C)

9.1.2.2.1.6. Lokaal fusidinezuur versus tetracycline/polymyxine B voor niet-bulleuze impetigo

Topical fusidic acid vs topical tetracycline/polymyxin B for non-bullous impetigo

Bibliography: Koning 2012

Bij deze meta-analyse werd een behandeling met lokaal fusidinezuur vergeleken met lokaal tetracycline/polymyxine B voor niet-bulleuze impetigo.

Eén RCT werd gevonden. Er werden zowel volwassenen als kinderen geïncludeerd; de leeftijd varieerde van 1 tot 77 jaar. De gemiddelde leeftijd was 11 jaar. Het percentage kinderen in de studie is niet gekend.



Bij kinderen en volwassenen met niet-bulleuze impetigo, resulteerde een behandeling met lokaal fusidinezuur, vergeleken met lokaal tetracycline/polymyxine B, **niet** in een statistisch significant verschil van genezing of verbetering. (GRADE C)

9.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

9.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

9.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

9.2. Wat zegt de deskundige? (Smeesters 2016)

9.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

In het geval van beperkte letsels bij een gastheer die normaal immunocompetent is: lokale behandeling volstaat.

In het geval van uitgebreide letsels of mislukken van de lokale behandeling of talrijke recidieven of tekenen van een geassocieerde systemische aandoening (koorts, adenopathie, beginnende lymfangitis, abcesvorming, enz.) of onderliggende immunodeficiëntie: een systemische behandeling moet worden overwogen. De voorkeur zal worden gegeven aan een perorale behandeling behalve in het geval van een verontrustende gezondheidstoestand of systemische tekenen van de patiënt.

9.2.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Lokale behandeling: fusidinezuur en mupirocine zijn allebei gelijkwaardig

1^{ste} keuze: fusidinezuurcrème of -zalf 2% elke 8 uur gedurende 7 dagen

Alternatief of eerste keuze indien de patiënt een bekende MRSA-drager is: mupirocine zalf 2% elke 8 uur gedurende 7 dagen

**Systemische behandeling:**

1^{ste} keuze: flucloxacilline: 50- 100 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal gedurende 7 dagen

Alternatieven: cefadroxil 50 mg/kg/dag, in 3 giften, elke 8 uur peroraal gedurende 7 dagen

Indien IgE-gemedieerde penicilline-allergie:

- clindamycine 30-40 mg/kg, in 3 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal gedurende 7 dagen
- trimethoprim + sulfamethoxazol [(8 tot 12 mg trimethoprim + 40 tot 60 mg sulfamethoxazol)]/kg/dag, in 2 giften, elke 12 uur peroraal gedurende 7 dagen.

Indien de patiënt een bekende MRSA-drager is (keuze volgens antibiogram)

- clindamycine 30-40 mg/kg, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal gedurende 7 dagen
- trimethoprim + sulfamethoxazol [(8 tot 12 mg trimethoprim + 40 tot 60 mg sulfamethoxazol)]/kg/dag, in 2 giften, elke 12 uur peroraal gedurende 7 dagen.

9.2.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

9.2.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?

Neen, de aanpak zal gelijkaardig zijn wat ook de leeftijd van het kind is buiten de neonatale periode; de aanwezigheid van impetigo tijdens de zwangerschap of in het centrum voor neonatale reanimatie is een ander geval dat buiten dit hoofdstuk valt.

9.2.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?

Bij de aanwezigheid van meerdere recidieven moet worden gedacht aan een mislukking van de lokale behandeling en moet eventueel beroep worden gedaan op een systemische behandeling. MRSA-dragerschap en familiale opsporing kunnen ook worden overwogen in deze context. Men moet zich ook vergewissen van therapietrouw door de ouders en de afwezigheid van een ander letsel die de superinfectie in stand zou kunnen houden (bijv. athlete's foot, enz.).

9.2.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?

In het geval van een epidemie in een crèche, mislukken van een recente behandeling of meerdere recidieven: een eventueel dragerschap van MRSA of van MSSA fusi R moet worden opgespoord bij de patiënt en zijn/haar familie. In dit geval moet de behandeling worden aangepast volgens het antibiogram (mupirocine plaatselijk, clindamycine indien gevoelig, enz.) (IDSA 2011)

9.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

In het geval van perorale behandeling met uitbreiding van de behandelde letsels, frequente recidieven en/of toegenomen ernst, of wanneer de patiënt een ernstige of niet-onderkende onderliggende pathologie heeft, wordt aanbevolen om door te verwijzen of minstens contact op te nemen met een specialist.



9.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

In het geval van bekend dragerschap van MRSA kan familiale decontaminatie worden overwogen gezien de zwakke prevalentie van gemeenschappelijke MRSA in België in de algemene pediatrische populatie. Deze houding is meer betwistbaar en moet geval per geval worden bekeken voor alle patiënten die drager zijn van zware en/of geïnstitutionaliseerde chronische pathologieën.

9.3. Wat besluit de jury?

9.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

Impetigo noodzaakt in elk geval ten minste een behandeling met een topisch antibioticum aangezien povidonjodium niet volstaat (*GRADE C*).

Indien de lokale behandeling mislukt en bij achteruitgang van de algehele gezondheidstoestand - koorts, lokale complicaties (abcesvorming, lymfangitis, snelle uitbreiding), immunodeficiëntie - is een perorale antibioticabehandeling aangewezen (*GRADE C, sterke aanbeveling*).

9.3.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Wat betreft topische behandeling is fusidinezuur (2 tot 4 keer per dag, gedurende 7 dagen) de eerste keuze (*GRADE A, sterke aanbeveling*). Mupirocine (elke 8 uur gedurende 7 dagen) is ook doeltreffend (*GRADE C*) maar moet worden voorbehouden voor speciale gevallen zoals de decontaminatie van MRSA-dragers (zie vraag 11).

Aangezien stafylokokken vaak verantwoordelijk zijn voor impetigo is het logisch om bij een perorale behandeling een antibioticum te gebruiken dat doeltreffend is tegen deze ziektekiem. De literatuurstudie bevat geen gegevens waardoor voor een specifiek antibioticum kan worden gekozen. Cefalexine en cefadroxil vertoonden een vergelijkbare werking (*GRADE B*). Er moet worden opgemerkt dat cefalexine niet langer als siroop op de Belgische markt wordt aangeboden. Trimethoprim + sulfamethoxazol (TMP-SMX) bleek een betere werking te hebben dan benzylpenicilline. Het is verbazingwekkend dat geen enkele studie betrekking heeft op flucloxacilline.

De jury volgt dus de aanbevelingen van de deskundige, namelijk:

1^{ste} keuze: flucloxacilline: 50-100 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal gedurende 7 dagen (*GRADE B, sterke aanbeveling*)

Alternatieven: cefadroxil of cefalexine 50 mg/kg/dag, in 3 giften, elke 8 uur peroraal gedurende 7 dagen



Indien IgE-gemedieerde penicilline-allergie:

- clindamycine 30-40 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal gedurende 7 dagen
- trimethoprim + sulfamethoxazol (8 tot 12 mg trimethoprim + 40 tot 60 mg sulfamethoxazol)/kg/dag, in 2 giften, elke 12 uur peroraal gedurende 7 dagen.

Indien de patiënt een bekende MRSA-drager is (keuze volgens antibiogram)

- clindamycine 30-40 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal gedurende 7 dagen
- trimethoprim + sulfamethoxazol (8 tot 12 mg trimethoprim + 40 tot 60 mg sulfamethoxazol)/kg/dag, in 2 giften, elke 12 uur peroraal gedurende 7 dagen.

9.3.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

9.3.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?

Neen, de aanpak zal gelijkaardig zijn wat ook de leeftijd van het kind is buiten de neonatale periode; de aanwezigheid van impetigo tijdens de zwangerschap of in het centrum voor neonatale reanimatie is een ander geval dat buiten dit hoofdstuk valt.

9.3.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?

Recidieven komen vaak voor. Men moet zich ook verzekeren van de therapietrouw van de ouders en een passende verzorging van de toegangspoorten (eczeem, ...).

Orale behandeling moet overwogen worden indien snelle recidief na een topische behandeling. Men moet denken aan een immuunprobleem in geval van uitgebreide recidieven.

9.3.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?

De behandeling moet niet verschillend zijn voor een kind dat naar de crèche gaat.

In het geval van mislukken van een recente behandeling: een kweek op basis van een uitstrijkje moet worden uitgevoerd en de behandeling zal worden aangepast volgens het antibiogram (mupirocine lokaal, clindamycine indien gevoelig, enz.) na de kweek.

9.3.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Indien de orale behandeling mislukt (geen verbetering binnen 48 uur) moet er worden doorverwezen.



9.3.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

In principe, buiten de verzorging voor het voorkomen van toegangspoorten (eczeem, ...), moet geen bijzondere preventie worden in acht genomen voor recidieven, maar voor bijzondere medisch-sociale omstandigheden moet dit worden besproken.



10. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij cellulitis of erysipelas bij het kind in de ambulante zorg

10.1. Wat zegt de literatuurstudie?

10.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

10.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012)

De BAPCOC 2012-richtlijn beveelt altijd een antibiotische behandeling aan.

10.1.1.2. Wat zeggen de studies?

10.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor cellulitis of erysipelas

Antibiotics vs placebo or no treatment for cellulitis or erysipelas
--

Bibliography: Morris 2008

Deze systematische review vond geen directe informatie over of antibiotica al dan niet effectiever zijn dan geen actieve behandeling.

10.1.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

10.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012)

De BAPCOC 2012-richtlijn stelt dat, omdat het moeilijk is om de verwekker te identificeren, deskundigen hebben gekozen voor cloxacilline of flucloxacilline als eerste keuze, maar dat de clinicus hiervan kan afwijken als de klinische symptomen doen vermoeden dat de infectie wordt veroorzaakt door een streptokok. In dat geval wordt een penicilline verkozen (zwakke aanbeveling, laag niveau van evidentie).



10.1.2.2. Wat zeggen de studies?

10.1.2.2.1. Antibioticum A versus antibioticum B voor cellulitis en erysipelas

10.1.2.2.1.1. Clindamycine versus trimethoprim-sulfamethoxazol

Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections

Bibliography: Miller 2015

In deze dubbelblinde RCT werd een behandeling met clindamycine vergeleken met co-trimoxazol bij patiënten met cellulitis of abscessen.

Deze studie includeerde kinderen en volwassenen. Een subgroepanalyse bij kinderen (<18 jaar) werd uitgevoerd.

Clindamycine werd in een dosis van 25-30 mg/kg/dag gegeven gedurende 10 dagen.

Co-trimoxazol werd in een dosis van 8-10 mg/dag (trimethoprim) gegeven gedurende 10 dagen.

Aangezien dit de enige studie is, met een relatief kleine steekproefgrootte, is ons vertrouwen in de resultaten beperkt.

Bij kinderen met cellulitis of abscessen, resulteerde een behandeling met clindamycine gedurende 10 dagen, vergeleken met co-trimoxazol gedurende 10 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van klinische genezing 7 tot 10 dagen na het einde van de behandeling. (*GRADE B*)

10.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

10.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

10.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012)

BAPCOC 2012 beveelt een ziekenhuisopname aan bij achteruitgang van de algemene toestand.

10.1.4.2. Wat zeggen de studies?

Geen informatie.

10.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.



10.2. Wat zegt de deskundige? (Smeesters 2016)

10.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid(klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

Een behandeling met antibiotica is altijd aangewezen.

In geval van gewone cellulitis kan de antibiotische behandeling peroraal worden opgestart.

In het geval van zeer uitgebreide letsels, geassocieerde wondroos of lymfangitis, onrustwekkende systemische tekenen (hoge koorts, verandering van de algehele gezondheidstoestand, braken, enz.), mislukken van de perorale initiële behandeling of onderliggende immunodeficiëntie, moet een systemische behandeling via intraveneuze weg worden overwogen.

10.2.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

De totale behandelingsduur zal tussen 10 en 14 dagen liggen. Indien een intraveneuze systemische behandeling noodzakelijk blijkt, kan die na zekere tijd worden vervangen door een perorale behandeling afhankelijk van de klinische evolutie (significante regressie van de algemene/lokale symptomen) (Gunderson 2012).

Perorale behandeling

1^{ste} keuze: flucloxacilline: 100 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal (maximum 4 g/dag) gedurende 10 dagen

Alternatieven:

Cefadroxil: 50-150 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal (maximum 4 g/dag) gedurende 10 dagen

Amoxicilline-clavulanaat: (50-75 mg/kg amoxicilline + 12,5-18,75 mg clavulanaat/kg)/dag, in 3 giften, elke 8 uur peroraal (maximum 4 g amoxicilline + 1 g clavulanaat/dag) gedurende 10 dagen

Indien IgE-gemedieerde penicilline-allergie:

- clindamycine 30-40 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal (maximum 1,8 g) gedurende 10 dagen
- trimethoprim + sulfamethoxazol [(8 tot 12 mg trimethoprim + 40 tot 60 mg sulfamethoxazol)]/kg/dag, in 2 giften, elke 12 uur peroraal gedurende 10 dagen.

Indien de patiënt een bekende MRSA-drager is (keuze volgens antibiogram)

- clindamycine 30-40 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal (maximum 1,8 g) gedurende 14 dagen
- trimethoprim + sulfamethoxazol [(8 tot 12 mg trimethoprim + 40 tot 60 mg sulfamethoxazol)]/kg/dag, in 2 giften, elke 12 uur peroraal gedurende 14 dagen.



IV-behandeling

1^{ste} keuze: flucloxacilline of oxacilline: 200 mg/kg/dag, in 4 giften, elke 6 uur intraveneus (maximum 12 g/dag) gedurende 10-14 dagen

Alternatieven: amoxicilline-clavulanaat (150 mg/kg amoxicilline + 15 mg/kg clavulanaat)/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur IV (maximum 6 g amoxicilline + 600 mg clavulanaat/dag) gedurende 10-14 dagen

Indien IgE-gemedieerde penicilline-allergie:

- vancomycine: laaddosis van 20 mg/kg (te infuseren over 30 tot 60 minuten) vervolgens 40-60 mg/kg/dag in 4 giften, elke 6 uur en te titreren om een dalconcentratie in het bloed te krijgen van 10 tot 15 µg/ml
- clindamycine 30-40 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal, of 20-30 mg/kg in 4 giften, elke 6 uur IV en hospitalisatie gedurende 10-14 dagen

Indien de patiënt een bekende MRSA-drager is (keuze volgens antibiogram)

- vancomycine: laaddosis van 20 mg/kg (te infuseren over 30 tot 60 min) vervolgens 40-60 mg/kg/dag in 4 giften, elke 6 uur en te titreren om een dalconcentratie in het bloed te krijgen van 15 tot 20 µg/ml gedurende 14 dagen
- clindamycine 30-40 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal, of 20-30 mg/kg elke 6 uur IV en hospitalisatie gedurende minimum 14 dagen

10.2.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

10.2.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?

Ja, wanneer cellulitis of wondroos bij een pasgeborene of een zuigeling van minder dan 3 maanden optreedt, moet onmiddellijk worden doorverwezen naar het ziekenhuis met IV-behandeling en/of toegenomen toezicht omwille van het groter risico van infectieuze complicaties in deze leeftijdsgroep en de aanwezigheid van de verantwoordelijke ziektekiemen die worden overgedragen van moeder op kind.

10.2.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?

De aanwezigheid van een uitgebreid recidief en/of van een snelle uitbreiding onder behandeling of van meerdere recidieven moet wijzen op: een mislukking van de initiële behandeling, de aanwezigheid van een resistente ziektekiem, een tot dan toe niet-gekende onderliggende ziekte of een diepe site die de infectie in stand houdt. Een hospitalisatie zal dus aanbevolen zijn en een eventueel beroep op een intraveneuze systemische behandeling moet worden overwogen na een microbiologische balans indien mogelijk. Tevens moet een eventueel te draineren abces worden opgespoord. MRSA-dragerschap en een familiale opsporing kunnen in deze context ook worden overwogen, met het opsporen van toxine (PVL - Pantón-Valentine Leukocidine) indien abces/steenpuisten. Men moet zich ook vergewissen van therapietrouw door de ouders.



10.2.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?

Geen informatie beschikbaar.

10.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Het is sterk aanbevolen om door te verwijzen naar een specialist en/of hospitalisatie in het geval van:

- mislukken van de initiële behandeling met uitbreiding van de letsels onder behandeling of frequente recidieven en/of toenemende ernst.
- Een patiënt die een ernstige onderliggende pathologie vertoont (congenitale of iatrogene immunodeficiëntie, slecht gecontroleerde diabetes, kunstmateriaal ingebracht, enz.).
- MRSA-infectie
- Vermoeden van necrotiserende fasciitis (toxisch aspect, letsels met een bliksemsnelle evolutie, aantasting van meerdere organen,...) of toxisch-infectieus shocksyndroom.
- Skin Scaled Staphylococcal Syndrome (4S)
- Cellulitis die het perineale gebied treft
- Infectie van de zachte weefsels rond een recente chirurgische wonde of aangebracht vreemd materiaal
- Infectie van de zachte weefsels bij een kind van minder dan 3 maanden oud
- Uitgebreide furunculose (drainage van de letsels, microbiologische balans en opsporing van infectie door PVL-positieve *S. aureus*)

10.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

In het geval van bekend MRSA-dragerschap kan familiale decontaminatie worden overwogen gezien de zwakke prevalentie van gemeenschappelijke MRSA in België in de algemene pediatrische populatie. Deze houding is meer betwistbaar en moet geval per geval worden bekeken voor alle patiënten die drager zijn van zware en/of geïnstitutionaliseerde chronische pathologieën.

Een immuunbalans moet ook worden overwogen bij bepaalde patiënten met een recidiverende infectie van de zachte weefsels of een abnormale evolutie.

Bij een infectie van de zachte weefsels door bèta-hemolytische groep A-streptokokken (GAS) wordt aanbevolen om de familieleden die onder hetzelfde dak wonen op de hoogte te brengen van hun mogelijk verhoogd risico op infectie door hetzelfde pathogeen, en dit voornamelijk in de week volgend op het eerste optreden van de symptomen bij de al aangetaste patiënt. Er wordt hen bijgevolg aanbevolen om extra te controleren op het optreden van koorts en/of tekenen van huidinfectie. Ook wordt een kortdurende perorale decontaminatiebehandeling aanbevolen met antibiotica met een smal werkingsspectrum (cefadroxil 50 mg/kg elke 12 uur peroraal gedurende 10 dagen); indien IgE-gemedieerde allergie: azithromycine 10 mg/kg/dag in 1 gift peroraal gedurende 3 dagen of clindamycine 15 mg/kg/dag in 2 giften gedurende 10 dagen) gezien de opgelopen risico's, en dit hoewel het voordeel van deze aanpak nog formeel moet worden aangetoond (Centre for Disease control 2015, Carr 2016).



10.3. Wat besluit de jury?

10.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

Aangezien wondroos een infectie is die gewoonlijk wordt veroorzaakt door een streptokok of stafylokok is een antibiotische behandeling noodzakelijk. In het geval van een erg gelokaliseerde infectie kan een perorale antibioticabehandeling volstaan. In de andere gevallen of indien er onrustwekkende systemische tekenen optreden (hoge koorts, wijziging van de algehele gezondheidstoestand, braken, enz.) wordt doorverwezen naar het ziekenhuis voor een intraveneuze antibiotische behandeling.

10.3.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Gezien de mogelijkheid van een infectie met een stafylokok is het aangewezen om een aangepaste antibiotische therapie te gebruiken en flucloxaciline is een eerste keuze.

1^{ste} keuze: flucloxaciline: 100 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal (maximum 4 g/dag) gedurende 10 dagen (*GRADE B, sterke aanbeveling*)

Indien IgE-gemedieerde penicilline-allergie:

- clindamycine 30-40 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal (maximum 1,8 g) gedurende 10 dagen (*GRADE C (laag tot erg laag), sterke aanbeveling*)
- trimethoprim + sulfamethoxazol (8 tot 12 mg trimethoprim + 40 tot 60 mg sulfamethoxazol)/kg/dag, in 2 giften, elke 12 uur peroraal gedurende 10 dagen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

10.3.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

10.3.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?

In het algemeen is voor de behandeling van een infectie onder de leeftijd van 3 jaar en a fortiori onder de leeftijd van 1 maand een verschillende verzorging nodig in het ziekenhuis en een uitgebreidere gezondheidsbalans. Deze gevallen moeten dus worden doorverwezen naar de specialist.

10.3.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?

In geval van een recidief lijkt de doorverwijzing naar een specialist noodzakelijk.



10.3.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?

Er is geen enkele reden die een verschillende aanpak rechtvaardigt op basis van de context, onder andere gezien deze aandoening niet besmettelijk is.

10.3.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Het is sterk aanbevolen om door te verwijzen naar een specialist en/of hospitalisatie in het geval van:

- mislukken van de initiële behandeling met uitbreiding van de letsels onder behandeling of frequente recidieven en/of toenemende ernst.
- Een patiënt die een ernstige onderliggende pathologie vertoont (congenitale of iatrogene immunodeficiëntie, slecht gecontroleerde diabetes, kunstmateriaal ingebracht, enz.).
- MRSA-infectie
- Vermoeden van necrotiserende fasciitis (toxisch aspect, letsels met een bliksemsnelle evolutie, aantasting van meerdere organen,...) of toxisch-infectieus shocksyndroom.
- Skin Scaled Staphylococcal Syndrome (4S)
- Cellulitis die het perineale gebied treft
- Infectie van de zachte weefsels rond een recente chirurgische wonde of aangebracht vreemd materiaal
- Infectie van de zachte weefsels bij een kind van minder dan 3 maanden oud
- Uitgebreide furunculose (drainage van de letsels, microbiologische balans en opsporing van infectie door PVL-positieve *S. aureus*)

10.3.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Er is geen evidentie beschikbaar voor de preventie van deze niet-invasieve infectie.



11. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij een huidinfectie met de MRSA-bacterie bij het kind in de ambulante zorg

11.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De bibliografiegroep deed geen literatuuronderzoek over MRSA.

11.2. Wat zegt de deskundige? (Smeesters 2016)

11.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid(klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

Een behandeling met antibiotica is altijd aangewezen.

11.2.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Impetigo, lokale behandeling: mupirocine zalf 2% elke 8 uur gedurende 7 uur

Perorale behandeling

- clindamycine 30-40 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal gedurende 7 dagen
- trimethoprim + sulfamethoxazol [(8 tot 12 mg trimethoprim + 40 tot 60 mg sulfamethoxazol)]/kg/dag, in 2 giften, elke 12 uur peroraal gedurende 7 dagen.

Wondroos

Perorale behandeling:

- clindamycine 30-40 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal (maximum 1,8 g) gedurende 14 dagen
- trimethoprim + sulfamethoxazol [(8 tot 12 mg trimethoprim + 40 tot 60 mg sulfamethoxazol)]/kg/dag, in 2 giften, elke 12 uur peroraal gedurende 14 dagen.

IV-behandeling:

- vancomycine: laaddosis van 20 mg/kg (te infuseren over 30 tot 60 minuten) vervolgens 40-60 mg/kg/dag in 4 giften, elke 6 uur en te titreren om een dalconcentratie in het bloed te krijgen van 15 tot 20 µg/mL gedurende 14 dagen
- clindamycine 30-40 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal, of 20-30 mg/kg/dag elke 6 uur IV en hospitalisatie gedurende minimum 14 dagen



11.2.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

11.2.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?

Neen, de aanpak zal gelijkaardig zijn ongeacht de leeftijd van het kind buiten de neonatale periode.

11.2.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?

In het geval van wondroos/cellulitis: De aanwezigheid van een recidief wijst op de aanwezigheid van een resistente ziektekiem, een onderliggende nog niet-bekende ziekte of een diepe site die de infectie in stand houdt. Een hospitalisatie zal dus aanbevolen zijn en een eventueel beroep op een intraveneuze systemische behandeling moet worden overwogen na een microbiologische balans indien mogelijk. Tevens moet een eventueel te draineren abces worden opgespoord. MRSA-dragerschap en een familiale opsporing kunnen in deze context ook worden overwogen, met het opsporen van toxine (PVL) indien abces/steenpuisten. Men moet zich ook vergewissen van therapietrouw door de ouders.

11.2.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?

In het geval van impetigo

In het geval van een epidemie in een crèche, mislukken van een recente behandeling of meerdere recidieven: een eventueel dragerschap van MRSA of van MSSA moet worden opgespoord bij de patiënt en zijn/haar familie. In dit geval moet de behandeling worden aangepast volgens het antibiogram (mupirocine plaatselijk, clindamycine indien gevoelig, enz.)

11.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Het is sterk aanbevolen om door te verwijzen naar een specialist en/of hospitalisatie in het geval van MRSA-infectie.

11.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

In het geval van bekend MRSA-dragerschap kan familiale decontaminatie worden overwogen gezien de zwakke prevalentie van gemeenschappelijke MRSA in België in de algemene pediatrische populatie. Deze houding is meer betwistbaar en moet geval per geval worden bekeken voor alle patiënten die drager zijn van zware en/of geïnstitutionaliseerde chronische pathologieën.

Een immuunbalans moet ook worden overwogen bij bepaalde patiënten met een recidiverende infectie van de zachte weefsels of een abnormale evolutie.



11.3. Wat besluit de jury?

11.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

De behandelingsindicaties zijn hetzelfde als in het geval van een MSSA-infectie, alleen de keuze van het antibioticum zal verschillend zijn, maar men moet vooral aandachtig zijn in het geval van een epidemie, zelfs al is die binnen de familie, of een recidiverende infectie. (*GRADE: geen evidentie, sterke aanbeveling*)

In alle gevallen van huidinfectie door MRSA en rekening houdend met het antibiogram is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven. De behandeling van impetigo kan topisch gebeuren, behalve in het geval van een uitgebreide infectie of een infectie die refractair is tegen lokale behandeling.

Impetigo noodzaakt in elk geval ten minste een behandeling met een topisch antibioticum aangezien povidonjodium niet volstaat (*GRADE C*). Indien de lokale behandeling mislukt en bij achteruitgang van de algehele gezondheidstoestand - koorts, lokale complicaties (abcesvorming, lymfangitis, snelle uitbreiding), immunodeficiëntie - is een systemische antibioticabehandeling aangewezen (*GRADE C, sterke aanbeveling*).

In het geval van wondroos is een systemische antibiotische behandeling aangewezen. In het geval van een erg gelokaliseerde infectie kan een perorale antibioticabehandeling volstaan. In de andere gevallen of indien er onrustwekkende systemische tekenen optreden (hoge koorts, wijziging van de algehele gezondheidstoestand, braken, enz.) wordt doorverwezen naar het ziekenhuis voor een intraveneuze antibiotische behandeling. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

11.3.2. Vragen B-C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

In het geval van impetigo bestaat de lokale behandeling uit mupirocine of fusidinezuur.

De perorale behandeling bestaat uit:

- clindamycine 30-40 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal gedurende 7 dagen
- trimethoprim + sulfamethoxazol (8 tot 12 mg trimethoprim + 40 tot 60 mg sulfamethoxazol)/kg/dag, in 2 giften, elke 12 uur peroraal gedurende 7 dagen.

In het geval van wondroos/cellulitis bestaat de perorale behandeling uit:

- clindamycine 30-40 mg/kg/dag, in 3 of 4 giften, elke 6 tot 8 uur peroraal (maximum 1,8 g) gedurende 10 dagen
- trimethoprim + sulfamethoxazol (8 tot 12 mg trimethoprim + 40 tot 60 mg sulfamethoxazol)/kg/dag, in 2 giften, elke 12 uur peroraal gedurende 10 dagen.



11.3.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

11.3.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?

De aanpak zal gelijkaardig zijn ongeacht de leeftijd van het kind buiten de neonatale periode.

11.3.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?

De aanwezigheid van een recidief wijst op de aanwezigheid van een resistente of moeilijk te elimineren ziektekiem, een onderliggende nog niet-bekende ziekte of een diepe site die de infectie in stand houdt. Een hospitalisatie zal dus aanbevolen zijn en een eventueel beroep op een intraveneuze systemische behandeling moet worden overwogen na een microbiologische balans indien mogelijk. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

11.3.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?

Er is geen evidentie voor routinematig screenen tenzij bij verschillende patiënten in een zelfde milieu.

11.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Het is sterk aanbevolen om door te verwijzen naar een specialist en/of hospitalisatie in het geval van MRSA-infectie.

11.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Er moeten geen maatregelen worden genomen na een eerste geïsoleerde infectie. In bijzondere gevallen van recidiverende infectie of infectie die meerdere patiënten treft, moeten preventieve maatregelen overwogen worden. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)



12. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij conjunctivitis bij het kind in de ambulante zorg

12.1. Wat zegt de literatuurstudie?

12.1.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

12.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, AAoO conjunctivitis 2013)

12.1.1.1.1. Definitie

De richtlijn AAoO conjunctivitis 2013 definieert de term als een inflammatie van de conjunctivae.

12.1.1.1.2. Indicaties voor een behandeling met antibiotica

De BAPCOC 2012-richtlijn vermeldt dat een antibioticabehandeling tegen bacteriële conjunctivitis effectief is (sterke aanbeveling, matig niveau van evidentie), terwijl de AAoO stelt dat milde bacteriële conjunctivitis meestal zelflimiterend is (ook sterke aanbeveling, maar met hoog niveau van evidentie). Terwijl de AAoO waarschuwt tegen buitensporig gebruik van lokale antibiotica, zegt het echter ook dat een lokale antibacteriële behandeling geassocieerd is met vroegere klinische en microbiologische remissie (sterke aanbeveling, hoog niveau van evidentie).

De AAoO conjunctivitis 2013-richtlijn vermeldt ook dat voor conjunctivitis veroorzaakt door bepaalde seksueel overdraagbare pathogenen (gonorrhoea en chlamydia), systematische antibioticabehandeling nodig is (sterke aanbeveling, hoog niveau van evidentie).

12.1.1.2. Wat zeggen de studies?

12.1.1.2.1. Antibiotica versus placebo of geen behandeling conjunctivitis

12.1.1.2.1.1. Orale antibiotica versus placebo of geen behandeling voor conjunctivitis

Oral antibiotics versus placebo or no treatment for suspected or confirmed bacterial conjunctivitis
--

Bibliography: Epling 2012

Deze meta-analyse zocht naar SR's en RCT's die een behandeling met orale antibiotica vergeleken met placebo of geen behandeling voor vermoedelijke of bevestigde bacteriële conjunctivitis.

Er werden geen SR's of RCT's gevonden.



12.1.1.2.1.2. Lokaal chlooramfenicol versus placebo of geen behandeling voor conjunctivitis

Chloramphenicol versus placebo for suspected bacterial conjunctivitis

Bibliography: Sheikh 2012

In deze meta-analyse werd een behandeling met lokaal chlooramfenicol vergeleken met placebo voor infectieuze conjunctivitis.

Er werd één studie gevonden, die kinderen tussen 6 maand en 12 jaar met een klinische diagnose van infectieuze conjunctivitis includeerde. Ze werden gedurende 6 weken gevolgd.

Chlooramfenicol 0,5% oogdruppels werden gedurende de eerste 24 uur elke 2 uur ingedruppeld terwijl het kind wakker was, en daarna 4 maal per dag tot 48 uur nadat de infectie genezen was.

Bij kinderen met vermoedelijk bacteriële conjunctivitis, resulteerde een behandeling met lokaal chlooramfenicol, vergeleken met placebo, **niet** in een statistisch significant verschil van vroege of late klinische remissie. (GRADE A)

12.1.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

12.1.2.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, AAoO conjunctivitis 2013)

De AAoO conjunctivitis-richtlijn beveelt geen specifieke optie aan maar stelt dat het meest praktische lokale breedspectrum-antibioticum kan gebruikt worden. De BAPCOC 2012-richtlijn beveelt chloortetracycline of fusidinezuur-oogzalf aan. Beide aanbevelingen zijn zwak en hebben een laag niveau van evidentie.

Voor de pathogenen waarbij systemische antibioticatherapie aangewezen is (zie hierboven “indicaties voor een behandeling met antibiotica”), beveelt de AAoO-richtlijn geen specifieke keuze aan, maar zegt hierbij dat een empirische behandeling kan worden overwogen.

12.1.2.2. Wat zeggen de studies?

12.1.2.2.1. Lokaal antibioticum A versus lokaal antibioticum B voor vermoedelijk bacteriële conjunctivitis

12.1.2.2.1.1. Moxifloxacin versus ofloxacin voor vermoedelijk bacteriële conjunctivitis

Topical moxifloxacin versus topical ofloxacin for suspected bacterial conjunctivitis

Bibliography: Epling 2012

Deze systematische review vond één systematische review die lokale moxifloxacin vergeleek met lokale ofloxacin. Het vond geen verschil tussen ofloxacin en moxifloxacin van falen van de behandeling (1 RCT, 521 deelnemers; OR 1,81 (95% BI 0,38 tot 4,12)).

De review van Clinical Evidence rapporteerde geen verdere details, en de bibliografiegroep kon noch deze systematische review, noch de RCT waarnaar werd gerefereerd, terugvinden in de bibliotheken van Ugent, KUL of ULB. De bibliografiegroep weet dus niet of deze RCT ook kinderen includeerde, en kan de methodologie niet beoordelen.



12.1.2.2.1.2. Fusidinezuur versus chlooramfenicol voor vermoedelijk bacteriële conjunctivitis

Topical fusidic acid versus topical chloramphenicol for suspected bacterial conjunctivitis

Bibliography: Epling 2012

In deze systematische review werden RCT's gezocht die twee lokale antibioticabehandelingen vergeleken bij een vermoeden van bacteriële conjunctivitis.

Er werden 4 RCT's gevonden voor deze vergelijking die kinderen includeerden. Geen van deze RCT's includeerde een exclusief pediatrische populatie. Er waren geen subgroep analyses bij kinderen. Het percentage kinderen in deze RCT's is niet gekend.

Alle 4 RCT's rapporteren **geen** statistisch significant verschil tussen fusidinezuur en chlooramfenicol voor klinische genezing.

De Clinical Evidence review rapporteerde geen verdere details, en de bibliografiegroep kon deze RCT's niet terugvinden in de bibliotheken van Ugent, KUL of ULB. De bibliografiegroep kon de methodologie dus niet beoordelen.

12.1.2.2.2. Lokaal antibioticum A versus lokaal antibioticum B voor bevestigde bacteriële conjunctivitis

12.1.2.2.2.1. Ciprofloxacin versus tobramycine voor bevestigde bacteriële conjunctivitis

Topical ciprofloxacin versus topical tobramycin for confirmed bacterial conjunctivitis

Bibliography: Epling 2012

In deze systematische review werden RCT's gezocht die twee lokale antibioticabehandelingen voor bevestigde bacteriële conjunctivitis met elkaar vergeleken.

Eén studie die lokaal ciprofloxacin met lokaal tobramycine vergeleek in een pediatrische populatie, werd gevonden. De kinderen waren 0 tot 12 jaar oud.

Ze werden behandeld met ofwel ciprofloxacin 0,3% oogdruppels elke 2 uur gedurende 2 dagen, gevolgd door 4 keer per dag gedurende 5 dagen, ofwel met tobramycine druppels elke 2 uur gedurende 2 dagen, gevolgd door 4 keer per dag gedurende 5 dagen.

De Clinical Evidence review rapporteerde geen methodologische evaluatie van deze studie, en de bibliografiegroep kon deze RCT niet terugvinden in de bibliotheken van Ugent, KUL of ULB. De bibliografiegroep kon de methodologie van deze studie dus niet beoordelen.

Bij kinderen met bevestigde bacteriële conjunctivitis, resulteerde een behandeling met lokaal ciprofloxacin, vergeleken met lokaal tobramycine, **niet** in een statistisch significant verschil van klinische genezing. (*GRADE: Insufficient data*)

12.1.2.2.2.2. Fusidinezuur versus chlooramfenicol voor bevestigde bacteriële conjunctivitis

Topical fusidic acid versus topical chloramphenicol for confirmed bacterial conjunctivitis

Bibliography: Epling 2012

In deze systematische review werden RCT's gezocht die twee lokale antibioticabehandeling vergeleken bij bevestigde bacteriële conjunctivitis.



Eén studie vergeleek lokaal fusidinezuur met lokaal chlooramfenicol in een pediatrische populatie. De kinderen waren tot 15 jaar oud.

Ze werden ofwel behandeld met fusidinezuur 1% gel, ofwel met chlooramfenicol 0,5% druppels 4-6 keer per dag gedurende 7 dagen.

De Clinical Evidence review rapporteerde geen methodologische evaluatie van deze studie, en de bibliografiegroep kon deze RCT niet terugvinden in de bibliotheken van Ugent, KUL of ULB. De bibliografiegroep kon de methodologie van deze studie dus niet beoordelen.

Bij kinderen met bevestigde bacteriële conjunctivitis, resulteerde een behandeling met lokaal fusidinezuur, in vergelijking met lokaal chlooramfenicol, in een statistisch significante **toename** van klinische genezing. (*GRADE: Insufficient data*)

12.1.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

12.1.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

12.1.4.1. Wat zeggen de richtlijnen? (BAPCOC 2012, AAoO conjunctivitis 2013)

De AAoO conjunctivitis 2013-richtlijn stelt dat de meeste patiënten ambulant kunnen worden behandeld. Neonaten moeten echter worden gehospitaliseerd.

Een doorverwijzing naar een oftalmoloog is geïndiceerd bij visusvermindering, matige tot ernstige pijn, veel afscheiding, bij aantasting van de cornea, bij littekenvorming van de conjunctivae, recurrenente episoden, een voorgeschiedenis van Herpes simplex oogziekten, of bij verminderde immuniteit.

Al deze aanbevelingen zijn zwak, met een laag niveau van evidentie.

12.1.4.2. Wat zeggen de studies?

Geen informatie.

12.1.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

De literatuurstudie van de bibliografiegroep bevat geen gegevens over dit onderwerp.

12.1.1. Niet-antibiotische behandeling (BAPCOC 2012, AAoO conjunctivitis 2013)

De AAoO conjunctivitis 2013-richtlijn vermeldt spoelingen met zoutoplossing bij gonokokkenconjunctivitis.



Kunstranen, lokale antihistaminica of koude kompressen kunnen worden gebruikt om de symptomen van adenovirale conjunctivitis te verlichten.

12.2. Wat zegt de deskundige? (Smeesters 2016)

12.2.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

Het gebruik van antibiotica is geïndiceerd in gevallen van matige tot ernstige bacteriële conjunctivitis. In geval van milde bacteriële conjunctivitis kan een spontane genezing redelijkerwijze worden verwacht bij een normaal immuuncompetente gastheer. Daarom is het gebruik van een lokale antibiotische behandeling niet verplicht en moet de noodzaak ervan geval per geval worden geëvalueerd (American Academy of Ophthalmology 2013, BAPCOC 2012).

Het gebruik van lokale antibiotica evenals het systematisch gebruik van corticosteroïden moet worden vermeden in het geval van een conjunctivitis van virale oorsprong (adenovirus, herpes simplex,...).

In het geval van conjunctivitis door een seksueel overdraagbare ziektekiem (gonokok of chlamydia trachomatis) is een systemische behandeling aanbevolen. Men moet hierbij vooral denken aan hyperacute conjunctivitis bij een adolescent of bij een pasgeborene tijdens de eerste 10 dagen van zijn leven (Redbook 2010).

12.2.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

12.2.2.1. Lokale behandeling

- Oogzalf op basis van chloortetracycline
4 tot 6 toepassingen/dag tot 48 uur na het genezen van de klinische symptomen
- Tobramycine druppels of zalf
4 tot 6 toepassingen/dag tot 48 uur na het genezen van de klinische symptomen
- Oogzalf op basis van fusidinezuur
4 tot 6 toepassingen/dag tot 48 uur na het genezen van de klinische symptomen

12.2.2.2. Systemische behandeling

- Conjunctivitis door *N. gonorrhoeae* bij een adolescent: ceftriaxon IV/IM (een enkelvoudige dosis of 7 dagen behandeling indien verspreide infectie). Een lokale antibiotische behandeling is niet onontbeerlijk in het geval van een systemische behandeling (spoelen met een zoutoplossing).
- Conjunctivitis door *C. trachomatis*: azithromycine (eenmalige dosis van 20 mg/kg peroraal bij adolescenten) of erythromycine (50 mg/kg elke 6 uur gedurende 14 dagen bij zuigelingen <1 maand, lokale behandeling niet aanbevolen). Doxycycline kan eveneens een alternatief zijn bij kinderen ouder dan 9 jaar en adolescenten.
- Vermoedelijke bacteriële conjunctivitis bij een pasgeborene: ceftriaxon IV (dosis volgens geboortegewicht en zwangerschapsduur) + behandeling van *Chlamydia trachomatis* cf. supra (Bignell 2013).



12.2.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

12.2.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?

Bij adolescenten bestaat het risico van conjunctivitis door een seksueel overdraagbare ziektekiem (gonokok of chlamydia trachomatis). In dat geval is een systemische behandeling aanbevolen.

Bij neonatale conjunctivitis: een uitstrijkje voor het opsporen van dezelfde ziektekiemen zal eveneens worden uitgevoerd naast het klassiek microbiologisch onderzoek dat tot doel heeft andere pyogene bacteriën op te sporen. Een systemische behandeling is aanbevolen indien de bacteriële etiologie wordt bevestigd. Tevens zal het dragerschap van ziektekiemen die verantwoordelijk zijn voor seksueel overdraagbare aandoeningen worden opgespoord om dit te behandelen bij de moeder en haar partner(s).

12.2.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?

Geen informatie.

12.2.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?

Geen informatie.

12.2.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

- Elke ooginfectie die optreedt bij [...] een immunodeficiënte gastheer of die lijdt aan een andere bekende oogpathologie moet worden doorverwezen naar een specialist.
- Elke onbevredigende evolutie na 48 uur lokale behandeling, toename van de pijn tijdens de behandeling, verlies van gezichtsvermogen, vermeerdering van de afscheiding, vermoeden van hoornvliesandoening of vaststellen van een beschadiging van het bindvlies van de ogen, moet leiden tot doorverwijzing naar een oogarts met het oog op het in kaart brengen van andere etiologieën of uitbreiding van de infectie in het dieper gelegen gebied van het oog.
- Bovendien is het aanbevolen om door te verwijzen in het geval van perioden van recidief of een voorgeschiedenis van andere ooginfecties en vooral door herpesvirus of adenovirus.

12.2.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Geen informatie.



12.3. Wat besluit de jury?

12.3.1. Vraag A. In welke precieze klinische situaties is het nuttig om een antibioticum voor te schrijven (werkzaamheid (klinische genezing, preventie van complicaties)/veiligheid/tolerantie)?

Conjunctivitis is vaker viraal dan bacterieel van oorsprong.

In het geval van sterk vermoeden van virale conjunctivitis, zijn antibiotica niet aangewezen.

In geval van licht tot matig purulente conjunctivitis kan een lokale antibiotische behandeling worden uitgesteld ten voordele van een reiniging (fysiologisch serum, kamille,...). (*GRADE A, sterke aanbeveling*)

Bij de pasgeborene van minder dan 1 maand oud kan gevreesd worden voor een oorspronkelijk genitale etiologie bij de moeder (chlamydia, gonokok) vooral indien geen profylaxe bij de geboorte werd toegediend. In deze omstandigheden moet doorverwezen worden naar de tweedelijnszorg.

Een systemische behandeling is aanbevolen indien er een vermoeden is van een infectie met gonokok of chlamydia; een uitstrijkje met een kweek zal in die gevallen worden uitgevoerd. (*GRADE A, sterke aanbeveling*)

12.3.2. Vragen B–C. Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven? Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

In milde gevallen zijn antibiotica niet noodzakelijk. Het volstaat om de ogen te spoelen met fysiologisch serum.

Kunsttranen, topische antihistaminica of koude kompressen kunnen worden gebruikt voor het kalmeren van de symptomen. (*Zwakke aanbeveling*)

Indien er geen verbetering optreedt na 48 uur moet de situatie herzien worden en moet het gebruik van antibiotica worden overwogen.

Lokale behandeling

Uit de literatuur blijkt een vergelijkbare doeltreffendheid tussen tobramycine, fusidinezuur en ciprofloxacin en ofloxacin. Er zijn geen studies betreffende chloortetracycline. De keuze en bijhorende toedieningsmodaliteiten kunnen best in samenspraak genomen worden met de ouders.

- Oogzalf op basis van chloortetracycline
4 tot 6 toepassingen/dag tot 48 uur na het genezen van de klinische symptomen
- Tobramycine druppels of zalf
Bij milde aandoeningen: 1 of 2 druppels in het (de) oog (ogen) om de 4 uur, of een kleine hoeveelheid zalf 2 tot 3 maal per dag.
Tot 48 uur na het genezen van de klinische symptomen
- Oogzalf op basis van fusidinezuur
Tot 48 uur na het genezen van de klinische symptomen
2 maal daags
(*GRADE C, zwakke aanbeveling*)



Volgende maatregelen zijn, na toediening van de oogdruppels nuttig om systemische absorptie te verminderen:

- het ooglid gedurende 2 minuten gesloten houden;
- het traankanaal met de vinger toedrukken gedurende 2 minuten.

Systemische behandeling:

- Conjunctivitis door *N. gonorrhoeae* bij een adolescent: ceftriaxon IV/IM (een enkelvoudige dosis of 7 dagen behandeling indien verspreide infectie). Een lokale antibiotische behandeling is niet onontbeerlijk in het geval van een systemische behandeling (spoelen met een fysiologisch serum).
- Conjunctivitis door *C. trachomatis*: azithromycine (enkelvoudige dosis van 20 mg/kg peroraal bij een adolescent). Doxycycline kan eveneens een alternatief zijn bij kinderen ouder dan 9 jaar en adolescenten.

12.3.3. Vraag D. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd, de frequentie van de recidieven, de context (crèche, recente behandeling,...)?

12.3.3.1. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de leeftijd?

Het is van belang om een uitstrijkje met een kweek uit te voeren bij adolescenten in het geval van bacteriële conjunctivitis die slecht evolueert tijdens de gewone behandeling. Er bestaat een risico van conjunctivitis door een seksueel overdraagbare ziektekiem (gonokok of chlamydia trachomatis). In dat geval is een systemische behandeling aanbevolen en wordt een contactpersoon aangesteld voor de behandeling van de seksueel overdraagbare aandoening.

Bacteriële conjunctivitis komt meer voor bij zuigelingen (jonger dan 6 maanden) door een blokkering van het traankanaal.

12.3.3.2. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de frequentie van de recidieven?

Men moet de veroorzakende factor opsporen en een uitstrijkje maken in geval van recidief.

12.3.3.3. Moet de aanpak verschillen afhankelijk van de context (crèche, recente behandeling,...)?

Er is geen evidentie om kinderen thuis te houden.

12.3.4. Vraag E. In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Het oordeel van de deskundige stemt overeen met de voorgelegde literatuur.

- Elke ooginfectie die optreedt bij een immuundeficiënte gastheer of die lijdt aan een andere bekende oogpathologie moet worden doorverwezen naar een specialist.
- Elke onbevredigende evolutie na 48 uur lokale behandeling, toename van de pijn tijdens de behandeling, verlies van gezichtsvermogen, vermeerdering van de afscheiding, vermoeden



van hoornvliesandoening of vaststellen van een beschadiging van het bindvlies van de ogen moet leiden tot doorverwijzing naar een oogarts met het oog op het in kaart brengen van andere etiologieën of uitbreiding van de infectie in het dieper gelegen gebied van het oog.

- Bovendien is het aanbevolen om door te verwijzen in het geval van perioden van recidief of een voorgeschiedenis van andere ooginfecties en vooral door herpesvirus of adenovirus.

12.3.5. Vraag F. Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Systematische preventie is niet aangewezen bij volledige genezing.



Algemeen besluit

De jury formuleert de volgende algemene conclusies:

- Sedert hun introductie op de markt, worden antibiotica te veel gebruikt. Dit vormt momenteel een bedreiging van de volksgezondheid door de stijgende selectie van multiresistente bacteriën die de behandeling van sommige, normaal gezien banale, infecties moeilijker maakt. De behandeling vereist vaak het gebruik van combinaties van breedspectrum-antibiotica, wat het risico op individuele bijwerkingen verhoogt en tot onnodige uitgaven voor de sociale zekerheid leidt.
- De bibliografische bronnen zijn problematisch omdat ze geen antwoord bieden op relevante klinische vragen, maar wel op regulatievoorschriften voor de registratie van nieuwe geneesmiddelen. De bestudeerde indicaties zijn niet noodzakelijk aangepast aan de lokale epidemiologie of aan een klinische behoefte en de gebruikte diagnostische of therapeutische criteria zijn vaak zeer heterogeen. Sommige van die studies zijn gedateerd, wat de conclusies ervan kan vertekenen, gezien de infectieuze epidemiologie aanzienlijk is geëvolueerd, bijvoorbeeld bij de infectieuze complicaties van infecties die te wijten zijn aan *groep A β -hemolytische streptokokken*.
- De systematische antibioticabehandeling van elk min of meer gefocaliseerd infectieus syndroom moet strikt worden *afgeraden*. Er moet eerst een ernstige evaluatie van de risico's en de voordelen worden gemaakt.
- De arts moet vooreerst een zorgvuldige anamnese opstellen en moet een grondig lichamelijk onderzoek verrichten bij het kind, wat bij een zuigeling soms een grote uitdaging kan zijn. Daarom wordt er aanbevolen om elke zuigeling van 0 tot 1 maand met koorts sneller naar de tweedelijnszorg door te sturen.
- Met betrekking tot het antibioticavoorschrift in geval van een vermoeden van een acute bacteriële infectie van de bovenste luchtwegen (acute otitis media, angina, acute bacteriële sinusitis), opteert de jury voor een *gedeelde beslissing* tussen de artsen en de correct geïnformeerde ouders (volgens het principe van Evidence-Based Medicine (EBM)). Ongeacht of er een antibioticum wordt voorgeschreven, het moet in elk geval gepaard gaan met een aandachtige en voortdurende monitoring om een eventuele verslechtering van de gezondheidstoestand van het kind tijdens de uren na het onderzoek op te sporen.
- *Acute faryngotonsillitis* is meestal een virale infectie (85 %). Ook al is ze in 15 % van de gevallen van bacteriële oorsprong, toch geneest deze infectie in de meeste gevallen zonder antibiotica.
- *Bacteriële tracheïtis* zoals *epiglottitis* is een zeer zeldzame aandoening geworden, maar vormt een medische urgentie die een doorverwijzing naar de tweede lijn rechtvaardigt.
- *Bronchitis, zoals bronchiolitis*, is altijd viraal en vereist geen antibioticum.



- Voor *acute gastro-enteritis* zijn antibiotica niet aanbevolen, behalve in ernstige gevallen (hoge koorts die gepaard gaat met etterige en bloederige diarree, met een verslechtering van de toestand of met een immunodepressie, of hoge koorts bij een kind jonger dan 3 maanden). In die gevallen zal er een intraveneuze behandeling worden gestart.
- In de ambulante pediatrische zorg kan en moet het voorschrijven van antibiotica zeer beperkt zijn.

Aan de hand van het overzicht dat tijdens deze consensusvergadering werd opgesteld, hebben we 5 indicaties kunnen identificeren waarvoor antibioticatherapie bij kinderen van 6 maanden tot 15 jaar noodzakelijk kan zijn in de eerste lijn:

1. Acute otitis media, op basis van een duidelijke klinische diagnose, met als eerste keuze amoxicilline. Bij kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar oud mag er gemakkelijker worden voorgeschreven en zelden bij oudere kinderen. In alle gevallen kan het voorschrift met 48 tot 72 uur worden uitgesteld en zal de voorkeur worden gegeven aan een behandeling van de pijn.
 2. Niet-gecompliceerde pneumonie op basis van een klinische diagnose, met als eerste keuze amoxicilline.
 3. Urineweginfectie (cystitis of pyelonefritis) aangetoond op basis van een microbiologische diagnose, met als eerste keuze nitrofurantoïne voor cystitis.
 4. Huidinfectie (impetigo of erysipelas) indien een systemische behandeling noodzakelijk is, met flucloxacilline als eerste keuze. In de meeste gevallen van impetigo zal een lokale behandeling op basis van fusidinezuur volstaan.
 5. Acute bacteriële sinusitis op basis van een klinische diagnose, met als eerste keuze amoxicilline. Ook al zal een antibiotherapie meestal niet noodzakelijk zijn en kan ze, zoals voor acute otitis media, met 48-72 uur worden uitgesteld.
- Wat de *keuze van het antibioticum* betreft, gaat de voorkeur in de meeste gevallen uit naar amoxicilline. Gezien amoxiclavulanaat slechts in een beperkt aantal gevallen (bijv. bij persisterende symptomen) een eerste keuze antibioticum is bij acute infecties bij kinderen en bovendien meer gastro-intestinale bijwerkingen geeft, benadrukt de jury het belang van amoxicilline in een correcte dosering voor te schrijven gezien dit volgens de huidige resistentiecijfers in staat zou moeten zijn om de infectie te bestrijden.
 - De jury herinnert er ook aan dat BAPCOC (Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee) belast is met de bepaling van het voorschrijfbeleid inzake antibiotica in België.
 - De jury benadrukt dat pediatrische antibiotherapie een belangrijk wapen is dat, om doeltreffend te blijven, oordeelkundig moet worden gebruikt. Dat oordeel vloeit voort uit een goede kennis van de pediatrische infectieuze epidemiologie en uit een overwogen beoordeling van het risico. De anamnese van de ouders en het onderzoek van het kind zijn de belangrijkste elementen van een goede diagnose waarin specifieke aandacht wordt geschonken aan de reacties en bezorgdheden van de ouders.

Bibliografie

Geselecteerde richtlijnen

Abbreviation	Guideline
AAoO conjunctivitis 2013	American Academy of Ophthalmology – Preferred Practice Pattern Conjunctivitis ; 2013
AAP AOM 2013	Lieberthal A., Carroll A., Chonmaitree et al.; American Academy of Pediatrics: The diagnosis and management of acute otitis media; Pediatrics 2013;131:e964-99.
AAP sinusitis 2013	Wald E., Applegate K., et al.: American Academy of Pediatrics - Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years. Pediatrics 2013;132:e262-80.
AAP UTI 2011	AAP – American Academy of Pediatrics : Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months – 2011 (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011)
BAPCOC 2012	BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk; editie 2012/ Guide Belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire; édition 2012
BTS CAP 2011	British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 (Harris 2011)
DM acute cough 2011	Domus Medica acute hoest – opvolgrapport 2011 (Coenen S., Van Royen P., Van Poeck K., Michels J., Dieleman P., Lemoyne S., et al. Acute Hoest. 2008.)
DM acute GE 2010	Domus Medica - Acute gastro-enteritis; 2010 (Van Winckel 2010)
ESPGHAN-ESPID AGE 2014	ESPGHAN/ESPID - Evidence-based guidelines for the management of acute gastro-enteritis in children in Europe; 2014 (Guarino 2014)
IDSA CAP 2011	Infectious Diseases Society of America – The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age – 2011 (Bradley 2011)
IDSA sinusitis 2012	Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2012;54:e72-e112.
IDSA strep throat 2012	Shulman S., et al.: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America
NHG acute diarrhea 2014	NHG - Dutch College of General Practitioners. Acute diarrhea (M34)

	[Guideline]. 2014. Available from: https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/acute-diarree .
NHG AOM 2014	NHG - Dutch College of General Practitioners. Otitis media acuta bij kinderen (M09) [Guideline]. 2014. Available from: https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/otitis-media-acuta-bij-kinderen .
NHG sinusitis 2014	NHG- Dutch College of General Practitioners – Standaard acute rhinosinusitis – 2014. Available from: https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/acute-rhinosinusitis .
NHG sore throat 2015	NHG - Dutch College of General Practitioners. Acute keelpijn (M11) [Guideline]. 2015. Available from: https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/acute-keelpijn .
NHG UWI 2013	NHG - Dutch College of General Practitioners. Urineweginfecties (M05) [Guideline]. 2013. Available from: https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/urineweginfecties .
NICE bronchiolitis 2015	National Institute for Health and Care Excellence – Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children - 2015
NICE respiratory tract 2008	National Institute for Health and Clinical Excellence: Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. 2008. (reaffirmed 2012)
SIGN sore throat 2010	SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of sore throat and indications for tonsillectomy (SIGN CPG 117) [Guideline]. 2010. Available from: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/117/index.html .
UoM AOM 2013	University of Michigan Health System – Otitis Media; 2013

Referenties

(Al-Dabbagh 2004) Al-Dabbagh SA, Al-Zubaidi SN. The validity of clinical criteria in predicting pneumonia among children under five years of age. *J Family Community Med* 2004; 11: 11-16.

(Allen 2013) Allen UD. The use of antiviral drugs for influenza: guidance for practitioners, 2012/2013; paediatric summary. *Paediatr Child Health* 2013; 18: 155-158.

(Altamimi 2012) Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner RA, Pusic MV, Al Othman MA. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;8:Cd004872.

(American Academy of Ophthalmology 2013) American Academy of Ophthalmology, preferred practice pattern conjunctivitis ; 2013.

(Arroll 2002) Arroll B, Kenealy T, Kerse N. Do delayed prescriptions reduce the use of antibiotics for the common cold? A single-blind controlled trial. *The Journal of family practice* 2002;51:324-8.

(Bignell 2013) Bignell C, Unemo M; European STI Guidelines Editorial Board. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2013 Feb;24(2):85-92.

(Bluestone 2007) Bluestone CD, Klein JO. Otitis media in children and infants. 4th Edition 2007, BC Decker Inc, Hamilton

(Bowen 2012) Bowen AC, Tong SY, Andrews RM, O'Meara IM, McDonald MI, Chatfield MD, et al. Short-course oral co-trimoxazole versus intramuscular benzathine benzylpenicillin for impetigo in a highly endemic region: an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2014;384:2132-40.



- (Bradley 2011) Bradley JS et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53: e25-e76.
- (Brolin 1978) Brolin L, Wernstedt L. Radiographic appearance of mycoplasma pneumoniae. *Scand J Resp Dis* 1978; 59: 179-189
- (Brook 1997) Brook I. Aerobic and anaerobic microbiology of bacterial tracheitis in children. *Pediatr Emerg Care*. 1997; 133: 16-18.
- (Broughton 1986) Broughton RA. Infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:71-85.
- (Carr 2016) Carr J et al. Are household contacts of patients with invasive group A streptococcal disease at higher risk of secondary infection? *Archives of disease in childhood*. 2016;101:198–201.
- (Centre for Disease control 2015) Public Health management of invasive group A streptococcal infection, Centre for Disease control, Northern territory of Australia, November 2015.
- (Chang 2012) Chang A. Bronchitis. In: Kendig and Chernick's eds *Disorders of the Respiratory Tract in Children* Philadelphia: Elsevier Saunders 2012: 437
- (Christopher 2010) Christopher Prince RH, David Kirubah V, John Sushil M, Sankarapandian V. Antibiotic therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
- (Collard 2014) Collard L, G.C., Ghuysen MS, et al, Protocole abrégé de prise en charge de l'infection urinaire aux urgences, 2014: Pédiatrie, CHC de Liège, Belgique.
- (Cronin 2013) Cronin MJ, Khan S, Saeed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. *Archives of disease in childhood* 2013;98:299-303.
- (De Backer 2008) De Backer, D., et al., Evolution of bacterial susceptibility pattern of *Escherichia coli* in uncomplicated urinary tract infections in a country with high antibiotic consumption: a comparison of two surveys with a 10 year interval. *J Antimicrob Chemother*, 2008. 62(2): p. 364-8.
- (de Olarte 1974) Garcia de Olarte D, Trujillo H, Agudelo N, Nelson JD, Haltalin KC. Treatment of diarrhea in malnourished infants and children. A double-blind study comparing ampicillin and placebo. *American journal of diseases of children (1960)* 1974;127:379-88.
- (De Wit 2001) De Wit M, Koopmans M, Kortbeek L et al. Etiology of gastro-enteritis in sentinel general practices in the Netherlands. *Clin. Infect. Dis*. 2001; 33: 280-8
- (Dhooge en Van Hoecke 2016) Dhooge I, Van Hoecke H. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg: NKO Infecties: acute otitis media, keelpijn en acute rhinosinusitis. Consensusvergadering RIZIV 2 juni 2016.
- (Ellison 2015) Ellison RT, Donowitz GR. Acute pneumonia. In : Mandell, Douglas, Bennett's , eds. *Principles and practices of infectious diseases* Philadelphia: Elsevier Saunders 2015: 843.
- (Epling 2012) Epling J. Bacterial conjunctivitis. *BMJ clinical evidence* 2012;2012.
- (Esposito 2002) Esposito S, Bosis S, Cavagna R, et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2–5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1345–1352.
- (Eyigor 2005) Eyigor H, Basak S. Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2005;15(3-4):49-55.
- (Falagas 2008) Falagas ME, Vouloumanou EK, Matthaiou DK, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Effectiveness and safety of short-course vs long-course antibiotic therapy for group a beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clinic proceedings* 2008;83:880-9.
- (Farley 2014) Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;10: Cd005189.
- (Feizizadeh 2014) Feizizadeh S, Salehi-Abargouei A, Akbari V. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute diarrhea. *Pediatrics* 2014;134:e176-91.
- (Ficnar 1997) Ficnar B, Huzjak N, Oreskovic K, Matrapazovski M, Klinar I. Azithromycin: 3-day versus 5-day course in the treatment of respiratory tract infections in children. *Croatian Azithromycin Study Group. Journal of chemotherapy (Florence, Italy)* 1997;9:38-43.

- (Fitzgerald 2012a) Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M, Tullus K. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. The Cochrane database of systematic reviews 2012;8:Cd006857.
- (Fitzgerald 2012b) Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M. Interventions for covert bacteriuria in children. The Cochrane database of systematic reviews 2012;2:Cd006943.
- (Fokkens 2012) Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, et al. European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.* 2012 Mar;(23): 1-298.
- (Frère 2016) Frère J. L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en pratique ambulatoire. La cystite et la pyélonéphrite chez l'enfant de 0 à 15 ans. Consensusvergadering RIZIV 2 juni 2016.
- (Gardiner 2015) Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. The Cochrane database of systematic reviews 2015;1:Cd004875.
- (Gauthier 2012) Gauthier M., B.S., Garel L., et al, Prise en charge des infections urinaires, 2012: CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada.
- (Gisselsson-Solen 2015) Gisselsson-Solen M. Acute otitis media in children-current treatment and prevention. *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17(5):476.
- (Godefroid 2013) Godefroid N., V.d.L.D., Tuerlinckx D., Protocole de prise en charge de la pyélonéphrite aiguë chez l'enfant, 2013: UCL, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Belgique.
- (Goldenberg 2015) Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. The Cochrane database of systematic reviews 2015;12:Cd004827.
- (Greenberg 2014) Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y, Ben-Shimol S, Bar-Ziv J, Dagan R. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Pediatric infectious disease journal* 2014;33:136-42.
- (Grijalva 2015) Grijalva CG et al. Association between hospitalization with community-acquired laboratory-confirmed influenza pneumonia and prior receipt of influenza vaccination. *JAMA* 2015; 314: 1488-1497.)
- (Guarino 2014) Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe : Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132-152
- (Gunderson 2012) Gunderson CG1, Martinello RA. *J Infect.* 2012 Feb;64(2):148-55. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas.
- (Haider 2008) Haider Batool A, Lassi Zohra S, Bhutta Zulfiqar A. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008.
- (Halsted 1968) Halsted C, Lepow ML, Balassanian N, Emmerich J, Wolinsky E. Otitis media. Clinical observations, microbiology, and evaluation of therapy. *Am J Dis Child.* 1968 May;115(5):542-51
- (Hari 2015) Hari P, Hari S, Sinha A, Kumar R, Kapil A, Pandey RM, et al. Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2015;30:479-86.
- (Harper 2009) Harper SA et al. Seasonal influenza in adults and children- diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2009; 48: 1003-1032
- (Harris 2011) Harris M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66: (suppl 2) : ii1-ii23.
- (Hay 2003) Hay AD et al. The duration of acute cough in pre-school children presenting to primary care : a prospective cohort study. *Family Practice* 2003; 20: 696-705
- (Holstiege 2013) Holstiege J et al. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *European Journal of Pediatrics* 2013;172:787-795.
- (Holstiege 2014) Holstiege J et al. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC Pediatrics* 2014;14:174.

- (Hopkins 2006) Hopkins A et al. Changing epidemiology of life-threatening upper airway infections: the reemergence of bacterial tracheitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1418-1421.
- (IDSA 2011) IDSA Guidelines; Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011; 1-38.
- (Infospot 2012) Infospot Geneesmiddelengebruik bij kinderen, RIZIV 2012.
- (Jacobs 2001) Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 589-596.
- (Jadavji 1997) Jadavji T et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *Can Med Assoc J* 1997; 156: S703-7011.
- (Jibril 1989) Jibril HB, Ifere OA, Odumah DU. An open, comparative evaluation of amoxycillin and amoxycillin plus clavulanic acid ('Augmentin') in the treatment of bacterial pneumonia in children. *Current medical research and opinion* 1989; 11: 585-92.
- (Johnson 2009) Johnson D. Croup. *BMJ clinical evidence* 2009;2009.
- (Khoshdel 2014) Khoshdel A, Panahande GR, Noorbakhsh MK, Malek Ahmadi MR, Lotfizadeh M, Parvin N. A comparison of the efficacy of amoxicillin and nasal irrigation in treatment of acute sinusitis in children. *Korean journal of pediatrics* 2014;57:479-83.
- (Koning 2012) Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LW, Morris AD, Butler CC, et al. Interventions for impetigo. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;1:Cd003261.
- (Koninklijk Besluit 21.12.2000) Koninklijk Besluit van 21 december 2000; hoofdstuk IV : § 386000
- (Kozyrskyj 2010) Kozyrskyj A, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010;Cd001095.
- (Laopaiboon 2015) Laopaiboon M, Panpanich R, Swa Mya K. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
- (Larcombe 2015) Larcombe J. Urinary tract infection in children: recurrent infections. *BMJ clinical evidence* 2015;2015.
- (Lassi 2014a) Lassi ZS, Das JK, Haider SW, Salam RA, Qazi SA, Bhutta ZA. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age. *Archives of disease in childhood* 2014;99:687-93.
- (Lassi 2014b) Lassi ZS, Kumar R, Das JK, Salam RA, Bhutta ZA. Antibiotic therapy versus no antibiotic therapy for children aged two to 59 months with WHO-defined non-severe pneumonia and wheeze. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;5:Cd009576.
- (Le Saux 2016) Le Saux N, Robinson JL; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee Management of acute otitis media in children six months of age and older. *Paediatr Child Health*. 2016; 21(1):39-50.
- (Little 2005) Little P, Rumsby K, Kelly J, Watson L, Moore M, Warner G, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *Jama* 2005;293:3029-35.
- (Lodha 2013) Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;6:Cd004874.
- (Lynch 2004) Lynch T et al. Can we predict which children with clinic ally suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographics. *Pediatrics* 2004; 113: e186-e189.
- (Mahabee-Gittens 2005) Mahabee-Gittens et al . Identify children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2005 44: 427- 435.
- (McCallum 2015) McCallum GB, Morris PS, Grimwood K, Maclennan C, White AV, Chatfield MD, et al. Three-weekly doses of azithromycin for indigenous infants hospitalized with bronchiolitis: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Frontiers in pediatrics* 2015;3:32.
- (Meissner 2016) Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med* 2016; 374: 62-72.
- (Michelow 2004) Michelow AC et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 1123: 701-707.

- (Miller 2015) Miller LG, Daum RS, Creech CB, Young D, Downing MD, Eells SJ, et al. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *The New England journal of medicine* 2015;372:1093-103.
- (Morris 2008) Morris AD. Cellulitis and erysipelas. *BMJ clinical evidence* 2008;2008.
- (Ng 2015) Ng GJ, Tan S, Vu AN, Del Mar CB, van Driel ML. Antibiotics for preventing recurrent sore throat. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;7:Cd008911.
- (NHG 2013) NHG - Dutch College of General Practitioners. Urineweginfecties (M05) [Guideline]. 2013. .
- (NHG 2014) NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap) "NHG-standaard acute diarree" 2014
- (NICE 2009) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis - diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. 2009.
- (Oberhelman 1987) Oberhelman RA, Javier de la Cabada F, Vasquez Garibay E, Bitsura JA, DuPont HL. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole in treatment of acute diarrhea in a Mexican pediatric population. *The Journal of pediatrics* 1987;110:960-5.
- (Osborne 1978) Osborne D. Radiologic appearance of the lower respiratory tract in infants and children *AJR* 1978; 130: 29-33
- (Palafox 2000) Palafox et al. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis child* 2000; 82: 41-45.
- (Raes 2016) Raes M. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind (0 – 15 jaar) in de ambulante zorg. Consensusvergadering RIZIV 2 juni 2016.
- (Rajesh 2013) Rajesh SM, Singhal V. Clinical Effectiveness of Co-trimoxazole vs. Amoxicillin in the Treatment of Non-Severe Pneumonia in Children in India: A Randomized Controlled Trial. *International journal of preventive medicine* 2013;4:1162-8.
- (Rambaud-Althaus 2015) Rambaud-Althaus C, Althaus F, Centon B, D'Acremont V. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 439-450.
- (Redbook 2010) Redbook edition 2010.
- (Rynnel-Dagöö 1992) Rynnel-Dagöö B, Lindberg K, Bagger-Sjöbäck D, et al. Middle ear disease in cleft palate children at three years of age. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1992;23(3):201-9
- (Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72
- (Sheikh 2012) Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck Constant P, McLean S, Nurmatov U. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
- (Shekelle 2010) Shekelle PG, Takata G, Newberry SJ, Coker T, Limbos MA, Chan LS, et al. Management of Acute Otitis Media: update. Evidence report/technology assessment 2010:1-426.
- (Smeesters 2016) Smeesters P. L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réponses aux questions pour le jury (items 10-13). Consensusvergadering RIZIV 2 juni 2016.
- (Smith 2013) Smith MJ. Evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic review. *Pediatrics* 2013;132:e284-96.
- (Smith 2014) Smith Susan M, Fahey T, Smucny J, Becker Lorne A. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
- (Smyth 1998) Smyth A, Carty H, Hart CA. Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18: 31- 40.
- (Spinks 2013) Spinks A, Glasziou Paul P, Del Mar Chris B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
- (Spurling 2011) Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6): CD005189
- (Spurling 2013) Spurling Geoffrey KP, Del Mar Chris B, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.

- (Stein 2015) Stein, R., et al., Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*, 2015. 67(3): p. 546-58.
- (Strohmeier 2014) Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;7:Cd003772.
- (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011) Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*, 2011. 128: p. 595-610.
- (Szajewska 2014) Szajewska H, Ruszczynski M, Kolacek S. Meta-analysis shows limited evidence for using *Lactobacillus acidophilus* LB to treat acute gastroenteritis in children. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2014;103:249-55.
- (Tamir 2015) Tamir SO, Roth Y, Dalal I, et al. Changing trends of acute otitis media bacteriology in central Israel in the pneumococcal conjugate vaccines era. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(2):195-9.
- (Thanaviratnanich 2013) Thanaviratnanich S, Laopaiboon M, Vatanasapt P. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;12:Cd004975.
- (Thompson 2013) Thompson M et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ* 2013; 347: 1-19.
- (Tibballs 2011) Tibballs J, Watson T. Symptoms and signs differentiating croup and epiglottitis. *J Paediatr Child Health* 2011; 47: 77-82.
- (Tjon a Ten 1999) Tjon a Ten WE. Kinderen opgenomen wegens acute gastro-enteritis. II. Geen verband tussen klinische kenmerken en geïsoleerde verwekkers uit feces. *Ned. Tijdschr. Geneesk* 1999; 143: 306-8
- (Vaile 2006) Vaile L, Williamson T, Waddell A, et al. Interventions for ear discharge associated with grommets (ventilation tubes). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD001933.
- (Van de Castele 2016) Van de Castele M. Cijfers over de terugbetaling van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering RIZIV 2 juni 2016.
- (van der Donk 2012) van der Donk, C.F., et al., Antimicrobial resistance and spread of multi drug resistant *Escherichia coli* isolates collected from nine urology services in the Euregion Meuse-Rhine. *PLoS One*, 2012. 7(10): p. e47707.
- (van Dongen 2014) van Dongen TM, van der Heijden GJ, Venekamp RP, et al. A trial of treatment for acute otorrhea in children with tympanostomy tubes. *N Engl J Med*. 2014;370(8):723-33.
- (van Driel 2013) van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, Habraken H, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;4:Cd004406.
- (Van Lierde 2016) Van Lierde S. Antibiotica bij kinderen met acute gastro-enteritis in de ambulante praktijk. Consensusvergadering RIZIV 2 juni 2016.
- (Van Winckel 2010) Van Winckel M, Chevalier P, De Loof G et al. *Domus Medica – Aanpak van acute gastro-enteritis in de ambulante praktijk*. 2010.
- (Vanhoof 2001) Vanhoof, R., et al., Study of the in vitro activity of amoxicillin/clavulanic acid and other beta-lactam antibiotics against *Escherichia coli* isolated from urine specimens. *Acta Clin Belg*, 2001. 56(1): p. 32-7.
- (Venekamp 2015) Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;6:Cd000219.
- (Verhaegen 2016) Verhaegen J. Overzicht van de voornaamste pathogenen in de ambulante praktijk in de resistentie tegen antibiotica. Consensusvergadering RIZIV 2 juni 2016.
- (Vilas-Boas 2014) Vilas-Boas AL, Fontoura MS, Xavier-Souza G, Araujo-Neto CA, Andrade SC, Brim RV, et al. Comparison of oral amoxicillin given thrice or twice daily to children between 2 and 59 months old with non-severe pneumonia: a randomized controlled trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2014;69:1954-9.
- (Virkki 2002) Virkki R, Juven T, Rikalainen H, et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57: 438–441.



- (Wald 2014) Wald, R., Cystitis and Pyelonephritis, in Feigin and Cherry's text book of Pediatric infectious diseases. 2014, Elsevier Saunders: USA. p. 535-53.
- (Walsh 2015) Walsh EE. . Acute bronchitis. In : Mandell, Douglas, Bennett's , eds. Principles and practices of infectious diseases Philadelphia: Elsevier Saunders 2015: 807.
- (Wang 2012) Wang K, Gill P, Perera R, Thomson A, Mant D, Harnden A. Clinical symptoms and signs for the diagnosis of Mycoplasma pneumonia in children and adolescents with community-acquired pneumonia. Cochrane Database Syst Rev 2012; Oct 17: CD009175.
- (Wang 2015) Wang HH, Gbadegesin RA, Foreman JW, Nagaraj SK, Wigfall DR, Wiener JS, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. The Journal of urology 2015;193:963-9.
- (Wark 2015) Wark P. Bronchitis (acute). BMJ clinical evidence 2015;2015.
- (Westley 1978) Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. Am J Dis Child. 1978 May;132(5):484-7.
- (WHO 1984) WHO Programme for the control of acute respiratory infections. Case management of acute respiratory infections in children in developing countries. Report of a working group meeting. Geneva: World Health Organisation; 1984. WHO/RSD/85.15.
- (Williams 2010) Williams, G.J., et al., Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. Lancet Infect Dis, 2010. 10(4): p. 240-50.
- (Williams 2011) Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. The Cochrane database of systematic reviews 2011: Cd001534.
- (ZATT richtlijn 2007) Richtlijn ziekten van adenoïd en tonsillen in de tweede lijn' 2007 (ZATT richtlijn), Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied

ADDENDUM 1: LITERATUURONDERZOEK - Veiligheid van chinolonen bij kinderen

De bibliografiegroep vond enkele systematische reviews die de veiligheid van chinolonen bij kinderen evalueerden.

- Een systematische review door Adefurin 2011 verzamelde alle publicaties over **ciprofloxacin** (RCT, observationeel, *case series*,...). Van de gepoolde gegevens van 23 (R)CT's en cohortstudies, die bestond uit >23 000 patiënten, was de berekende odds ratio voor **arthropathie** bij het gebruik van ciprofloxacin versus andere antibiotica **1,57 (95%BI 1,26 tot 1,97)**. De auteur stelt dat alle gevallen van arthropathie verdwenen of verbeterden met behandeling.
- Een systematische review door Kaguelidou 2011 evalueerde de veiligheid van **ciprofloxacin bij neonaten** met sepsis. Een gepoolde analyse van 5 cohortstudies, bestaande uit 1000 kinderen, vond geen significant verschil van musculoskeletale schade tussen ciprofloxacin en andere antibiotica. De meeste studies deden enkel een klinische evaluatie en geen langetermijn follow-up.
- Een systematische review door Rosanova 2010 bestudeerde de ongewenste **musculoskeletale effecten** van chinolonen. Het includeerde 3 RCT's en 5 observationele studies met in totaal 23.166 patiënten. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen chinolonen en controle (andere antibiotica) (OR 1,02, 95% BI 0,76 tot 1,38). De inclusiecriteria van deze SR waren strikter dan bij Adefurin 2011, maar er was overlap in de studies die zij includeerden.

De bibliografiegroep vond bijkomende informatie over veiligheid van ciprofloxacin uit RCT's.

- Goedkeuringsgegevens van de FDA over **ciprofloxacin**gebruik bij kinderen waren gebaseerd op non-inferioriteits-RCT's bij in totaal 684 kinderen (Bradley 2011). In vergelijking met andere antibiotica, kon de non-inferioriteit van ciprofloxacin voor arthropathie op 6 weken en op 1 jaar niet worden vastgesteld. Neurologische ongewenste effecten werden gerapporteerd als "gelijkaardig".

De bibliografiegroep vond ook bijkomende informatie over veiligheid van levofloxacin uit RCT's. Een gepoolde analyse van 3 RCT's met in totaal 2.523 kinderen door Noel 2007 vond meer **aandoeningen van de dragende gewrichten** met **levofloxacin** in vergelijking met andere antibiotica op 2 maanden (1,9% vs 0,7%, $p=0,25$) and en op 1 jaar (2,9% vs 1,6%, $p=0,047$). Op 1 jaar waren 85% van deze gevallen klachten van gewrichtspijn. Er waren geen gevallen van structurele gewrichtsafwijkingen. 207 van deze kinderen werden voor totaal 5 jaar opgevolgd, omwille van bepaalde gewrichtsafwijkingen of verminderde groei op 1 jaar. Na 5 jaar werd geen significant verschil van musculoskeletale aandoeningen gezien tussen levofloxacin-gebruikers en de gebruikers van andere antibiotica (Bradley 2014). Er werden geen gevallen als "waarschijnlijk aan het studiegeneesmiddel gerelateerd" beoordeeld. Slechts 49% van de kinderen vervulde echter de follow-up van 5 jaar.

Conclusie:

Er is enige evidentie van een verhoogd risico van musculoskeletale aandoeningen/arthropathie door het gebruik van chinolonen bij kinderen (low quality of evidence).

Er is beperkte evidentie dat deze ongewenste effecten verdwijnen met de tijd en dat deze niet resulteren in musculoskeletale problemen op lange termijn (very low quality of evidence.)

Referenties

(Adefurin 2011) Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. Archives of disease in childhood 2011;96:874-80.

(Bradley 2011) Bradley JS, Jackson MA, Committee on Infectious D, American Academy of P. The use of systemic and topical fluoroquinolones. Pediatrics 2011;128:e1034-45.



(Bradley 2014) Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, Duffy CM, Gerbino PG, Maldonado SD, et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics* 2014;134:e146-53.

(Kaguelidou 2011) Kaguelidou F, Turner MA, Choonara I, Jacqz-Aigrain E. Ciprofloxacin use in neonates: a systematic review of the literature. *The Pediatric infectious disease journal* 2011;30:e29-37.

(Noel 2007) Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, Arguedas A, et al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *The Pediatric infectious disease journal* 2007;26:879-91.

(Rosanova 2010) Rosanova MT, Lede R, Capurro H, Petrunaro V, Copertari P. [Assessing fluoroquinolones as risk factor for musculoskeletal disorders in children: a systematic review and meta-analysis]. *Archivos argentinos de pediatria* 2010;108:524-31.

ADDENDUM 2: LITERATUURONDERZOEK – Ongewenste effecten van antibiotica and probiotica

- Alle antibacteriële middelen: diarree en gist- en schimmelinfecties¹⁰
- Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridium difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, frequenter met lincomycine en clindamycine¹

1. Bèta-lactamantibiotica

- Acute interstitiële nefritis²

1.1. Penicillines

- Allergische reacties, diarree en candidose¹⁰
- Penicilline-allergie:
 - Anafylactische shock: 0.04% van alle patiënten behandeld met penicilline. Minder na orale dan na parenterale administratie.¹¹
 - Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, cardiale aritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden¹⁰
 - Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.
 - Andere, niet-levensbedreigende reacties zijn overgevoeligheidsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte), en idiopathische reacties (maculopapulaire of morbilliforme rash)¹⁰
 - Ongeveer 10 % van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid is ook allergisch voor de cefalosporines van de eerste en tweede groep; een cefalosporine van de derde of de vierde groep, een monobactam of een carbapenem mogen bij deze patiënten wel toegediend worden¹⁰

1.1.1. Flucloxacilline

- Flucloxacilline is de belangrijkste oorzaak van door antimicrobiële geneesmiddelengeïnduceerde hepatotoxiciteit in verschillende landen. Geschat risico: 1 op 10 000 tot 1 op 30 000 voorschriften. De hepatische schade is vaak ernstig en een fatale afloop is gekend. Vrouwelijk geslacht, oudere leeftijd, langere duur en hogere dosis van de therapie zijn risicofactoren.¹¹

1.1.2. Oxacilline

- Oxacilline kan hepatotoxiciteit veroorzaken. Incidentie niet gekend.¹¹

1.1.3. Aminopenicillines

- Maaglast en diarree, vooral met hoge doses per os.¹⁰
- Patiënten met allergie voor de andere penicillines zijn ook allergisch voor aminopenicillines maar het tegenovergestelde is niet noodzakelijk waar.¹⁰



- Naast deze penicilline-allergie bestaat er voor alle aminopenicillines ook een risico van maculopapuleuze huidrash; deze treedt veel frequenter op bij patiënten met mononucleosis infectiosa of met lymfatische leukemie, en bij gelijktijdige behandeling met allopurinol.¹⁰

1.1.3.1. Ampicilline

- Kristalprecipitatie met obstructie en mogelijke interstitiële reactie met ampicilline²

1.1.3.2. Amoxicilline

- Een cohortstudie suggereerde ook een verband tussen het gebruik van amoxicilline op jonge leeftijd (vooral vóór de leeftijd van 6 maand) en het optreden van tandafwijkingen (type fluorose, d.i. gevlekt tandglazuur) ter hoogte van de eerste definitieve tanden (centrale voortanden en eerste maaltanden). Het risico nam toe met het aantal blootstellingen aan amoxicilline³.

1.2. Cefalosporines

- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met aminoglycosiden of lisdiuretica: zeldzaam.¹⁰
- Disulfiramreactie met vele cefalosporines bij associëren met alcohol.¹⁰
- Bijna alle cefalosporines kunnen neutropenie en agranulocytose veroorzaken. Dit werd geassocieerd met cefepime, ceftriaxone en andere. Al deze gevallen werden gezien na hoge cumulatieve doses die in één kuur werden gegeven.¹¹
- Gegeneraliseerde pustulaire erupties zijn gerapporteerd met verschillende cefalosporines, zoals cefaclor, cefazoline en cefalexine. De frequenties van huiduitslag zijn retrospectief onderzocht bij 5923 kinderen. 12.3% voor cefaclor, 8.5% voor sulfonamiden, 7.4% voor penicillines, en 2.6% voor andere cefalosporines.¹¹

1.2.1. Ceftriaxon

- Intraveneus ceftriaxon is geassocieerd geweest met auto-immune hemolytische anemie, erythroblastocytopenie, en acute hepatitis. Van 10 patiënten met hemolyse door ceftriaxon, overleden er zeven, waarvan zes kinderen.¹¹
- Ceftriaxon kan bilirubine verdringen van zijn bindingsplaatsen aan albumine. Gezien het risico van bilirubine-encefalopathie, werd beslist dat ceftriaxon niet mag toegediend worden aan prematuren en aan pasgeborenen met hyperbilirubinemie⁴
- Ceftriaxon, gebruikt in hoge doses of samen met calciumhoudende oplossingen, kan leiden tot neerslag van calciumceftriaxonaat die meestal verdwijnt na stoppen van ceftriaxon. Zelden is vorming van gal- en nierstenen gerapporteerd, vooral bij kinderen; bij enkele pasgeborenen (waaronder prematuren) behandeld met ceftriaxon en calcium, was de afloop zelfs fataal, ondanks toediening via verschillende infuuslijnen en op verschillende tijdstippen. Er zijn geen gegevens bekend over mogelijke interacties tussen ceftriaxon intraveneus en calcium oraal, of tussen ceftriaxon intramusculair en calcium oraal of intraveneus.⁴

2. Macroliden

2.1. Erythromycine

- Maaglast, buikpijn.¹⁰
- Allergische reacties: zelden.¹⁰
- Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.¹⁰
- Ototoxiciteit bij gebruik van hoge doses.¹⁰
- Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries).¹⁰



- QT-verlenging, met risico van torsades de pointes, vooral bij te snelle intraveneuze inspuiting van erythromycine¹⁰
- Cardiovasculaire reacties zijn zeldzaam als macrolide-antibiotica gebruikt worden in de afwezigheid van bepaalde risicofactoren, zoals geneesmiddeleninteracties, hogere leeftijd, vrouwelijk geslacht, concomitante ziekten, en comorbiditeit.¹¹

2.2. Neomacroliden

- De ongewenste effecten van de neomacroliden lijken op deze van erythromycine maar de gastro-intestinale ongewenste effecten zijn minder uitgesproken.¹⁰
- Verlenging van het QT-interval en torsades de pointes werden beschreven met clarithromycine, en kunnen niet uitgesloten worden voor de andere neomacroliden¹⁰

2.2.1. Azithromycine

- In een prospectieve studie bij 47 gezonde personen, was er een beperkte, statistisch niet-significante verlenging van het QTc-interval, zonder klinische gevolgen, na het einde van de kuur azithromycine 3 g/dag gedurende 5 dagen.¹¹
- In een review van 12 klinische studies bleken de meeste ongewenste effecten bij patiënten die azithromycine namen gastro-intestinaal van aard te zijn, en deze werden in 138 (8.5%) van de patiënten behandeld met azithromycine gerapporteerd.¹¹

2.2.2. Clarithromycine

- Ongewenste effecten op het zenuwstelsel (bij 3% van de patiënten).¹¹
- Ongewone smaak (17 van de 175 patiënten behandeld met clarithromycine 250 mg 2x/dag gedurende 10 dagen).¹¹
- Gastro-intestinale ongemakken: mild (bij 13%) tot matig (bij 11%)¹¹
- Abnormale leverfunctietests (5%) en hepatomegalie.¹¹
- *Fixed drug eruptions* en hypersensitiviteitsreacties.¹¹
- Een cohortstudie evalueerde het risico van cardiovasculaire mortaliteit bij gebruik van clarithromycine en van roxithromycine. Ten opzichte van penicilline V (2,5 overlijdens voor 1.000 patiënten per jaar) was er een significant verhoogd risico van cardiovasculaire mortaliteit met clarithromycine (5,3 overlijdens voor 1.000 patiënten per jaar), maar niet met roxithromycine (2,5 overlijdens voor 1.000 patiënten per jaar). Gezien het geringe aantal cardiale overlijdens in deze studie, zijn deze resultaten moeilijk te interpreteren.⁵

2.2.3. Roxithromycine

- Bij 304 zuigelingen en kinderen jonger dan 14 jaar, kwamen ongewenste effecten voor bij 6.9%. De behandeling werd gestopt bij 10 kinderen (twee met braken, twee met diarree, en zes met huiduitslag).¹¹
- Een cohortstudie evalueerde het risico van cardiovasculaire mortaliteit bij gebruik van clarithromycine en van roxithromycine. Ten opzichte van penicilline V (2,5 overlijdens voor 1.000 patiënten per jaar) was er een significant verhoogd risico van cardiovasculaire mortaliteit met clarithromycine (5,3 overlijdens voor 1.000 patiënten per jaar), maar niet met roxithromycine (2,5 overlijdens voor 1.000 patiënten per jaar). Gezien het geringe aantal cardiale overlijdens in deze studie, zijn deze resultaten moeilijk te interpreteren.⁵

2.3. Andere macroliden

2.3.1. Spiramycine

- De ongewenste effecten van erythromycine¹⁰



- Hematologische toxiciteit, waaronder onderdrukking van het beenmerg en hemolyse, werd geobserveerd, vooral tijdens gecombineerde behandeling met spiramycine en pyrimethamine voor toxoplasmose.¹¹

2.3.2. Telithromycine

- De ongewenste effecten van erythromycine¹⁰
- Naast het risico van verlenging van het QT-interval en aritmieën, zijn er met telithromycine ook andere soms ernstige ongewenste effecten zoals ernstige leveraantasting, verergering van myasthenie, rhabdomyolyse, gezichtsstoornissen en ernstige huidreacties. Gezien telithromycine geen meerwaarde heeft ten opzichte van de andere macroliden en gezien de ongewenste effecten, is de risico-batenverhouding van telithromycine ongunstig en is het gebruik ervan af te raden⁵

3. Tetracyclines

- Opstapeling in beenderen en tanden wanneer tetracyclines gebruikt worden tijdens hun aanleg (tijdens de zwangerschap en bij jonge kinderen). Dit kan leiden tot reversibele vertraging van de beendergroei, tot irreversibele geelverkleuring van de tanden en mogelijk tot een verhoogd risico van cariës.¹⁰
- Leverstoornissen, vooral bij bestaan van nierinsufficiëntie en bij zwangere vrouwen.¹⁰
- Maaglast, nausea en diarree; minder met doxycycline en minocycline, die beter worden geresorbeerd. De symptomen zijn meestal mild en stoppen van de behandeling is zelden nodig. Nausea komt voor bij 8-15% van de patiënten.¹¹
- Fotodermatose, vooral met doxycycline.¹⁰
- Benigne intracraniale hypertensie, vooral met minocycline¹⁰

3.1. Doxycycline

- Doxycycline: oesofageale ulcera met alle vaste vormen, vooral na niet-correcte inname (bv. liggend, zonder drank).¹⁰
- Dertig centra voor farmacovigilantie in Frankrijk hebben 81 gevallen van oesofagealen schade na behandeling met tetracyclines gerapporteerd tussen 1985 en 1992. Twee gevallen van oesofagitis bij kinderen zijn gerapporteerd.¹¹

3.2. Lyme cycline

- Lyme cycline: verslechtering van een reeds verminderde nierfunctie.¹⁰

3.3. Minocycline

- Minocycline: vestibulaire stoornissen, die verdwijnen bij stopzetten van de therapie, vooral bij jonge vrouwen¹⁰
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)-syndroom en lupusachtige reacties met arthralgieën bij langdurige behandeling (bv. bij acne)¹⁰. In een retrospectieve review van databases van geneesmiddelenveiligheid, was minocycline het enige tetracyclinederivaat dat geneesmiddelengeïnduceerde lupus veroorzaakte. Minocycline-gerelateerde lupus kan ook bij adolescenten voorkomen.¹¹
- Minocycline- en nicotinamidetherapie voor bulleus pemphigoïd zijn geassocieerd met ernstige pneumonitis.¹¹
- Minocycline werd geassocieerd met acute pancreatitis.¹¹

4. Clindamycine and lincomycine

- Gastro-intestinale aandoeningen: nausea, braken en vooral diarree (10-20% van de patienten).¹¹



- Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridium difficile*, ook na parenterale toediening.¹⁰

5. Chinolonen

- Gastro-intestinale last.¹⁰
- Allergische manifestaties (zelden anafylaxie).¹⁰
- Arthralgieën, tendinitis en peesruptuur (vooral bij ouderen en bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden).¹⁰
- Fotosensibilisatie (1.03%)¹¹
- Centrale klachten (vooral vertigo, agitatie, zelden convulsies).¹⁰
- Acute verslechtering van myasthenia gravis⁶
- Hematologische en hepatische toxiciteit: zeldzaam.¹⁰
- QT-verlenging, met risico van torsades de pointes, vooral met moxifloxacin en levofloxacin, in mindere mate met ciprofloxacin, norfloxacin en ofloxacin.¹⁰

5.1. Ciprofloxacin

- Verlenging van het QT-interval; 0.3 gevallen van torsade de pointes/10 miljoen voorschriften (retrospectieve databank-analyse)¹¹
- Hoofdpijn (bij 8% van de patiënten), duizeligheid (bij 6%)¹¹
- Verwardheid en algemene convulsies, dyskinesie van het gezicht.¹¹
- Partiële of volledige tendinitis. (Van 72 patiënten met een longtransplantatie die ciprofloxacin kregen, hadden er 20 aantasting van de Achillespees (tendinitis 15, ruptuur 5)).¹¹
- De beschikbare data suggereert dat de incidentie van arthrotoxiciteit bij kinderen die ciprofloxacin nemen dezelfde is als bij volwassenen; het gebruik van andere chinolonen is te zeldzaam om duidelijk het risico bij kinderen te kunnen inschatten. Gegevens over meer dan 1500 kinderen die met ciprofloxacin behandeld zijn, suggereren dat het veiligheidsprofiel van ciprofloxacin bij kinderen en adolescenten gelijkaardig is aan dat bij volwassenen. Ongewenste effecten, die vooral betrekking hebben op het gastro-intestinaal stelsel, werden bij 5-15% van de patiënten gerapporteerd. Omkeerbare arthralgie kwam voor bij 36 van 1113 patiënten, maar er was geen radiologisch bewijs van kraakbeenschade.¹¹

5.2. Levofloxacin

- Anafylactische en anafylactoïde reacties zijn zeldzame ongewenste effecten na de toediening van chinolonen (ongeveer 0.46-1.2 per 100 000 patiënten).¹¹
- Surveillancegegevens rapporteerden een lage proportie ongewenste effecten: nausea 0.8%, rash 0.5%, buikpijn 0.4%, en diarree, duizeligheid en braken 0.3%. De proportie ongewenste effecten voor levofloxacin is nog steeds een van de laagste van de chinolonen: 2% vergeleken met 2-10% voor andere chinolonen.¹¹
- Levofloxacin kan convulsies veroorzaken. In één studie kwamen 2 convulsies voor per miljoen voorschriften.¹¹
- 5.4 gevallen van torsade de pointes/10 miljoen voorschriften (retrospectieve databank-analyse).¹¹
- In een studie gebaseerd op Europese en internationale gegevens van ongeveer 130 miljoen voorschriften, werden de ongewenste effecten van levofloxacin vergeleken met andere chinolonen; er was een lage proportie van hepatische aandoeningen (1/650 000).¹¹
- Peesruptuur (minder dan vier per miljoen voorschriften).¹¹



5.3. Moxifloxacin

- Duizeligheid (geobserveerd bij 2.8% van de patiënten).¹¹
- Hartfalen bij ouderen, ernstige huidreacties, fulminante hepatitis¹⁰

5.4. Norfloxacin

- Acute hepatitis¹¹
- Pancreatitis¹¹

5.5. Ofloxacin

- Hoofdpijn (9%)¹¹
- Kan fataal leverfalen veroorzaken¹¹
- Acute nierinsufficiëntie¹¹

6. Co-trimoxazol (sulfamethoxazol + trimethoprim)

- Allergische reacties met rash, hematologische afwijkingen en serumziekte; kruisallergie met de hypoglykemiërende sulfamiden.¹⁰
- Lever- en nierafwijkingen: zeldzaam.¹⁰
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)-syndroom¹⁰
- Syndroom van Stevens-Johnson en syndroom van Lyell met mogelijk fatale afloop: zeldzaam.¹⁰
- Interferentie van trimethoprim met het metabolisme van foliumzuur, met hematologische afwijkingen.¹⁰
- Hyperkaliëmie¹⁰ (In één studie met standaarddoses cotrimoxazol, ontwikkelde tot 62% van de patiënten een piekconcentratie van kalium van meer dan 5.0 mmol/l en 21% een piekconcentratie van meer dan 5.5 mmol/l)¹¹
- De ongewenste effecten zijn frequenter bij patiënten besmet met het HIV-virus.¹⁰ Nausea en mogelijk braken komen voor bij enkele tot 20% van de volwassen patiënten die normale doses cotrimoxazol nemen.¹¹

7. Urinaire antibacteriële middelen

7.1. Nitrofuranen

- Nausea en braken.¹⁰
- Allergische huidreacties (1-2%). De frequentie van ernstige huidreacties (erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, or toxische epidermale necrolyse) na nitrofurantoïne werd geschat op 7 gevallen per 100 000 blootgesteld individuen.¹¹
- Longfibrose en cholestatische icterus bij langdurige toediening⁷
- Perifere neuropathie bij langdurig gebruik¹⁰. (zelden)⁸

7.1.1. Nitrofurantoin

- Acute respiratoire reacties op nitrofurantoïne zijn dyspnoe, hoest, interstiële pneumonitis, en pleura-uitstorting, terwijl interstiële pneumonitis en fibrose vaak voorkomende chronische reacties zijn. De frequentie van acute, ernstige longziekten is geschat op één op elke 5000 eerste toedieningen. Het komt vooral voor bij vrouwen van 40-50 jaar. Acute longreacties op nitrofurantoïne zijn extreem zeldzaam bij kinderen.¹¹
- Meer dan 140 gevallen van toxische polyneuropathie zijn gerapporteerd. De frequentie hangt af van dosis, weefselconcentratie, en nierfunctie: tot 90% van de gevallen van polyneuropathie kwam voor bij patiënten met nierinsufficiëntie.¹¹
- Ongeveer 20 gevallen van een *lupus-like* syndroom zijn beschreven.¹¹



7.2. Trimethoprim

- Nausea en braken¹⁰.
- Allergische huidreacties¹⁰.
- Hematologische afwijkingen, bijvoorbeeld macrocytaire anemie, door interferentie met het metabolisme van foliumzuur: zeldzaam¹⁰.
- Lichte verhoging van het serumcreatinine door inhibitie van de tubulaire secretie van creatinine¹⁰.
- Hyperkaliëmie¹⁰.

8. Probiotica

8.1. Saccharomyces boulardii

- Systemische infecties met Saccharomyces boulardii, bij ernstig zieke patiënten die een centraal veneuze katheter hadden en behandeld waren met hoge doses (zeldzaam).⁹

9. Lokale AB (oftalmologie)

Algemeen : oftalmologische middelen

- Allergische reacties op oftalmologische middelen zijn frequent¹⁰.
- Lokaal toegepaste middelen kunnen theoretisch de ongewenste effecten geven die bij hun systemische toediening optreden. Gezien de hoeveelheid die de algemene circulatie bereikt zeer laag is, is dit risico waarschijnlijk zeer klein.¹⁰
- Bewaarmiddelen: de meeste geneesmiddelen voor oftalmologisch gebruik bevatten een bewaarmiddel; dat kan, zoals de werkzame bestanddelen, aanleiding geven tot allergische reacties (vooral benzalkoniumchloride), en kan de stabiliteit van de traanfilm verstoren. Bij patiënten met problemen in verband met de traanfilm of met allergische conjunctivitis zal dan ook de voorkeur gegeven worden aan producten die geen bewaarmiddel bevatten.¹⁰
- Oogzalven kunnen interfereren met de stabiliteit van de traanfilm en droogheid van de ogen verslechteren.¹⁰

Lokale antibiotica voor oftalmologisch gebruik

- Allergie (vooral met neomycine).¹⁰
- De notie dat bij lokale toepassing van chlooramfenicol er een risico van aplastische anemie zou zijn, is verlaten.¹⁰

9.1. Chlooramfenicol

- Erythema multiforme veroorzaakt door lokale behandeling met chlooramfenicol oogdruppels werd beschreven.¹¹

9.2. Tobramycine

- Allergische contactdermatitis, welke conjunctivitis en blefaritis veroorzaakte, werd gerapporteerd met lokale, oftalmologische tobramycine.¹¹

9.3. bacitracine + neomycine

- Bacitracine is een van de meest belangrijke klinische allergenen. Anafylaxis komt zeldzaam voor na lokaal aanbrengen van bacitracinezalf.¹¹

9.4. oxytetracycline + polymyxine

- Bij 145 patiënten met eczeem van de uitwendige gehoorgang, werd allergische contactdermatitis vastgesteld bij een derde; lokale therapeutische middelen, vooral neomycinesulfaat en waarschijnlijk polymyxine B, waren de belangrijkste allergenen.¹¹



10. Lokale AB (dermatologie)

- Allergische reacties, meer frequent met chlooramfenicol, neomycine, polymyxine B, bacitracine en sulfamiden. Sulfamiden alleen of in associatie mogen wegens het risico van allergie in principe niet lokaal gebruikt worden; sulfacetamide geeft wel minder allergie. Zilversulfadiazine en mupirocine veroorzaken slechts zelden contactallergie.¹⁰
- De notie dat bij lokale toepassing van chlooramfenicol er een risico van aplastische anemie zou zijn, is verlaten.¹⁰

10.1. Mupirocine

- Mupirocinezalf kan occasioneel allergische contactdermatitis veroorzaken.¹¹

11. Referenties

- 1. *Folia Farmacotherapeutica*, November 2006
- 2. *Folia Farmacotherapeutica*, August 2010
- 3. *Folia Farmacotherapeutica*, February 2006
- 4. *Folia Farmacotherapeutica*, October 2007
- 5. *Folia Farmacotherapeutica*, October 2014
- 6. *Folia Farmacotherapeutica*, September 2008
- 7. *Folia Farmacotherapeutica*, July 2006
- 8. *Folia Farmacotherapeutica*, January 2002
- 9. *Folia Farmacotherapeutica*, March 2008
- 10. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie www.bcfi.be (consulted 16/10/2015)
- 11. *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition)*, 2006.



ADDENDUM 3: Moment van inname

		Moment van inname	Bijzonderheden
PENICILLINES			
Amoxicilline (3 tot 4 x per dag)		Geen invloed van voeding; tijdens de maaltijd indien maaglast. Benadruk interval: 6 of 8 uur.	Allergisch voor penicillines? ⇨ Alternatief*. Voornaamste nevenwerkingen: <ul style="list-style-type: none"> • Gastro-intestinaal[¥] • Allergie: angio-oedeem, rash, bronchospasme => stop behandeling. • Clavulaanzuur verhoogt de kans op diarree => max. 375 mg/dag • NB: mononucleose: grotere kans op rash => relatieve contra-indicatie. • NB: lyme-ziekte: algemene malaise, koorts, hoofdpijn, zweten, spierstijfheid (gevolg van vrijkomen van toxinen bij het doden van spirocheten).
Amoxi + clavulaanzuur	Normaal (3 tot 4 x per dag)	Bij het begin van de maaltijd. Benadruk interval: 6 of 8 uur.	
	Retard (2 x per dag)	Bij het begin van de maaltijd. Benadruk interval: 12 uur 2 tabletten tegelijk.	
Fenoxymethylpenicilline (3 tot 4 x per dag)		Min. 30 min. vóór en 2 uur na de maaltijd, tenzij maaglast. Benadruk interval: 6 of 8 uur	
Flucloxacilline (3 tot 4 x per dag)		Min. 1uur vóór en 2 uur na de maaltijd. Benadruk interval: 6 of 8 uur	
CEFALOSPORINES			
Cefadroxil (2 x per dag)		Geen invloed van voeding; tijdens de maaltijd indien maaglast. Benadruk interval: 12 uur	Allergisch voor penicillines? ⇨ Alternatief indien IgE-gemedieerd*. Voornaamste nevenwerkingen: <ul style="list-style-type: none"> • Gastro-intestinaal[¥] • Allergie: anafylaxis, angio-oedeem, rash, bronchospasme =>stop behandeling.
Cefalexin (2 tot 4 x per dag)		Geen invloed van voeding; tijdens de maaltijd indien maaglast. Benadruk interval: 6 tot 12 uur	
Cefuroximaxetil (3 x per dag)		15 tot 30 min. na de maaltijd. Benadruk interval: 8 uur	
MACROLIDEN			
Azithromycine (1 x per dag)		Geen invloed van voeding. 2 uur vóór of na antacida (Al ³⁺ , Mg ²⁺).	Voornaamste nevenwerkingen: <ul style="list-style-type: none"> • Gastro-intestinaal[¥]
Clarithromycine (2 x per dag)		Bij de maaltijd.	
Erythromycine (2 tot 4 x per dag)		Min. ½ uur voor de maaltijd.	



Roxithromycine (2 x per dag)	Min. ¼ uur voor de maaltijd.	
Spiramycine (2 tot 4 x per dag)	Geen invloed van voeding; tijdens de maaltijd om maaglast te voorkomen.	
TETRACYCLINES		
Doxycycline Eerste dag 12 uur interval (2 x pd), nadien elke 12 of 24 uur (1 tot 2 x pd)	Min. 1 uur voor én 2 uur na de maaltijd. Tijdens de maaltijd indien maaglast. Minder invloed van melkproducten. Met groot glas water en 30 min. niet gaan liggen. Benadruk interval.	Voornaamste nevenwerkingen: <ul style="list-style-type: none"> Gastro-intestinaal[‡] Slokdarmirritatie => 30 min. niet gaan liggen. Fotosensibilisatie => zich niet blootstellen aan de zon of UV-straling tenzij hoge zonnefactor.
Tetracycline 6 uur interval (4 x per dag)	Vermijd polyvalente kationen en melkproducten (Fe ²⁺ , Al ³⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺).	
FLUOROCHINOLONEN		
Norfloxacin (2 x per dag)	Min. 1 uur voor én 2 uur na de maaltijd. Min. 2 uur voor polyvalente kationen (Fe ²⁺ , Al ³⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺) of melkproducten.	Voornaamste nevenwerkingen: <ul style="list-style-type: none"> Gastro-intestinaal[‡] Tendinitis: bij peesontsteking met pijn in de gewrichten en pezen, vooral in de hiel (achillespees) => stop behandeling en arts consulteren. Norfloxacin en ciprofloxacin: fotosensibilisatie => zich niet blootstellen aan de zon of UV-straling tenzij hoge zonnefactor. Ciprofloxacin: verdubbelde AUC van cafeïne => drink koffie met mate.
Ciprofloxacin (2 x per dag)	Tijdens de maaltijd om maaglast te voorkomen.	
Levofloxacin (1 x per dag)	Geen invloed van de maaltijd. Geen invloed melkproducten. Min. 2 uur voor polyvalente kationen.	
Ofloxacin (1 tot 2 x per dag)	Bij voorkeur 's morgens.	
CLINDAMYCINE EN LINCOMYCINE		
Clindamycine (3 tot 4 x per dag)	Geen invloed van de maaltijd. Met een groot glas water.	Voornaamste nevenwerkingen: <ul style="list-style-type: none"> Gastro-intestinaal[‡] Slokdarmirritatie => met groot glas water. Bij ernstige of langdurige diarree, soms met slijmen en bloed in de stoelgang => stop behandeling, rehydratatie, geen darmtransit-inhiberende medicatie gebruiken.
Lincomycine (3 tot 4 x per dag)	Min. 1 uur voor én 2 uur na de maaltijd. Met een groot glas water.	



URINAIRE ANTIBIOTICA		
Nitrofuranen (2 tot 4 x per dag)	Met voedsel of melkproduct.	Voornaamste nevenwerkingen: <ul style="list-style-type: none"> Gastro-intestinaal => bij de maaltijd en granulen niet verbrijzelen. De urine kan donkergeel of bruin verkleuren. Dit is ongevaarlijk. Bij langdurig gebruik: perifere neuropathie (zeldzaam): bij paresthesiën => stop behandeling.
Trimethoprim (2 x per dag)	Min. 1 uur voor én 2 uur na de maaltijd, tenzij maaglast.	Fotosensibilisatie => zich niet blootstellen aan de zon of UV-straling tenzij hoge zonnefactor.
ENKELE OVERIGE ANTIBIOTICA		
Metronidazol (3 x per dag)	Bij de maaltijd (beter verdragen).	
Rifampicine (1 tot 2 x per dag)	Min. 30 min. voor én 2 uur na de maaltijd.	Voornaamste nevenwerkingen: <ul style="list-style-type: none"> Kan urine, stoelgang, zweet, tranen en zachte contactlenzen verkleuren => ongevaarlijk; geen zachte contactlenzen dragen. Leverstoornissen: langere behandeling => opvolging vereist.
<p>* De incidentie van IgE-gemedieerde penicilline-allergie (rhinitis, astma, urticaria, ... gaande tot hypotensie, shock, bewusteloosheid) wordt vaak overschat: anafylactische shock komt voor bij ten hoogste 0,015 % van de blootgestelde individuen. Slechts een klein percentage van de vele patiënten die een geschiedenis van penicilline-allergie vermelden, vertoont dan ook een echte IgE-gemedieerde allergie. Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxis (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angioedeem, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden. Aangezien er 5 tot 10% kruisallergie met cefalosporines gerapporteerd wordt, raadt men in dit geval geen cefalosporine aan.</p>		
<p>‡ gastro-intestinale problemen: ongeveer 10 % van de patiënten, afhankelijk van het antibioticum en de therapieduur, lijdt aan antibiotica geassocieerde diarree (AGD). Risicopatiënten voor dehydratatie a.g.v. AGD met name: breed spectrum antibioticatherapie of combinatie van antibiotica, voorgeschiedenis van AGD, langdurige antibioticatherapie, recente behandeling(en) met antibiotica, kan men preventief probiotica aanraden.</p>		
<p>Wat bij vergeten dosis? Zo snel mogelijk innemen tenzij het bijna tijd is voor de volgende dosis. In dat laatste geval kunnen de vergeten dosissen eventueel aan het einde van de kuur ingenomen worden en schuift dus het moment waarop de kuur beëindigd wordt, op.</p>		

(bron: BAPCOOC i.s.m. APB)