

# CONSENSUSVERGADERING

17 oktober 2000

## JURYRAPPORT Volledige (lange) tekst

**Doelmatig gebruik  
van antibiotica bij  
acute infecties ter  
hoogte van neus-keel-  
oren en de onderste  
luchtwegen**

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

**Promotor:**

De heer F. VANDENBROUCKE, Minister van Sociale Zaken

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

*Voorzitter:* M. VERMEYLEN

*Ondervoorzitter:* M. BOGAERT

*Secretaris:* H. BEYERS

*Leden:* P. BAEYENS, M. BAUVAL, D. BROECKX, F. COLLART, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, J. DEBOIS, C. de GALOCSY, J. DEVILLERS, A. DRESSE, A. DUFOUR, M. DUYCK, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, M.-D. MINEUR, C. PETIT, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, A. RAYMAKERS, R. REGA, H. ROBAYS, H. SCHAUTTEET, J.-L. SCHOLTES, G. SCHRAEPEN, F. SUMKAY, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, R. VAN STECHELMAN, G. VERPOOTEN, J. VOISEY, I. WIDERA.

**Organisatiecomité:**

Voorzitter: G. VERPOOTEN

Deskundigen: M. DE MEYERE en L. VERBIST

Leden: H. BEYERS, M. BOGAERT, D. BROECKX, M. DE FALLEUR, K. DESAGER, A. DE SWAEF, A. MAES, D. PESTIAUX, H. PROESMANS, F. SUMKAY, O. VAN DE VLOED, J. VOISEY

**Bibliografiegroep:**

Projekt Farmaka, Gent.

**Praktische voorbereiding:**

Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV



# CONSENSUSVERGADERING

17 oktober 2000

## Doelmatig gebruik van antibiotica bij acute infecties ter hoogte van neus-keel-oren en de onderste luchtwegen

### 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 Projekt Farmaka), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02)739 77 11, e-mail [herman.beyers@riziv.fgov.be](mailto:herman.beyers@riziv.fgov.be)). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de

RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): “Zorgverleners – Farmanet – Consensusvergaderingen”).

## **SAMENSTELLING VAN DE JURY**

### *Vertegenwoordigers artsen*

Bénédicte DELAERE  
Kristine DESAGER (Vice-voorzitter)  
Peter DIELEMAN  
Bob GERARD  
Marc HAMOIR  
Dominique PESTIAUX (Voorzitter)  
Walter VINCKEN

### *Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen*

Michel BOUTSEN  
Isabelle SIMON

### *Vertegenwoordigers apothekers*

Pierre PHILIPPOT  
Frank VANDER STICHELEN

### *Vertegenwoordiger publiek*

Maurice VANBELLINGEN

### *Vertegenwoordigers verpleegkundigen*

Christel CAULIER  
Floria POLONIA

### *Secretaris tijdens de juryvergaderingen van 17 en 18 oktober 2000*

André DE SWAEF

### *Redactionele coördinatie en vertaling*

C. VANDEVELDE  
L.FERRANT  
P. DIELEMAN

# HOOFDSTUK I

## Inleiding

De groeiende resistentie van bacteriën ten opzichte van een groeiend aantal AB verontrust meer en meer de wetenschappelijke wereld, de microbiologen en infectiologen. Deze alarmerende berichten lijken evenwel nog onvoldoende doorgedrongen bij de voornaamste actoren in het veld: de voorschrijvende artsen en de patiënten.

Dit document gerealiseerd door de jury van deze 4<sup>o</sup> consensusconferentie, ingericht op initiatief van het comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen, heeft helemaal niet tot doel een bepaald voorschrijfgedrag aan artsen op te leggen, in de situaties die hieronder besproken worden. Evenmin is het doel de bevindingen in dit rapport te hanteren als een wettelijke of administratieve norm of als een kwaliteitsstandaard, waarmee het gedrag van artsen in hun dagelijks werk zou kunnen vergeleken worden. Wel gaat het om een niet bindend WERKINSTRUMENT met de bedoeling de best mogelijke gegevens die heden ten dage gekend zijn in de internationale vakliteratuur ter beschikking te stellen van een zo groot mogelijke groep betrokken actoren.

Doelstelling is kwaliteitsvolle informatie aan te reiken om deze te integreren in de dagelijkse praktijk. D. Sackett, groot promotor van EBM (Evidence Based Medecine – Geneeskunde gebaseerd op verschillende niveau's van zekerheid) is daarbij onze gids: de wetenschappelijke gegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid. Anderzijds is literatuur alleen niet zaligmakend. We honoreren het model van Haynes dat stelt : goede geneeskunde combineert tegelijkertijd de klinische ervaring van de arts met de best beschikbare gegevens uit de literatuur en met de voorkeur van de patiënt.

➤ **Om verschillende redenen is het thema van deze consensusvergadering belangrijk**

1. De hoge prevalentie van de beschreven aandoeningen in de ambulante praktijk.
2. De soms dwingende vraag van de patiënt om een snelle genezing te bekommen of om een 'geruuststellende' behandeling met antibiotica. Daartegenover staat de vaststelling dat de therapietrouw van dezelfde patiënt soms problematisch is.
3. Het toenemend belang dat gehecht wordt aan de kwaliteit van de zorgen.
4. De groeiende weerstand van bacteriën tegenover antimicrobiële middelen verplicht ons na te denken over de ecologische impact van ons voorschrift. Resistentie wordt duidelijk beïnvloed door de omvang van het antibioticagebruik, en door de wetenschappelijke kwaliteit van het antibioticum-voorschrift. Verschillende wetenschappelijke tijdschriften voor huisartsgeneeskunde hebben hieraan trouwens recent een bijdrage gewijd(\*)).

Toenemende resistentie vinden we vooral terug in het ziekenhuismilieu. Maar ook de ambulante praktijk wordt ermee geconfronteerd. Het gaat daarbij om ziektekiemen verantwoordelijk voor urinaire infecties, gastro-intestinale infecties, seksueel overdraagbare aandoeningen en tonsillitis maar niet in het minst de infecties van de luchtwegen. Deze laatste zijn immers verantwoordelijk voor het grootste aantal voorschriften van antimicrobiële middelen, in vele landen, en vooral bij kinderen. Daarbij is de weerstand van pneumokokken tegen penicilline tussen 1991 en 1999 gestegen van 3,2% naar 16,5%. (cfr Aanhangsel I ).

Indien wij nog gedurende enige tijd de beschikking willen hebben over efficiënte antibiotica om vitale infecties te kunnen behandelen, dan is het onontbeerlijk hun gebruik te beperken tot die situaties waar ze werkelijk nodig zijn. Deze ambitie kunnen we pas bereiken indien de arts en zijn patiënt verzaken aan nutteloze antibiotherapie, zowel in het belang van beide betrokkenen als dat van de ganse bevolking.

Dergelijke verandering in attitude is slechts mogelijk indien men kiest voor een bewust en rationeel voorschrijfgedrag.

---

(\*) -Carbon C Comment faire face aux résistances bactériennes? Mieux prescrire les AB. Revue de la Médecine Générale (S.S.M.G.: Société Scientifique de Médecine Générale) N° 163 Mei 1999; 202-8

-Goettsch W. Infecties en bacteriële resistentie in de open bevolking. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1999 19 juni; 143 (25) 1296-9.



**-Folia Farmakotherapeutica. Resistentie van de AB, een uitdaging voor artsen en apothekers. Oktober 2000. Vol. 27 Nummer 10; 73-7.**

5. Ten aanzien van de keuze van het geneesmiddel zelf stellen zich ook een aantal problemen.

Eens de beslissing tot antibiotische therapie is genomen (de therapeutische drempel is bereikt – zie verder) doet zich de moeilijkheid voor dat een gerichte behandeling (etiologisch of bacteriologisch) vaak niet mogelijk is. Omdat de verantwoordelijke kiem initieel zelden gekend is (in principe enkel op basis van een antibiogram op een correct afgenomen staal) is een empirische behandeling meestal de regel. Deze dient zich te richten op de meest waarschijnlijke kiem of op de kiemen die men absoluut moet bestrijden (bvb de pneumokokken). Het klinisch beeld (anamnese en klinisch onderzoek) zal hierbij als leidraad gehanteerd worden.

Gegeven de vermoedelijke kiem, is de volgende stap het in rekening brengen van de gevoeligheid van deze kiem voor de beschikbare antibiotica. In annex 1 worden gegevens opgenomen over de actuele resistentiepatronen in België voor de belangrijkste kiemen die in de beschreven ziektebeelden voorkomen. Dit overzicht kan als leidraad dienen om de meest geschikte molecuule te selecteren.

Rest dan nog de vraag over de therapieduur. Het is in de praktijk onmogelijk vast te stellen wanneer bacteriologische 'genezing' een feit is.

Theoretisch kan men op basis van wetenschappelijke literatuur de (statistisch) optimale duur van een behandeling bepalen. In de praktijk gaat het erom te bepalen of de behandeling als voldoende beschouwd kan worden, namelijk of er voldoende eradicatie geweest is zodat de lichaamseigen afweer het herstelproces kan afwerken. Opnieuw is het klinisch beeld het criterium om het vervolgbeleid (antibioticum stoppen, wijzigen, verlengen) te bepalen.

6. In deze context verdient het aanbeveling het onderscheid tussen een diagnostische drempel en een therapeutische drempel te verduidelijken.

Gegevens uit anamnese en klinisch onderzoek worden door artsen vaak als bepalend aanzien, en zijn ook van wezenlijk belang zoals hierboven aangegeven. Toch blijkt uit de literatuurstudie de waarde van deze klinische gegevens eerder relatief te zijn.

De diagnostische drempel betreft het scharniermoment waarop je meent voldoende reden te hebben om deze of gene diagnose als hypothese naar voor te schuiven.

De therapeutische drempel gaat over de beslissing om een therapie te starten: van zodra ik stevige argumenten heb om aan deze aandoening te denken, heb ik dan ook nog voldoende argumenten om een antibioticumbehandeling in te stellen? Met andere woorden: is het echt nodig om een antibioticum te starten?

Deze conclusie is snel genomen in geval van pneumonie, daar zijn antibiotica imperatief.

Maar in de meeste gevallen, en ook dat is een heel belangrijke conclusie uit deze conferentie, is een luchtweegaandoening zelflimiterend; antibioticagebruik brengt niet zoveel bij.

Er is dus een onderscheid tussen de diagnostische drempel en de therapeutische drempel. De afstand tussen beide is afhankelijk van de pathologie in kwestie, en van het klinisch beeld. Bij een pneumonie ligt deze drempel gelijk: eens de diagnose gesteld, staat de behandeling (antibiotica) vast. Bij bijvoorbeeld een bronchitis is dit niet het geval. Daar heb je bijkomende argumenten nodig om je beslissing te ondersteunen. Het is op dat moment dat het klinisch beeld belangrijk wordt: bepaalde patiënten (subgroepen) zullen gebaat zijn met antibiotische therapie, terwijl dit voor anderen veel minder het geval is.

**De diagnostische drempel wordt heel dikwijls kortgesloten: men heeft te weinig harde argumenten, en toch wordt overgegaan naar een behandeling. Evengoed wordt de diagnostische drempel te vaak gelijkgesteld met de therapeutische drempel: als we een diagnose hebben betekent dit meteen behandelen met antibiotica.**

**De resultaten van deze conferentie hopen bij te dragen aan een beter begrip van de stapsgewijze beslissing tot al dan niet antibiotische therapie.**

## > Methodologie van de consensusvergadering

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

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 experts, 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 EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 17 oktober 2000, een synthesesetextst hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgend rapport op te stellen. Deze discussies waren dikwijls geanimeerd, niet altijd werd een gemeenschappelijk standpunt bereikt. Het doel is een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografische groep en de experts, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

**De voorwaarden waaronder de consensusvergadering heeft plaats gehad werden bepaald en zijn de volgende: (\*)**

1. Het gaat erom aanbevelingen uit te werken betreffende een medische interventie of een therapeutische benadering.
2. Het thema moet beantwoorden aan een vraag die de algemene volksgezondheid aanbelangt.
3. Het thema van de conferentie moet aanleiding gegeven hebben tot voldoende wetenschappelijke publicaties om de beslissing van de jury voldoende te ondersteunen.
4. Er moeten in de wetenschappelijke wereld meningsverschillen bestaan betreffende de interpretatie van de bestaande gegevens. Ook kan er een verschil bestaan tussen de werkelijke praktijk en de beschikbare kennis.
5. Het moment moet gunstig gekozen zijn.

Al deze voorwaarden zijn sterk van toepassing voor het gekozen onderwerp vermits het voorschrijven van antibiotica een belangrijk economisch probleem vormt, maar ook en vooral, een probleem van volksgezondheid tengevolge van de groeiende resistentie van bacteriën ten opzichte van een groeiend aantal antibiotica.

( \* ) 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

## Niveau van zekerheid gebruikt door de jury:

**Evidentiegraad I a:** één of meerdere meta-analyses van voldoende kwaliteit, meerdere RCT's (Randomised Controlled Trial) van voldoende kwaliteit

**Evidentiegraad I b:** één RCT van voldoende kwaliteit

**Evidentiegraad II:** Meta-analyses of RCT's van onvoldoende kwaliteit of met contradictorische resultaten; andere studies dan RCT's (cohorten, case-studies, casussen); evaluatie van deze gegevens op hun kwaliteit door de jury of de experts.

**Evidentiegraad III:** Opinies van experts gebaseerd op de klinische ervaring; beschrijvende onderzoeken; rapporten van het comité van experts.

Voor elke betrokken aandoening presenteert onderhavig document de volgende elementen:

1. Een klinische schets van de aandoening.
2. De bevindingen uit de geraadpleegde bronnen (literatuur en expertmateriaal). Een antwoord wordt geformuleerd op de (door het organiserend comité vooraf vastgestelde) vragen:
  - a) Hebben AB een effect op het klinisch verloop?
  - b) Kunnen AB complicaties voorkomen?
  - c) Kunnen AB herhal voorkomen?
  - d) Is er een verschil tussen de antibiotica onderling?
  - e) Wat is de optimale duur van de behandeling met antibiotica?
3. De aanbevelingen die de jury voorstelt voor het beleid bij deze aandoening.

➤ **Het is noodzakelijk vooraf te beklemtonen dat alle voorgestelde aanbevelingen enkel immunocompetente patiënten betreffen.**

# HOOFDSTUK II

## Otitis media acuta

### Acute Middenoorontsteking

#### > Klinisch Beeld

#### Definitie:

Otitis media acuta (OMA) is een acute ontsteking van de mucosa van de holten van het middenoor, dwz het cavum tympani met eventueel uitbreiding naar de mastoïdcellen.

Het is belangrijk de sereuze otitis media (SOM) «otitis media with effusion» te onderscheiden van acute otitis media (AOM) «acute suppurative otitis media».

-Bij SOM komt een niet-etterig vocht voor in het middenoor. Dit kan gepaard gaan met gehoorsdaling, autofonie, en verloopt doorgaans zonder koorts of oorpijn (uitzonderlijk kan een matige oorpijn aanwezig zijn). Otoscopie toont een ingetrokken, kleurloos, mat trommelvlies. De beweeglijkheid van het trommelvlies is verminderd.

-AOM is een acute exsudatieve aandoening tengevolge van een pathogeen agens.

#### Oorzaak en natuurlijk verloop van de AOM:

Frequente en recidiverende aandoening, en dan zeker bij het kind jonger dan 3 jaar.

Op de leeftijd van 3 jaar hebben 83% van de kinderen één of meer episoden van AOM doorgemaakt, 48% van de kinderen drie of meer episoden.

#### Er is spontane klinische genezing in gemiddeld 80 - 85% van de gevallen.(1)

De meest voorkomende kiemen zijn bacteriën: voornamelijk *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Moraxella catarrhalis*, bij het kind jonger dan 3 maand treft men meer enterobacterien aan.

Virussen zijn de oorzaak in 6 tot 40 % der gevallen.

In geval van bacteriële infectie, verschilt de evolutie naargelang de betrokken kiem:

slechts 20% spontane genezing voor de *Pneumokok*,

50% voor *Haemophilus*

80% voor *Moraxella*.

Koorts en pijn verminderen spontaan na 48 uur, de symptomen verdwijnen geheel binnen de 7 dagen. Wanneer er geen klinische verbetering optreedt of zelfs een toename van de symptomen na 48 uur, doet dit een niet-spontane genezing vermoeden.

Genezing staat niet gelijk met een genormaliseerd otoscopisch beeld. Na een episode van AOM, kan een vochtophoping in het middenoor (SOM) blijven bestaan gedurende verschillende weken tot zelfs 3 maanden!

---

(1) Rosenfeld R. M. et al: J. Pediatr., 1994; Glasziou PP et al. The Cochrane Library 2000; Issue 3



## Symptomen:

Aspecifieke symptomen (koorts en oorpijn), dikwijls voorafgegaan door een bovenste luchtweginfectie. Snel opkomende oorpijn, dikwijls gedurende de nacht, kloppend van karakter, pijn bij het trekken aan de oorlel. Verslechtering van de algemene toestand, ongedurigheid, hoge koorts ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ).

Snel opkomende oorpijn, koorts en etterige oorloop zijn kenmerkend voor een **AOM met spontane perforatie**.

N.B. Geperforeerde acute otitis media is meestal een uitsluitingscriterium in de prospectieve studies.

## Diagnose:

**De klinische diagnose van AOM berust op de aanwezigheid van de typische symptomen in combinatie met een duidelijk otoscopisch beeld.** In geen enkel geval kan een diagnose gesteld worden als het trommelvlies niet duidelijk gevisualiseerd is geweest.

Algemene symptomen (koorts, oorpijn) vergezellen otoscopische tekens: verdikt en gezwollen trommelvlies, donkerrood van kleur, verdwijning van de anatomische repères, vervolgens bomberend trommelvlies, vooral in het posteroinferieur quadrant.

Na analyse van de recente literatuur over dit onderwerp, stelt Pichichero een "overdiagnosticering" van AOM vast. Hij dringt aan op het belang van de volgende noodzakelijke voorwaarden: voldoende belichting van het trommelvlies, afwezigheid van overtollig cerumen en, zo mogelijk, pneumatische otoscopie.

De kans op AOM verschuift immers als volgt:

Purulente oorloop door geperforeerd trommelvlies = zekerheid van AOM: 100 % (1)

Bomberend en mat trommelvlies = zekerheid van AOM: 93-99%.

Vuurrood trommelvlies (met afwezige beweeglijkheid) = zekerheid van AOM: 89%

Vuurrood trommelvlies (normale beweeglijkheid) = zekerheid van AOM: 15 %

### Opgelet:

- Bij de pasgeborene en de zuigeling  $< 3$  maanden zijn er eerder aspecifieke kenmerken: agitatie/opwinding, of juist lethargie, braken, diarree, koorts is dikwijls afwezig, hypo- of hyperthermie, convulsies.
- Bij de pasgeborene is de kleur van het trommelvlies geen goed criterium voor de diagnose van AOM.
- Bij de zuigeling is in 40% van de gevallen een AOM bilateraal.

(1) Pichichero, : Am.Fam.Physician, 2000

## > Bevindingen

### Aangaande het gebruik van AB in AOM bij kinderen

#### 1. Hebben AB een effect op de klinische evolutie van AOM?

< 2 jaar:

AB hebben geen effect op de symptomatische verbetering binnen de 7 dagen na het begin van de behandeling (**evidentiegraad Ia**), noch op de duur van de oorpijn (**evidentiegraad Ib**). Ze zouden mogelijk een effect hebben op de gemiddelde duur van de koorts. (**evidentiegraad Ib**, een enkele studie, een enkel AB)

2 maand tot 15 jaar:

AB hebben geen effect op de duur en de intensiteit van de oorpijn na 24 uur gebruik van AB (**evidentiegraad Ia**).

66% van de kinderen zijn genezen na een dag (**evidentiegraad Ia**).

Een effect op de oorpijn wordt opgemerkt tussen dag 2 en dag 7 (**evidentiegraad Ia**).

Slechts 15% van de kinderen vertoont nog oorpijn tussen dag 2 en dag 7 (**evidentiegraad Ia**).

#### 2. Hebben AB een effect op het voorkomen van complicaties?

2 maand tot 15 jaar:

AB hebben geen effect op het voorkomen van vermindering van het gehoor 1 à 3 maanden na het opkomen van AOM (**evidentiegraad Ia**).

In de literatuurbespreking aangereikt door de bibliografische groep wordt slechts een klein aantal verwikkelde gevallen (onder de vorm van meningitis of mastoiditis) ten gevolge van AOM gemeld.

**Gezien de zeldzaamheid van complicaties zou er een studie nodig zijn met een zeer groot aantal patiënten om eventueel een statistisch significant verschil aan te tonen.**

#### 3. Hebben AB een effect op het voorkomen van herhaling?

De AB hebben geen effect op de preventie van herhaling (**evidentiegraad Ia**)

#### 4. Wat is de optimale duur van de behandeling?

Wanneer men geperforeerde oortruststekingen en kinderen beneden de 2 jaar uitsluit (niet onderzocht in de betrokken studies), lijkt een behandeling van 5 dagen even efficiënt te zijn als een behandeling van 10 dagen (**evidentiegraad Ia**)

### Aangaande het gebruik van AB in AOM bij volwassenen

**Er zijn in de literatuur geen RCT's die betrekking hebben op volwassenen**

Het is dus niet mogelijk zich uit te spreken over de doeltreffendheid van AB op de klinische evolutie van deze aandoening.

De verantwoordelijke kiemen zijn dezelfde als deze die voorkomen bij het kind, te weten: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* en *Moraxella catarrhalis*

## > Aanbevelingen

### AOM bij de zuigeling van minder dan 6 maanden:

Onder de leeftijd van 6 maanden zal altijd een antibiotherapie opgestart worden en zal de klinische evolutie gevolgd worden.

Er is geen consensus in de jury om deze houding aan te bevelen omwille van de afwezigheid van precieze gegevens in de literatuur. **(evidentiegraad III)**

### AOM bij het kind ouder dan 6 maanden:

**Ingeval van AOM wordt antibiotherapie niet aangeraden.** (evidentiegraad I)

De pijn en de koorts dienen symptomatisch behandeld te worden.

**Bij een eerste consult voor AOM, moet aan de ouders uitgelegd worden dat AOM in de meeste gevallen spontaan evolueert naar genezing en dat het enkel nodig is de klinische evolutie te volgen (koorts en/of pijn en /of algemeen ziek zijn).**

Een voorschrift van AB kan meegegeven worden, een telefonisch contact zal afgesproken worden 48 uur later. De arts zal op dat moment oordelen of het nuttig is een AB te starten of niet, in functie van de evolutie.

Indien er een klinische achteruitgang is na 48 uur, zal een orale behandeling met AB opgestart worden.

Duur van de behandeling: 5 dagen

(10 dagen bij het kind jonger dan 2 jaar, bij geperforeerde otitis en bij recidiverende otitis)

Bij belangrijke weerslag op de algemene toestand, vooral bij zeer jonge kinderen, kan men overwegen vroegtijdiger een behandeling met antibiotica te starten **(evidentiegraad III)**.

### AOM bij de volwassene:

Wegens het ontbreken van klinische gerandomiseerde onderzoeken bij volwassenen, is het niet mogelijk een uitspraak te doen over de doeltreffendheid van antibiotica op de klinische evolutie van deze aandoening.

Vermits het dezelfde kiemen betreft als die men bij het kind aantreft, lijkt het logisch hetzelfde beleid te voeren als bij het oudere kind. **(evidentiegraad III)**.

## Keuze van het antibioticum indien dit nodig is:

### ▶ Eerste keuze:

**Amoxicilline 50 mg/kg/dag in 3 dosissen gedurende 5 tot 7 dagen**

*80 mg/kg/dag voor de at-risk groep in verband met penicilline- resistentie van de Pneumokok:*

- *kinderen die in een kribbe verblijven*
- *kinderen die jonger zijn dan 2 jaar*
- *kinderen die AB gekregen hebben binnen 3 maand voorafgaand aan deze infectie*

### ▶ Tweede keuze:

Cefuroxime Axetil 30 mg/kg/dag in twee innamen

*(hoge dosissen: 50 mg/kg/dag bij kinderen at-risk in verband met Pneumokok resistent aan penicilline)*

Amoxicilline + Clavulaanzuur: 30-40 mg/kg/dag in drie innamen:

*(Hoge dosissen bij risico voor resistente Pneumokok, maar dan rijst het probleem van de gastro-intestinale tolerantie bij een dosis van 80 mg/kg/d.*

*Het is dan raadzaam aan de klassieke dosis amoxy-clav, amoxicilline toe te voegen aan de dosis van 40-50 mg/kg/d.)*

### ▶ Indien allergie aan penicillines:

Clarithromycine 15mg/kg/dag in twee innamen

Azithromycine 10mg/kg/dag in een inname

Maar men dient steeds de hoge resistentiegraad van *Streptococcus pneumoniae* aan macroliden voor ogen te houden.

# HOOFDSTUK III

## Acute Rhino-Sinusitis

### > Klinisch Beeld

De sinusholten zijn systematisch betrokken in geval van een gewone verkoudheid of een «common cold». De symptomatologie van de rhino-sinusitis evolueert normaliter gunstig binnen de 10 à 14 dagen.

Een virale infectie geeft in een klein percentage van de gevallen aanleiding tot een bacteriële surinfectie van de sinusholten (in de meeste gevallen door *Streptococcus Pneumoniae* of door *Haemophilus influenzae*): slechts 0.5 à 2 % van de patiënten die een verkoudheid doormaken zullen een acute bacteriële sinusitis ontwikkelen.

Er zijn geen goede criteria die toelaten de diagnose te stellen, omdat de kliniek van een virale rhino-sinusitis en een acute bacteriële sinusitis zeer gelijkaardig is.

Een recente meta-analyse komt tot de conclusie dat klinische criteria slechts een beperkt nut hebben: in aanwezigheid van 3 van de 4 weerhouden criteria (etterige neusloop overwegend unilateraal, etterige neusloop bilateraal, lokale pijn overwegend unilateraal, aanwezigheid van etter in de neusholte) is de sensitiviteit 57 %, de specificiteit bedraagt 76 %.

Twee auteurs stellen een combinatie van klinische criteria voor om de diagnose van acute maxillaire sinusitis te stellen. De sensitiviteit blijft echter matig :  $\pm 50$  %.

#### **Van Duyn:**

Aansluitend aan een verkoudheid  
Etterige neusloop  
Pijn bij vooroverbuigen  
Maxillaire pijn unilateraal  
Pijn bij het kauwen (bovenste molaar)

#### **Williams:**

gewijzigde transilluminatie  
etterige neusloop  
ondoeltreffendheid van ontzwellende middelen  
aanwezigheid van etter in neusholte  
pijn bij het kauwen (bovenste molaar)

Transilluminatie geeft geen enkele informatie omtrent het al dan niet aangetast zijn van de sfenoidale en ethmoidale sinussen. Bovendien dient de test in optimale omstandigheden te gebeuren (donkere kamer, aanpassing van de ogen). Uit studies blijkt de specificiteit en de sensitiviteit van deze techniek zeer wisselend te zijn.

## ➤ Bevingingen

### 1. Hebben antibiotica een effect op de klinische evolutie van rhinosinusitis?

#### Bij volwassenen:

##### Meta-analysen

De beschikbare meta-analysen tonen aan dat de graad van klinische genezing in de groep behandeld met AB amper beter is dan die behandeld met placebo. Noteer dat de symptomen ook verbeteren of verdwijnen bij 69 % van de patiënten uit de placebogroep.

De valkuil van deze meta-analysen is de gebruikte methodologie, waarbij gemengde populaties werden bestudeerd. Patiënten met een zuiver klinische diagnose worden samengebracht met patiënten waarbij de klinische diagnose bevestigd werd door aanvullende onderzoek (radiologische of bacteriologische). Deze meta-analysen kunnen daarom niet worden weerhouden voor de praktijk in de huisartsgeneeskunde.

##### Gerandomiseerde en gecontroleerde studies (RCT)

**Klinische diagnose:** antibiotische behandeling (doxycycline, pivampicilline) heeft geen effect op de symptomen, de duur van de symptomen, het werkverlet, het hernemen van de dagelijkse activiteiten. **(evidentiegraad Ia)**

##### **Klinische diagnose + conventionele radiografie:**

Amoxicilline voorgeschreven gedurende 7 dagen heeft geen effect op de evolutie van de symptomen op dag 15. **(evidentiegraad Ib)**

Azithromycine toont een gunstig effect op de symptomen na 10-12 dagen, maar geen verschil indien men evalueert na 3-4 dagen of na 23-27 dagen. **(evidentiegraad Ib)**

##### **Klinische diagnose + scanner:**

Bij die patiënten die klinische tekens vertonen gepaard met een vochniveau op het scannerbeeld, heeft een behandeling met AB een gunstig effect op het genezingspercentage en op de verbetering van de klinische symptomen 10 dagen na het begin van de behandeling (ampicilline, pénicilline 10 dagen).

Opdat één patiënt zich beter zou voelen na 10 dagen, moeten 3 patiënten behandeld worden (NNT). **(evidentiegraad Ib)**

#### Bij kinderen:

Er bestaat slechts één gecontroleerde gerandomiseerde studie bij kinderen die werden opgenomen in een pediatrie urgentedienst en **waarvan de klinische diagnose bevestigd werd door een radiografie.**

Amoxicilline en de associatie amoxicilline+clavulaanzuur (amoxi-clav) (10 d) geven een genezingspercentage dat hoger is op de 3<sup>e</sup> en op de 10<sup>e</sup> dag van de behandeling vergeleken met de placebogroep.

Om één genezing te bekomen, moet men 4 kinderen behandelen met amoxicilline, 5 met amoxi-clav. **(evidentiegraad Ib)**

**Er bestaan geen studies bij kinderen behandeld in huisartsgeneeskundige setting.**

## 2. Hebben antibiotica een effect op het voorkomen van verwickelingen?

### Bij volwassenen:

Wij beschikken over

- een RCT met een follow-up van 42 dagen (192 patiënten met een klinische diagnose) die geen verwickelingen vermeldt. **(evidentiegraad Ib)**
- een RCT met een follow-up van 1 jaar (214 patiënten, klinische en radiologische diagnose) die geen verschil vermeldt tussen de twee groepen. **(evidentiegraad Ib)**

*Gezien de zeldzaamheid van de verwickelingen, zou er een studie nodig zijn met een zeer grote groep patiënten om een eventueel statistisch significant verschil aan te tonen.*

### Bij kinderen:

Er zijn geen gegevens voorhanden rond dit onderwerp.

## 3. Hebben antibiotica een effect op het voorkomen van herval?

### Bij volwassenen:

Wij beschikken over

- een RCT met een follow-up van 1 jaar (214 patiënten met een klinische en radiologische diagnose) die geen verschil aantoont voor het percentage van herval tussen de behandelde groep en de placebogroep. **(evidentiegraad Ib)**
- een RCT met een korte follow-up van 25 dagen (169 volwassenen) die geen verschil aantoont. **(evidentiegraad Ib)**

### Bij kinderen:

Er zijn geen gegevens voorhanden rond dit onderwerp.

## 4. Is er een verschil in werkzaamheid tussen antibiotica?

### Bij volwassenen:

Vier meta-analysen vergelijken de doeltreffendheid van de AB onderling. Er is geen verschil in termen van klinisch succes tussen amoxicilline en peni V, de orale cefalosporines, de inhibitoren van foliumzuur, de macroliden en de tetracyclines. **(evidentiegraad Ia)**

### Bij kinderen:

Er zijn geen gegevens voorhanden betreffende kinderen.



## 5. Wat is de optimale duur van de behandeling met AB?

Er is geen enkele meta-analyse betreffende dit onderwerp.

Een RCT (80 volwassenen) vergelijkt een behandeling van 3 dagen met cotrimoxazole met een behandeling van 10 dagen en dit voor ongecompliceerd maxillaire sinusitis bevestigd door radiologie. Er is geen verschil wat betreft genezing tussen de twee groepen. **(evidentiegraad Ib)**

## > Aanbevelingen

### Volwassenen

In de populatie gezien door de huisarts, waarbij de diagnose van acute rhino-sinusitis werd gesteld op basis van klinische en / of radiologische criteria (CT-scan uitgesloten), is er geen plaats voor antibiotische behandeling. **(evidentiegraad Ia)**

Een symptomatische behandeling zal voorgesteld worden aan de patiënt, waarbij toegelicht wordt dat er wetenschappelijk gezien geen voordeel kon aangetoond worden bij het nemen een AB in het huidige stadium van de ziekte.

Bij patiënten die een symptomatie vertonen van rhino-sinusitis die langer duurt dan 10 à 14 dagen in aansluiting met een common-cold, zou een AB behandeling kunnen voorgesteld worden. Een rhino-sinusitis geneest klinisch meestal na 7-14 dagen in geval van een virale infectie. Eens deze periode voorbij wordt het klinisch vermoeden van een acute bacteriële surinfectie groter. **(evidentiegraad III)**

Voor risicopatiënten, met name zij die vroeger een chirurgische ingreep thv de sinussen hebben ondergaan, of die hoge koorts vertonen geassocieerd aan toxische tekens die kunnen toegeschreven worden aan de sinusitis, kan van meet af aan een AB gestart worden. (nb: deze populatie wordt systematisch geëxcludeerd in klinische studies). **(evidentiegraad III)**

Elke verwikkelde sinusitis moet behandeld worden (empeem, uitbreiding naar de orbita, en a-fortiori naar de meningen).

### Kinderen

Bij jonge kinderen met een etterige neusloop die meer dan 10-14 dagen aanhoudt, of met suggestieve klinische symptomen vergezeld van algemene symptomen, zal een AB voorgesteld worden. **(evidentiegraad III)**

## Keuze van het antibioticum

Deze keuze steunt op de kennis van de belangrijkste pathogene kiemen die betrokken zijn bij de acute bacteriële sinusitis en verder op de Belgische epidemiologische gegevens betreffende de resistentie van bacteriën.

**Indien een AB moet voorgeschreven worden:**

▶ **Eerste keuze:**

**amoxicilline** 500 mg 3x/dag voor de volwassene  
50 mg/kg/dag in 3-4 dosissen bij het kind

gedurende 5-(7) dagen.

▶ **Tweede keuze:**

cefuroxime axetil 500 mg 2x/dag voor de volwassene  
30 mg/kg/dag verdeeld in 2 dosissen bij het kind

amoxicilline + clavulaanzuur 500 mg 3x/dag voor de volwassene  
30 mg/kg/dag verdeeld in 3 dosissen bij het kind

▶ **Bij allergie aan penicilline:**

sulfamethoxazole 800 mg/trimethoprim 160 mg 1 tablet 2x/dag bij  
de volwassene

sulfamethoxazole 60 mg/trimetoprim 5 –7 mg/kg/d verdeeld in 2  
dosissen bij het kind

eventueel tetracyclinen of macroliden

Gezien de hoge graad van resistentie van de *pneumokok* ten opzichte van de macrolides en de tetracyclinen, kunnen deze klassen van AB geen eerste keuze zijn, behalve in geval van een echte allergie aan de afgeleiden van penicillines.

# HOOFDSTUK IV:

## Acute Pharyngo-Amygdalitis

### Acute keelpijn

#### > Klinisch Beeld

Keelpijn is een frequente reden van contact, het betreft immers **3% van alle contacten in de huisartsgeneeskunde**. Gegeven dat meer dan 95% van de patiënten met acute faryngo-amygdalitis geen risicopatiënten zijn en dat de aandoening normaliter spontaan evolueert naar genezing, is de vraag naar AB in deze indicatie, ontegensprekelijk actueel. Enkel bacteriële angina's (meestal streptokokken) zouden kunnen in aanmerking komen voor een ABtherapie.

#### Prevalentie en epidemiologie:

Bij acute keelpijn worden volgende kiemen aangetroffen:

40%: viraal  
30%: geen pathogeen agens  
30%: pathogeen agens = **streptococcus b hemolyticus van groepA (SBHGA)** vooral bij het kind > 5 jaar

**Viraal:** 15–40 % kinderen                      30–60 % volwassenen  
*RSV, Adenovirus, Influenza A en B, EBV, Coksachie, Herpes 1 en 2*  
(Opm. : *De Coksachie en Herpes virussen* geven een ulceratieve faryngitis, *EBV* kan soms een indrukwekkende membraneuze en necrotiserende faryngitis geven.)

**Bacterieel:**    *SBHGA:* 28-40% kinderen (meestal > 5 jaar),    slechts 5-9% volwassenen

Meer zeldzaam: *Streptococcus viridans, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, fusospirillaire associatie.*

Het is belangrijk te vermelden dat ong. 15 % van de volwassenen en tot 50% van de kinderen asymptomatisch drager zijn van *SBHGA*.

## Klinische criteria:

**Een zekerheidsdiagnose van streptokokkenangina is op klinische gronden onmogelijk te stellen.** De gevoeligheid van het klinisch onderzoek schommelt tussen 36 en 73 %. Er is dus één kans op twee om de diagnose te missen.

Het klinisch oordeel is gebaseerd op de **4 criteria van Centor**

### Criteria van Centor :

- koorts > 38,5°
- tonsillair exsudaat
- submandibulaire adenopathieën
- afwezigheid van hoest

4 criteria aanwezig: keelkweek positief op SBHGA in 56% der gevallen (slechts !)

3 criteria aanwezig: keelkweek positief op SBHGA in 32% der gevallen

2 criteria aanwezig: keelkweek positief op SBHGA in 15 % der gevallen

De aanwezigheid van 4 criteria geeft dus slechts één kans op twee om een angina ten gevolge van SBHGA te vinden bij de volwassene. Bij een kind tussen 4 en 15 jaar is er het fenomeen van het groot aantal dragers. Een positieve keelkweek komt daarom niet overeen met actuele infectie. Bij een kind onder de 4 jaar komt SBHGA slechts zelden voor en zijn de symptomen eerder vaag.

*Indien de patiënt klachten heeft van keelpijn met neusloop, hoest, heesheid, zonder koorts, zonder erytheem en/of exsudaat van de amandelen en zonder cervikale adenopathieën, dan is de kans op aanwezigheid van SBHGA praktisch nul.*

***Dit beeld treffen we aan in 20 % van de kinderen en 2/3 van de volwassenen.***

## Aanvullend onderzoek:

Een zekerheidsdiagnose van infectie met streptokokken berust op bacteriologische gronden.

De keeluitstrijk vertegenwoordigt de gouden standaard maar is niet in staat het onderscheid te maken tussen de dragers en de zieken.

De antistreptolysine-titer (ASLO) heeft geen plaats in de routine diagnostiek van angina, omdat titerstijging zich pas voordoet na één tot drie weken.

De streptest heeft een hoge specificiteit, maar de gevoeligheid blijft beperkt tot ongeveer 70 %.

Gebruik in de ambulante praktijk wordt pas zinvol, indien een gevoeligheid van minstens 90% gegarandeerd kan worden. Een negatieve streptest is dan een indicatie voor cultuur ahv een keeluitstrijk.

De streptest is spijtig genoeg op dit ogenblik nog niet terugbetaald door het RIZIV in de ambulante praktijk.

## Complicaties:

Roodvonk (scarlatina, scarlet fever) wordt veroorzaakt door SBHGA. De streptococce-antigenen zijn verantwoordelijk voor het exantheem, de frambozentong en de huidschilfering. Mogelijke complicaties zijn nefritis en acuut gewrichtsreuma.

De prevalentie van acuut gewrichtsreuma (AGR) wordt heden ten dagen in de westerse wereld geschat op 0,5 tot 1,5 per 100.000 kinderen op schoolleeftijd. Meer dan 1/3 van deze gevallen is secundair aan een asymptomatische streptokokkeninfectie.

De prevalentie van de post-streptokokken glomerulonefritis (AGN) is gedurende de laatste 10 jaar gedaald van 0,55 tot 0,05 per 100.000 per jaar. Zoals voor het acuut gewrichtsreuma is 1/3 van de gevallen secundair aan een asymptomatische infectie. De aandoening wordt voornamelijk gezien in een epidemische context. Antibiotica-behandeling heeft geen enkele invloed op de klinische evolutie.

Gesteld kan worden dat de daling in het aantal gevallen van AGR in de westerse wereld niet het gevolg is van het gebruik van antibiotica, maar waarschijnlijk eerder te danken is aan een verbeterde socio-economische toestand, en aan een verminderde immuno-pathogeniciteit van de circulerende stammen.

## Betreffende het nut van AB in de acute pharyngo-amygdalitis.

### 1. Hebben antibiotica een effect op de klinische evolutie?

#### In de globale populatie

Penicilline heeft een gunstig effect op de klinische evolutie van keelpijn indien patiënt-selectie volgens de criteria van Centor (minstens 3 van de 4 criteria aanwezig). **(evidentiegraad Ia)**.

Er is evenwel geen effect op de koorts **(evidentiegraad Ib)**. Ten aanzien van het hervatten van de dagelijkse activiteiten zijn de gegevens tegenstrijdig. **(evidentiegraad II)**

#### SBHGA positieve patiënten

Penicilline heeft een gunstig effect op de keelpijn, na 2 dagen behandeling **(evidentiegraad Ia)** de ziekte winst wordt geschat op één dag. **(evidentiegraad Ib)**

Het effect op de koorts is aangetoond maar de winst in tijd is niet becijferd **(evidentiegraad Ia)** Dit effect wordt niet teruggevonden bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met acetylsalicylzuur of paracetamol. **(evidentiegraad Ib)**

De algemene toestand van de patiënt verbetert een ietsje sneller onder penicilline **(evidentiegraad Ia)**, de winst in tijd wordt geschat op 8 uren. **(evidentiegraad Ib)**

Er is geen effect op de beperking van de dagelijkse activiteiten. **(evidentiegraad Ib)**

#### SBHGA negatieve patiënten

Enig effect op de klinische evolutie werd niet aangetoond. Penicilline of erythromycine hebben geen enkel effect op de keelpijn, koorts, de algemene toestand of de beperking van de dagelijkse activiteiten. **(evidentiegraad Ib of II)**

### 2. Hebben AB een effect op het voorkomen van complicaties?

In studies van niveau Ib heeft men geen AGR of AGN kunnen aantonen.

In verband met amandel-abscessen zijn de resultaten tegenstrijdig. **(evidentiegraad II)**

### 3. Hebben AB een effect op het voorkomen van herhal?

De bestaande gegevens zijn onvoldoende of tegenstrijdig in verband met de preventie van herhal van acute faryngo-amygdalitis.

Een behandeling met penicilline gedurende 3 dagen verhoogt zelfs het risico van een nieuwe episode van keelpijn wanneer men dit vergelijkt met placebo. **(evidentiegraad Ib)**

### 4. Is er een verschil in werkzaamheid tussen de verschillende AB?

Er is geen verschil tussen de verschillende AB noch wat betreft de symptomen noch wat betreft het klinisch herhal. **(evidentiegraad Ia)**

### 5. Wat is de optimale duur van de AB behandeling?

Een behandeling van 3 dagen met penicilline heeft een grotere faalkans dan een behandeling van 7 dagen. **(evidentiegraad Ib)**



## > Aanbevelingen

**Volgens de studies hebben AB slechts een beperkt effect op de klinische evolutie van acute faryngo-amygdalitis** en geen enkel gunstig effect noch op het absentieisme noch op de beperking van de dagelijkse activiteiten (**evidentiegraad Ib**). Het voordeel vertaalt zich enkel in een winst van 24 uren op de evolutie van de pijn en een winst van 8 uren op de evolutie van de algemene toestand. (**evidentiegraad Ib**)

**De afwezigheid van de behandeling met AB verhoogt geenszins het risico op verwickelingen** van de acute faryngo-amygdalitis, zoals acuut gewrichtsreuma of acute glomerulonefritis (**evidentiegraad Ib**). De gegevens zijn tegenstrijdig in verband met het abces van de amygdalae: 59 patiënten moeten behandeld worden om één dreigend abces te vermijden (**evidentiegraad II**).

Door de inname van antibiotica bereikt men bij minstens 90% van de patiënten een negatief worden van de culturen op het einde van de behandeling en 24 u na het opstarten van de behandeling zijn deze patiënten niet meer besmettelijk. Zonder behandeling wordt een eradidatie bekomen over een verloop van tijd dat kan gaan tot 4 maanden, en dit geldt zowel voor een onbehandelde gezonde drager als voor een symptomatische drager. Er dient evenwel opgemerkt te worden het aantal dragers hoger is dan het aantal zieken.

**At-risk patiënten** die van meetaf aan in aanmerking zouden kunnen komen voor een antibiotherapie. (**evidentiegraad III**) zijn de volgende:

- zij die een oncologische behandeling ondergaan
- zij die lijden aan acuut gewrichtsreuma
- in geval van epidemie met streptococcus  $\beta$ -hemolyticus van groep A in een gesloten gemeenschap
- zij die belangrijke en ernstige algemene symptomen vertonen (bv. Toxisch syndroom)
- zij die drager zijn van een hartklep waarvoor een Osler preventie werd aangeraden.

Indien een antibiotherapie wordt voorgeschreven, dan betreft het ofwel de patiënten met een acute faryngo-amygdalitis bij de welke een sneltest ( of/en een cultuur) een SBHAG heeft aangetoond, ofwel at-risk patiënten. Er is echter geen consensus bij de jury in verband met de keuze tussen deze twee werkwijzen. Inderdaad, het voordeel van antibiotica is controversieel en bij patiënten met een laag risico weegt dit voordeel nauwelijks zwaarder dan de kost en de risico's van de behandeling.

## Indien de beslissing genomen wordt een AB voor te schrijven

is de duur van de behandeling van **5 tot 7 dagen**

### ► **Eerste keuze:** penicilline

- **phenoxymethylpenicilline in siroop voor kinderen in een dosis van 25.000 UI/kg of meer per dag in 4 innamen (alle 6 uur); 3x 1.000.000 UI per dag bij de volwassene**

Een recente studie (1) toont aan dat penicilline gegeven in twee innamen per dag een gelijkaardige eradicatiegraad van SBHAG geeft als met 3 of 4 innamen per dag. Er is evenwel geen eensgezindheid binnen de jury om deze werkwijze aan te bevelen, omwille van het risico van verhoging van de resistentie tussen de innamen (**evidentiegraad III**). *Wel is aangetoond dat met 2 innamen per dag de compliance tot 81% kon stijgen terwijl deze slechts 39% is bij 4 innamen per dag.*

- **clometocilline tabletten bij volwassenen, a rato van 2 x 500 mg per dag.**
- **een magistrale formule voor siroop op basis van penicilline V** (Folia Farmaco therapeutica 1995; 22:14)

R/	Penicilline V	5.000.000 U.I.
	Carbopol 934 P	0, 50 g
	Aqua conservans	50 ml
	Vanille of appelsien aroma	0,1 g
	Sodium sakkarinaat	0,01 g
	Sorbitol oplossing (70%) ad	100 ml

**Dt** siroop (gedoseerd 250.000UI/5 ml)

**S/** 25.000 UI/kg of meer per dag en 4 innamen (alle 6 uren)

- **Tweede keuze:**
  - **cefadroxil:** een cefalosporine van de eerste groep, 2 x 500 mg per dag bij de volwassene, 30 mg/kg/dag in 2 innamen bij het kind.
  - **amoxicilline:** 3x 500 mg/dag of 2 x 1 gr/dag bij de volwassene  
50 mg/kg/dag in 3 innamen bij het kind

- **Derde keuze:** **erythromycine of een neo-macrolide**, in geval een duidelijke allergie aan penicillines of derivaten aangetoond is, en rekening houdend met de groeiende resistentie voor deze AB in België. Zie Aanhangsel I.

- ( 1 ) Lan AJ, Colford JM Jr. The impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxicillin therapy for streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000 Feb; **105**: E19.

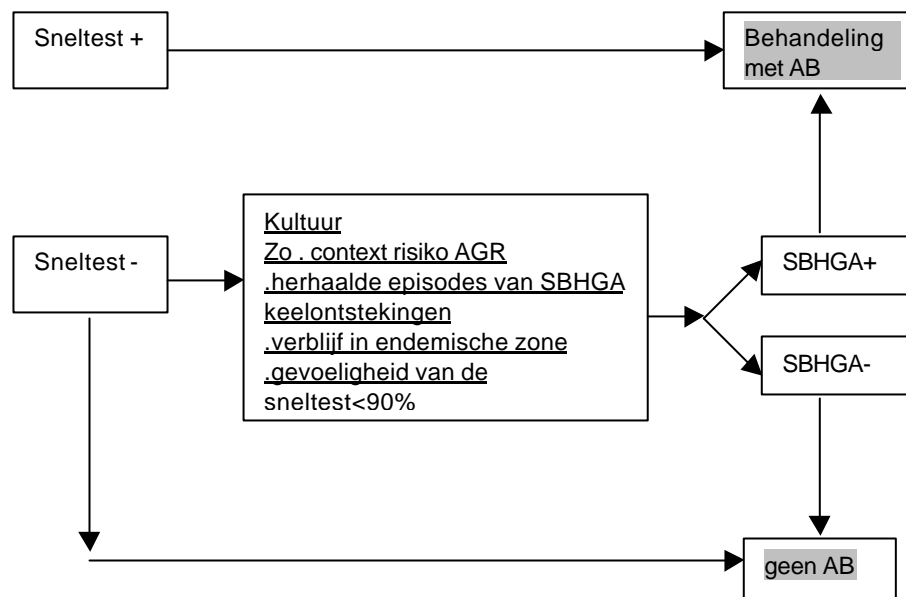
Binnen de jury werd langdurig gedebatteerd omtrent diagnose en beleid bij infectie van de keel door streptokokkeninfecties. Met name de afweging van het mogelijke voordeel van AB bij patiënten met een laag risico in verhouding tot de kosten en het risico van de behandeling.

Bij risicopatiënten en bij patiënten die positief scoren op de 4 criteria van Centor, zou men een streptest kunnen uitvoeren. Indien de streptest negatief is, of bij gebrek aan een streptest, kan vervolgens een keelkweek ingezet.

Er heerst evenwel geen consensus binnen de jury om deze werkwijze aan te bevelen, enerzijds omwille van het beperkte nut van AB, anderzijds omwille van de onvoldoende kwaliteit van de streptest wanneer hij uitgevoerd wordt in huisartsgeneeskunde setting (lage gevoeligheid, geschat op 70%) en tenslotte omwille van de kostprijs van de streptest.

De streptest wordt niet terugbetaald in huisartssetting en overigens door het RIZIV pas terugbetaald indien hij samengaat met een cultuur zonder antibiogram. Het spreekt voor zich dat het kunnen beschikken over een gemakkelijk uit te voeren test met een uitstekende gevoeligheid en specificiteit aan een redelijke kost, een belangrijk hulpmiddel is om bij alle patiënten de al dan niet aanwezigheid van SBHGA na te gaan.

Overwogen kan worden om een keeluitstrijk te doen en het resultaat af te wachten alvorens te behandelen. Een positieve cultuur laat weliswaar niet toe het onderscheid te maken tussen een drager van SBHGA met een virale infectie en een patiënt met een bacteriële infectie te wijten aan SBHGA. In voorkomend geval zal behandeling met AB een snelle eradikatie van de SBHGA in de hand werken, en bijgevolg verspreiding van de pathogene kiem naar de omgeving verhinderen.



# HOOFDSTUK V: ACUTE BRONCHITIS

## ➤ Klinisch Beeld

Acute bronchitis is de meest frequent voorkomende aandoening van de lagere luchtwegen. Het beeld wordt gekenmerkt door een acuut optreden van productieve hoest bij een patiënt zonder vooraf bestaand longlijden, én zonder klinische argumenten voor pneumonie of sinusitis.

Soms gaat dyspneu en piepende ademhaling gepaard.

De aard en het volume van de expectoraties geeft geen informatie over de genese van de infectie (viraal dan wel bacterieel).

Klinisch onderzoek levert soms een verlengd expirium, en verspreide rhonchi.

Bij kinderen betekent de entiteit acute bronchitis vaak een uitbreiding van een bovenste luchtweginfectie (neus-keelholte) naar de longen. Een exacte anatomische lokalisatie is vaak niet goed mogelijk, vanwaar het termgebruik: acute laryngotracheobronchitis.

Differentieel diagnostisch is het belangrijk het onderscheid te maken met \* de acute laryngeale syndromen: virale kroep, valse kroep, bacteriële tracheitis en epiglottitis (bij kinderen)

\* een opstoot van astma, klinisch beeld dat te vaak, zeker bij kinderen, als een acute bronchitis wordt bestempeld.

De kiemen betrokken bij een acute bronchitis zijn in grote meerderheid (80 %) viraal: rhinovirus, influenza en para-influenza, RSV, adenovirus.

Het aandeel van Mycoplasma en Clamydia is beperkt, en vaak overschat. (alnaargelang de auteur variërend van 5 tot 25 %)

Een primaire bacteriële infectie doet zich enkel voor bij risico-patiënten. Secundair volgt kolonisatie met Streptococcus pneumoniae en Haemophilus influenzae.

Een acute bronchitis is over het algemeen een zelflimiterende aandoening, waarbij genezing te verwachten is op een termijn van 7 à 10 dagen. Bacteriële surinfectie is mogelijk, maar de belangrijkste complicatie is evolutie naar pneumonie.

## ➤ Bevindingen

*In de voorgelegde studies worden enkel erytromycine, doxycycline en cotrimoxazole bestudeerd.*

### 1. Hebben antibiotica een effect op de klinische evolutie?

Antibiotica hebben voor sommige uitkomstmaten een statistisch significant voordeel ten opzichte van placebo, maar dit voordeel is miniem, en beperkt tot een minderheid van patiënten.

Het is evenwel niet duidelijk welke patiënten dit dan zijn.

Omdat negatieve of statistisch niet significante resultaten vaak niet gerapporteerd werden bestaat de kans dat het effect van antibiotica in deze studies overschat is.

- Antibiotica kunnen de duur van het hoesten niet inkorten. **(evidentiegraad Ia)**
- Er is geen uitspraak mogelijk over het effect van AB op de aanwezigheid van hoest bij controle na 7 tot 14 dagen, wegens tegenstrijdige resultaten **(evidentiegraad II)**
- Er is geen uitspraak mogelijk over het effect van AB op de duur van de productieve hoest, wegens tegenstrijdige resultaten **(evidentiegraad II)**
- Er is geen effect van AB op de aanwezigheid van productieve hoest bij controle na 7 tot 14 dagen **(evidentiegraad Ia)**
- Er is geen uitspraak mogelijk over het effect van AB op het algemeen ziektegevoel bij controle na 7 tot 14 dagen, wegens tegenstrijdige resultaten. **(evidentiegraad II)**
- Er is geen effect van AB op de duur van het werkverlet **(evidentiegraad Ia)**
- Er is geen uitspraak mogelijk over het effect van AB op de duur van de beperking in de dagelijkse activiteiten, wegens tegenstrijdige resultaten **(evidentiegraad II)**
- Er is geen effect van AB op de beperking van de dagelijkse activiteiten bij controle na 7 tot 14 dagen **(evidentiegraad Ia)**

*De meta-analyse van Bent <sup>1</sup> geeft aan dat ten aanzien van het aantal dagen sputumproductie er een klein voordeel <sup>2</sup> kan bestaan voor erythromycine, doxycycline en cotrimoxazole ten opzichte van placebo en dit bij niet-risico-patiënten.*

*De auteur besluit dat dit voordeel dient afgewogen tegen het risico op bijwerkingen, en het probleem van toenemende resistentie.*

### 2. Hebben antibiotica een effect op het voorkomen van complicaties?

- Doxycycline heeft geen effect op het optreden van complicaties **(evidentiegraad Ib)**
- Er is geen uitspraak mogelijk of andere antibiotica dan doxycycline complicaties kunnen voorkomen, omdat er geen dubbelblinde RCT's beschikbaar zijn.

---

<sup>1</sup> Bent et al. Antibiotics in acute bronchitis a meta-analysis. Am J Med 1999;107:62-7

<sup>2</sup> Bij een 95 % CI wordt een positieve trend genoteerd bij antibioticagebruik ten opzichte van placebo: 0.05 versus 0.36



### 3. Hebben antibiotica een effect op het voorkomen van herhal?

- Doxycycline heeft geen effect op het optreden van lage luchtweginfecties in de volgende 3 à 6 maanden (**evidentiegraad Ib**)
- Er is geen uitspraak mogelijk of antibiotica andere dan doxycycline herhal kunnen voorkomen, wegens het ontbreken van valide studies

### 4. Wat is de optimale duur van de behandeling met AB?

- Er is geen uitspraak mogelijk over de optimale duur van de behandeling met antibiotica, wegens het ontbreken van vergelijkende studies

### 5. Is er een verschil in werkzaamheid tussen antibiotica?

- Er is geen uitspraak mogelijk over eventuele verschillen tussen antibiotica onderling bij acute bronchitis, wegens het ontbreken van dubbelblinde studies



## > Aanbevelingen

- Acute bronchitis is vaak een uitbreiding van een bovenste luchtweginfectie en als dusdanig in hoofdzaak door virussen veroorzaakt. Onderscheid dient gemaakt met een acute opstoot van astma.
- Gezien het een zelflimiterende aandoening zijn antibiotica initieel niet aangewezen. Men kan het natuurlijk beloop afwachten, en een symptomatische behandeling instellen.
- Een antibioticatherapie kan overwogen worden:
  - bij vermoeden van een pneumonie (persisterend klinisch beeld: algemeen ziek zijn en koorts, een toename van de hoeveelheid of van de purulentie van het sputum.
  - at-risk patiënten bv. ernstige cardiopathiën
- Empirisch gebruik van antibiotica dient gericht te zijn op de meest frequent voorkomende kiemen bij complicaties: Streptococcus pneumoniae en Haemophilus influenzae.

- **Eerste keuze:**

Amoxicilline: 500mg 3x per dag bij volwassenen  
50 mg/kg/d in 3 innamen bij het kind

Amoxicilline + clavulaanzuur: 500 mg 3x per dag bij volwassenen  
30-40 mg/kg/d in 3 innamen bij het kind

Cefuroxime axetil: 500 mg 2x per dag bij volwassenen  
30 mg/kg/d in 2 innamen bij het kind

Minimale behandelingsduur: 5 dagen (**evidentiegraad III**)

In geval van allergie aan penicillines: tetracycline (doxycycline; 100 mg 2x/dag), erythromycine of een neo-macrolide.

# HOOFDSTUK VI: Acute Exacerbatie van Chronische Bronchitis (COPD)

## > Klinisch Beeld

### A. Definitie COPD

COPD (chronic obstructive pulmonary disease) is een chronische progressieve aandoening van de onderste luchtwegen gekarakteriseerd door luchtstroombeperking (airflow limitation) die slechts gedeeltelijk reversibel is. De luchtstroombeperking is progressief en het gevolg van een abnormale inflammatoire respons van de longen op schadelijke partikels en/of aan gassen. (GOLD-global initiative for the management of chronic obstructive pulmonary disease-definitie van COPD)

COPD wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door roken, in mindere mate door inhalatie van toxische stoffen of gassen.

Patiënten vertonen chronische hoest, sputumproductie en kortademigheid. Men spreekt pas van COPD indien de klachten optreden gedurende minstens drie maanden per jaar en dat gedurende twee opeenvolgende jaren.

De diagnose van COPD is gebaseerd op spirometrie. Een piekstroommeter is niet geschikt voor de diagnostiek maar eerder voor het volgen van het beloop

De **ernst** van de COPD kan geëvalueerd worden in functie van de mate van obstructie van de luchtwegen zoals gedefinieerd door GOLD.

#### Klassen van GOLD:

##### **stadium 0: "at risk"**

chronische symptomen (hoesten en sputumproductie en dyspnoe) met normale spirometrie.

##### **stadium 1: licht**

(FEV1/FVC < 70 % en FEV1 > 80 % van de referentiewaarde)

##### **stadium 2: matige**

(FEV1/FVC < 70 % en FEV1 tussen 30 en 80 % van de referentiewaarde)  
met of zonder chronische symptomen

##### **stadium 3: ernstige**

(FEV1/FVC < 70 % en FEV1 < 30 % van de referentiewaarde) of FEV1 < 50% van de referentiewaarde geassocieerd aan een respiratoire insufficiëntie of een rechter hartsdecompensatie.

De hoogste incidentie wordt gezien bij oudere mannen, in lagere sociale klassen, de prevalentie stijgt met de leeftijd.

COPD kent een toenemende prevalentie, morbiditeit en mortaliteit.

Preventie houdt vooral in het systematisch ontraden van roken.

## B. Exacerbaties

Het ziektebeeld wordt gekenmerkt door herhaalde opstoten (episodes van exacerbatie), waarbij het herstel van de longfunctie over het algemeen onvolledig is. Dit resulteert in een blijvende (en bij herhaling progressieve) afname van de ESW.

Een exacerbatie wordt meestal geïnduceerd door een niet infectieuze oorzaak (bv. weersomstandigheden) of een virale infectie. Een bacteriële surinfectie speelt een amplificerende rol in het inflammatoir proces.

Klinisch worden exacerbaties gekenmerkt door een plotse verergering van één of meer symptomen: hoest, kortademigheid, een toename van de purulentie of van het volume van sputa. De **criteria van Anthonisen**<sup>1</sup> laten ons toe de ernst van een exacerbatie te definiëren op basis van **dyspneu, sputumvolume en sputumpurulentie**:

type 1: toename van de drie symptomen,

type 2: toename van twee van deze symptomen,

type 3: toename van slechts één van deze symptomen.

In de diagnostische fase, kan beeldvorming plaatsvinden om een pneumonie uit te sluiten. Microbiologie en bloedonderzoek worden (in de huisartspraktijk) niet gebruikt als diagnostisch criterium.

*Volgens een recente studie van Stockley<sup>2</sup> is het klinisch criterium van purulent sputum 94 % sensitief en 77 % specifiek voor de aanwezigheid van een significante bacteriële infectie.*

## C. Microbiologie

COPD patiënten zijn, buiten de episodes van exacerbatie, in 25 % van de gevallen sowieso al chronisch gekoloniseerd met bacteriën.

Tijdens exacerbaties worden in meer dan de helft van de patiënten positieve viruskweken gevonden. De bacteriën die tijdens exacerbaties worden teruggevonden zijn meestal diegenen waarmee de patiënt voordien al gekoloniseerd is. Onterecht en herhaald gebruik van antibiotica geeft aanleiding tot resistentie van deze koloniserende kiemen.

Meest frequent gaat het om *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* en *Moraxella catarrhalis*. Gram negatieve bacillen kunnen aangetoond worden bij ernstige COPD patiënten die reeds vele malen behandeld zijn geweest.

---

<sup>1</sup>Anthonisen et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Int Med 2000;106:196-204

<sup>2</sup>Stockley et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations. Chest 2000;117:1638-1645



## > Bevindingen

In de RCT's geselecteerd door de bibliografische groep werden enkel amoxicilline, doxycycline, oxytetracycline en cotrimoxazole bestudeerd.

### 1. Hebben antibiotica een effect op de klinische evolutie bij exacerbatie van COPD?

Voor de moleculen bestudeerd in de beschikbare studies werd geen effect gevonden van antibiotica op het klinisch verloop bij een exacerbatie van COPD.

De positieve resultaten genoteerd in enkele studies hebben te weinig bewijskracht of worden tegengesproken door andere studies. Verder is er een gebrek aan eenvormigheid in de uitkomstmaten.

-Er is geen uitspraak mogelijk over het effect van AB op de symptomen bij een exacerbatie wegens tegenstrijdige resultaten in de beschikbare studies.  
**(evidentiegraad II)**

-Amoxicilline en cotrimoxazole hebben geen effect op het verloop van de symptomen bij exacerbatie.**(evidentiegraad Ib)**

-Er is geen uitspraak mogelijk over het effect van AB op de aanwezigheid of purulentie van het sputum, omdat de gehanteerde symptoomscores in de verschillende studies niet vergelijkbaar zijn.**(evidentiegraad II)**

-Amoxicilline en cotrimoxazole hebben geen effect op de purulentie van het sputum.  
**(evidentiegraad Ib)**

-Oxytetracycline heeft geen effect op de ernst **(evidentiegraad Ib)** of op de duur van de exacerbatie

-Amoxicilline of cotrimoxazole hebben geen effect op therapiefalen **(evidentiegraad Ib)**

-Oxytetracycline heeft geen effect op de duur van het werkverzuim **(evidentiegraad Ib)**

-Er is geen uitspraak mogelijk over het effect van antibiotica op de evolutie van de piekstroom, wegens tegenstrijdige resultaten.**(evidentiegraad II)**

De enige beschikbare meta-analyse<sup>1</sup> maakt gebruik van een globale 'effect-size', wat verdere interpretatie bemoeilijkt.

Anthonissen<sup>2</sup> vindt een significant positief effect voor antibiotica ten opzichte van placebo ten aanzien de mate van herstel (gedefinieerd als herstel binnen de 21 dagen) en ten aanzien van verslechtering (gedefinieerd als toename van de symptomen binnen de 72 uur met noodzaak voor bijkomende therapie) en een significant snellere verbetering van de piekstroom, maar enkel voor de subgroep met ernstige en recidiverende exacerbaties.

Concreet betekent dit dat enkel patiënten met twee of drie van de Anthonissen-criteria significant verbeteren onder antibiotica.

Enkel in de groep met ernstige exacerbaties vindt men een significant verschil in gemiddelde ernstscore voor oxytetracycline ten opzichte van placebo<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Saint et al. Antibiotics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A meta-analysis. JAMA 1995 ;273 :957-60

<sup>2</sup> Anthonissen et al. Antibiotic therapy in exzcerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Int Med 1987 ;106 :196-204

<sup>3</sup> Berry et al. Exacerbations of chronic bronchitis treatment with oxytetracycline. Lancet 1960 ;1 :137-139



## **2. Hebben antibiotica een effect op het voorkomen van verwickelingen?**

Er is geen uitspraak mogelijk, omdat er geen dubbel-blinde studies voorhanden zijn.

## **3. Hebben antibiotica een effect op het voorkomen van herval?**

Er is geen uitspraak mogelijk, omdat de enige studie die dit bestudeerde, methodologische fouten vertoont.

## **4. Wat is de optimale duur van de behandeling?**

## **5. Zijn er verschillen tussen de AB onderling?**

Deze vragen werden niet onderzocht, omdat er geen duidelijk effect aantoonbaar is van antibiotica bij exacerbaties van COPD.

## > Aanbevelingen

- ▶ Het is moeilijk, zometert onmogelijk om klinisch het onderscheid te maken tussen een niet-infectieuze, een virale en een bacteriële oorzaak van een acute exacerbatie van COPD.
- ▶ De kans dat antibiotica een gunstig effect hebben op de exacerbatie is groter wanneer 2 of 3 van de volgende 3 symptomen simultaan aanwezig zijn: (Criteria van Anthonissen)
  - (toename van) dyspneu;
  - (toename van) sputumvolume;
  - (toename van) sputumpurulentie.

Patiënten met matige of ernstige onderliggende COPD (GOLD-klassen 2 en 3) vertonen een groter risico op acute respiratoire insufficiëntie bij een acute exacerbatie, omwille van de beperkte functionele reserve.

- ▶ De behandeling van een acute exacerbatie van COPD bestaat in eerste instantie uit
  - bronchodilatoren
  - systemische glucocorticosteroiden
  - zuurstof.
- ▶ Een antibioticatherapie wordt aangeraden:
  - 1° bij patiënten met een matige of ernstige COPD (GOLD-klassen 2 en 3) die een matig tot ernstige exacerbatie doormaken (aanwezigheid van 2 of 3 "Anthonissen" criteria)
  - 2° bij acute exacerbaties die leiden tot ernstige respiratoire distress, ongeacht de ernst van de onderliggende COPD.
    - Ernstige respiratoire distress uit zich klinisch door aanwezigheid van tachypneu, gasping, tachycardie, verwardheid, agitatie, verstoord bewustzijn, flapping tremor, cyanose.*

Empirisch gestarte antibiotica dienen gericht te zijn tegen *Hemophilus influenzae* (incl. de  $\beta$ -lactamase producerende stammen), *Streptococcus pneumoniae* en *Moxarella catharalis*. **(evidentiegraad III)**

- ▶ **Eerste keuze:** - cefalosporine van de 2de generatie, bv. cefuroxime (2 x 500 mg/dag) of  
- amoxicilline-clavulaanzuur (3 x 500 mg/dag)
- ▶ **Alternatieve keuze bij b-lactaamallergie:** -trimethoprim-sulfamethoxazole  
-neomacrolide  
-tetracyclines (doxycycline)

Duur: 5 à 10 dagen. **(evidentiegraad III)**

Bij opeenvolgende exacerbaties, wordt telkens een AB van een andere klasse toegediend. **(evidentiegraad III)**



# HOOFDSTUK VII: Pneumonie

## > Klinisch Beeld

### Community-Acquired Pneumonie (CAP)

CAP is een ernstige, potentieel fatale infectieziekte.

De diagnose berust op het klinisch beeld en wordt bevestigd door de aanwezigheid van een verdichtingsbeeld op de thoraxradiografie.

Het klinisch beeld van een CAP kan een “typische” of “atypische” wending aannemen:

Het klinisch beeld van een **“TYPISCHE” LOBAIRE PNEUMONIE** omvat: plots optreden van hoge koorts, rillingen, pijn van het pleurale type, dyspneu, hoest (aanvankelijk droog, later productief met purulent, soms bloederig sputum). Het lichamelijk onderzoek toont een haard van fijne, inspiratoire krakende reutels (crepitaties) en tekens van longverdichting (matheid, verhoogde stemfremitus en tubair ademgeruis). De diagnose is soms moeilijk te stellen in het begin van de ziekte, omwille van de schaarsheid van klinische tekens of omwille van atypische tekens.

De thoraxradiografie toont een zone van acinaire verdichting met lucht-bronchogram.

N.B. : bij hoogbejaarden kan het klinisch beeld van een “typische” lobaire pneumonie veel minder uitgesproken zijn en vooral gekenmerkt zijn door bewustzijnsveranderingen (lethargie, acute dementie, verwardheid).

De frequentste verwekkers van een “typische” lobaire pneumonie zijn:

***Streptococcus pneumoniae***, (pneumokok), de frequentste en dit ongeacht de leeftijd

*Haemophilus influenzae*,

*Stafylococcus aureus*,

Gram-negatieve bacillen: *Proteus sp*, *Klebsiella sp*, *Escherichia coli*

Anaeroben (zeldzaam, komt voor bij massale slikpneumonie )

*Legionella* species veroorzaken meestal een ernstig verlopende lobaire pneumonie met een vaak atypische symptomatologie.

Bij jonge patiënten (< 60 j., meestal jonger) kan een **“ATYPISCHE PNEUMONIE”** voorkomen met een “atypisch” klinisch beeld: “griepale” prodromen (spier-, gewrichts- en hoofdpijn), meer sluimerend begin, droge hoest, minder hoge koorts, vaak weinig opvallend lichamelijk onderzoek. Op thoraxradiografie ziet men een gemengd interstitieel-acinair patroon van verdichting, minder goed omljnd, eerder vlokkelig.

Antibioticatherapie met  $\beta$ -lactams geeft geen verbetering.

Bij een "atypische" pneumonie gaat het meestal om  
*Mycoplasma pneumoniae*,  
*Chlamydia pneumoniae*,  
virussen,  
(*Chlamydia psittaci*  
*Coxiella burnetii*: zeldzaam!)

Serologische bevestiging (voor *Chlamydia*, *Mycoplasma* en *Coxiella*) vereist naast afname van een bloedstaal in de acute fase ook een afname van een bloedstaal in de convalescentiefase, 3 tot 4 weken later. De serologische diagnose kan enkel a posteriori gesteld worden door aantonen van een viervoudige titerstijging tussen de acute en de convalescentiefase.

## Pneumonie bij kinderen

Pneumonieën bij kinderen dienen steeds beschouwd te worden als potentieel ernstige infecties. Vooral bij pasgeborenen, zuigelingen en jonge kinderen kunnen pneumonieën aanleiding geven tot ernstige symptomatologie met de mogelijkheid tot het optreden van levensbedreigende complicaties zoals empyeem en sepsis.

Men schat<sup>1</sup> dat ongeveer 10% tot 30% van alle pneumonieën veroorzaakt worden door bacteriën, al dan niet na een voorafgaandelijke virale infectie.

Vaak moet op basis van klinische en epidemiologische gegevens een waarschijnlijkheidsdiagnose worden gemaakt van de verantwoordelijke verwekkers, om vervolgens een veelal empirische behandeling te kiezen. Kennis van de meest frequente verwekkers volgens de leeftijd van het kind is onontbeerlijk om de antibiotherapie min of meer gericht en veilig te kunnen starten.

De meest frequente verwekkers van pneumonieën bij kinderen zijn:

Virale pneumonieën:

- Respiratoir syncytiaal virus (RSV)
- Adenovirus
- Influenza- en para-influenzavirus

Bacteriële pneumonieën: (10 tot 30%)

- Streptococcus pneumoniae* (pneumokok)
- Streptococcus agalactiae*
- Staphylococcus aureus*
- Haemophilus influenzae*
- Mycobacterium tuberculosis*

Atypische pneumonieën

- Mycoplasma pneumoniae*
  - Chlamydia trachomatis* (pneumoniae) (neonat!)
  - Ureaplasma urealyticum* (neonat)
-

<sup>1</sup> Pediatrics, auteurs Bernstein, Shelov Editions Williams and Wilkins

Tabel. Bacteriën als oorzaak van pneumonie per leeftijdsgroep:

Pasgeborene	1 tot 6 maand oud	6 maand tot 5 jaar oud	Ouder dan 5 jaar
<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>E.coli</i> ( <i>Staphylococcus aureus</i> ) ( <i>Listeria monocytogenes</i> )	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Bordetella pertussis</i>	<i>viraal</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> ( <i>Haemo influenzae</i> ) <i>viraal</i>

Behalve bij de pasgeborene, is **Streptococcus pneumoniae** de meest frequente oorzaak van bacteriële pneumonie bij kinderen. Op de tweede plaats staat *Haemophilus influenzae*.

Tabel . Onderscheid tussen de drie groepen van pneumonieën bij het kind :

	<b>Bacterieel</b>	<b>Atypisch</b>	<b>Viraal</b>
<b>Algemeen beeld</b>	ernstig ziek	weinig ziek Hoest kan weken of maanden duren	weinig ziek, spierpijn wheezing
<b>Koorts(C°)</b>	>38-39	>39	>39
<b>Verloop</b>	snel	sluimerend	sluimerend
<b>Sputum</b>	purulent	soms productief	weinig
<b>Thoraxpijn</b>	+	+	
<b>CRP</b>	+	soms +	soms +
<b>Leukocytose (/mm<sup>3</sup>)</b>	>15000	<15000	<15000
<b>RX-thorax</b>	infiltraat	verspreide haarden	interstitieel

Vaak is het onmogelijk om op basis van symptomatologie, röntgegegevens en laboratoriumresultaten bacteriële pneumonieën te onderscheiden van virale of atypische pneumonieën. Een aantal gegevens doen in een bepaalde richting denken maar overlapping van de resultaten komt frequent voor.

Het **klinisch beeld** varieert met de leeftijdsgroep:

Pneumonie bij de **zuigeling** start veelal met een plotse koorts (39 tot 40 °C) (convulsies). Het kind is angstig, onrustig, vertoont neusvleugelademen en snelle ademhaling (>40/min) die ook oppervlakkig, luid en kreunend is. Het buikje is opgezwollen en pijnlijk. Er is een lichte peri-bucale cyanose en een tachycardie > 160/min. Hoest is meestal afwezig.

Bij een **pasgeborene**, kunnen bij een pneumonie de algemene symptomen afwezig zijn (afwezigheid van koorts), maar enkel ademhalingsmoeilijkheden: dyspnoe en polypnoe.

**Kinderen ouder dan een jaar** vertonen een klinisch beeld dat gelijkaardig is aan dat van de volwassene. De initiële fase van hoofdpijn, malaise en koorts wordt gevolgd (soms in enkele uren) door een hevige koortsopstoot, slaperigheid gevolgd door onrust en een droge hoest. Soms is er een peri-bucale cyanose en een thorakale pijn. Bij auscultatie kan men een vermindering van het vesiculair ademgeruis waarnemen en enkele fijne en discrete ronchi. Bij percussie is de matiteit eerder discreet. De thoracale pijn is dikwijls gelokaliseerd ter hoogte van het abdomen, wat verkeerdelijk tot een diagnose van acuut abdomen kan leiden.

De longauscultatie bij een pneumonie kan volledig negatief zijn, zelfs in geval van een uitgebreide infiltratie (bv bij een zuigeling)

Over het algemeen zal de longauscultatie discreter zijn dan in geval van een bronchitis of een astmaopstoot.

De voornaamste afwijkingen zijn: een verminderd vesiculair ademgeruis (V.A. asymmetrisch), bronchiaal ademen en crepitaties. Bij percussie noteert men soms een matiteit (bij een uitgebreid infiltraat en ook bij een pleuritis).

## > Bevindingen

### Effect van antibiotica bij CAP

#### Systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur

1. Hebben antibiotica een effect op de klinische evolutie van CAP?
2. Hebben antibiotica een effect op het voorkomen van complicaties van CAP?
3. Hebben antibiotica een effect op het voorkomen van herhal van CAP?

Op deze 3 vragen is geen duidelijk antwoord mogelijk wegens het ontbreken van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde klinische trials.

Dit betekent niet dat er geen bewijs is voor de efficaciteit van antibiotica bij CAP. Placebo-gecontroleerde vergelijkende studies worden om evidente ethische redenen niet overwogen bij de behandeling van een ernstige en potentieel fatale infectieziekte, zoals CAP.

Het bewijs van de efficaciteit van antibiotica bij CAP wordt gevonden in de sterk verbeterde prognose (zowel qua morbiditeit als mortaliteit) van CAP sinds de introductie van antibiotica in het medisch arsenaal.

Recent onderzoek toont bovendien aan dat de prognose van een CAP beter is wanneer antibiotica vroegtijdig (< 8 uur na de diagnosestelling) opgestart worden.<sup>1</sup>

#### 4. Zijn er verschillen tussen antibiotica bij de behandeling van CAP?

Vergelijkende studies tonen geen verschillen tussen antibiotica van dezelfde klasse of van verschillende klassen, op voorwaarde dat het gebruikte antibioticum een gepast spectrum (gericht tegen de frequentste respiratoire pathogenen) en een gepaste farmacokinetiek vertoont

#### 5. Wat is de optimale behandelingsduur met antibiotica bij CAP ?

Er bestaat geen dubbelblind RCT die de behandelingsduur vergelijkt en, naargelang de studies, worden behandelingen van 8 tot 14 dagen voorgesteld **(evidentiegraad III)**

---

<sup>1</sup>(Meehan et al. JAMA 1997 ; 278 : 2080-4).

## > Aanbevelingen

### Antibiotica vormen de hoeksteen van de behandeling van een CAP

## Empirische antibioticatherapie bij volwassen-immuuncompetente patiënten met CAP

\*Deze aanbevelingen rusten op nationale en internationale richtlijnen en op expertadvies (evidentiegraad III)

De diagnose van een CAP wordt op klinische basis gesteld maar dient ondersteund/bevestigd te worden door een thoraxradiografie.

De empirische antibioticakeuze wordt geleid door :

- de **leeftijd** van de patiënt (< of > 60 j)
- de aan- of afwezigheid van onderliggende ziekten ("**co-morbiditeit**") [zie bijlage 1]
- de **ernst van de CAP** [zie bijlage 2]

Jonge patiënt (< 60 j, meestal < 40 j) met "atypische" CAP (klinisch/radiologisch), minder ernstig ziektebeeld <u>en</u> zonder co-morbiditeit	<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
<b>Neomacrolide of tetracycline per os</b>	

Jonge patiënt (< 60 j) met "typische" lobaire CAP, minder ernstig ziektebeeld <u>en</u> zonder co-morbiditeit	<i>S. pneumoniae</i> (pneumokok) Als frequentste verwekker
<b>Amoxicilline</b> (3 x 500 tot 1000 mg/dag) per os gezien de stijgende resistentie van Strepto Pneumoniae aan $\beta$ -lactamines (zie aanhangsel 1 einde van de brochure) is de 3x 1000 mg aan te raden <b>Alternatief cefalosporine van de tweede generatie</b> (bv. Cefuroxime-axetil: (2) x 3* x 500 mg /d (*gezien de resistentie van <i>Pneumokok</i> )	

Patiënt > 60 j <u>En/of</u> co-morbiditeit, minder ernstig ziektebeeld	<i>S. pneumoniae,</i> <i>Haemophilus</i> <i>influenzae,</i> <i>Aërobe Gr- bacillen,</i> <i>Staphylococcus</i> <i>aureus,</i> <i>voornamelijk</i>
<b>cefalosporine van de tweede generatie</b> cefuroxime-axetil (2 )tot 3x 500 mg/d <b>amoxicilline-clavulaanzuur</b> (3 x 500/125 mg/dag per os)+ 3x500mg amoxicilline, te overwegen, gezien de resistentie van de pneumokok (of 3x 750/125 mg tegenwoordig verkrijgbaar)	

Patiënt met meer ernstige CAP (zie bijlage 2)	
Opname in het ziekenhuis voor intraveneuze antibioticatherapie	

## Bijlage 1: co-morbiditeit

COPD	bronchiëctasieën, mucoviscidose
diabetes mellitus	chronische nierinsufficiëntie
congestief hartfalen	Chronische leverziekte
chronisch ethylisme	denutritie
Hospitalisatie < 1 jaar geleden	verstoorde mentale status
Cerebrovasculaire aandoening	status postsplenectomie
Neoplasie	leeftijd > 65 jaar



## Bijlage 2: factoren wijzend op ernstige CAP en/of slechte prognose: indicatie tot hospitalisatie

- Tachypnoe (fb > 30/min)
- Hypotensie (diastolisch < 60 mmHg of systolisch < 90 mmHg)
- Belangrijke hyperthermie (> 40° C) of hypothermie (< 35° C)
- Verwardheid
- Cyanose/hypoxemie (PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg)
- Uremie/oligurie
- Leukopenie (< 4000 WBC/mm<sup>3</sup>) of leukocytose > 20000 WBC/mm<sup>3</sup>
- Anemie (Hct < 30 %)
- Multilobaire indichting of snelle radiologische evolutie
- Extrapulmonale infectie-focus (septische artritis, meningitis)
- Klinisch septisch syndroom of septicemie
- Verstoorde levertests
- Aanwezigheid van > 2 risicofactoren (alcoholisme, diabetes, COPD, ouderdom)
- *Sociaal isolement, onmogelijkheid tot thuisverzorging, slechte therapietrouw*
- *Verergering van de klinische toestand tijdens de eerste 48 uur van de thuisbehandeling*

De aanbevolen duur van de antibioticatherapie bedraagt 8 tot 14 dagen (en minstens 4 dagen na bereiken van apyrexie). (evidentiegraad III)

Buiten een echte IgE-gemedieerde  $\beta$ -lactamallergie is er geen plaats voor **levofloxacin** en zeker niet voor de andere quinolone huidig verkrijgbaar in België die geen goede werkzaamheid vertonen tegen de pneumokok (**evidentiegraad III**)

Het kan nuttig zijn het sputum te onderzoeken, maar de jury heeft geen consensus kunnen vinden aangaande deze houding.

## Antibiotherapie voor een Community Acquired Pneumonie (CAP) bij het immunocompetent kind

Bij vermoeden van een bacteriële pneumonie dient men empirisch te starten met antibiotica.

**Neonati:**

steeds hospitalisatie en intraveneus behandelen

**zuigelingen van 1 tot 6 maand:**

steeds hospitalisatie en intraveneus behandelen

**kinderen van 6 maand tot 5 jaar:**

-bij ziek en jong kind: liefst hospitalisatie en IV behandelen

-kind > 2 tot 3 jaar en weinig ziek: kan ambulant behandeld worden indien een reevaluatie kan gebeuren na 48-72 uren

**“typische” CAP:**

**amoxicilline 80 mg/kg/d in 3 dosissen** gezien het risico op penicilline resistente pneumokok  
**amoxicilline-clavulanaat 30 mg/kg/d in 3 dosissen**

**“atypische” CAP:**

**macroliden:** er is geen verschil tussen erythromycine en clarithromycine, deze laatste vertoont minder nevenwerkingen. **(evidentiegraad I)**

**kinderen van 5 tot 15 jaar:**

**“typische” CAP:**

**amoxicilline 80 mg/kg/d in 3 dosissen** gezien het risico op penicilline resistente pneumokok  
**amoxicilline-clavulanaat 30 mg/kg/d in 3 dosissen**

**“atypische” CAP:**

**macroliden:** cfr supra

Bij ernstig ziek kind (“toxisch kind”) wordt aanbevolen intraveneus te behandelen.

## Aanhangsel I:

# EPIDEMIOLOGIE VAN DE MEEST VOORKOMENDE KIEMEN IN BELGIE

### Streptococcus pneumoniae

De eerste stammen, resistent aan penicilline, verschenen in Zuid-Afrika in de jaren '60. De weerstand is of chromosomaal, met als gevolg een verminderde affiniteit voor de betrokken kiem, of gebaseerd op het fenomeen van efflux.

De resistentie kan zich uitbreiden tot de andere  $\beta$ -lactamines (cefalosporines). Bovendien zijn penicilline-resistente stammen van *S. pneumoniae* ook meer resistent aan heel verschillende families van AB als tetracyclines, macrolides en cotrimoxazole.

	1991	1997	1999
Resistentie aan penicilline	3,2%	10%	16,5%
Resistentie aan tetracyclines	14,4%	23,2%	29,4%
Resistentie aan macroliden	15,7%	28,6%	34,8%

Binnen de 16,5 % penicilline-resistente stammen, onderscheidt men 10,4% stammen met een intermediaire gevoeligheid (CMI hoger dan 0,06 mg/l maar kleiner of gelijk aan 1 mg/l) en 6,1 % resistente stammen (CMI hoger dan 1 mg/l) .

Ook voor quinolones werd in 1997 reeds resistentie genoteerd !

(referentie laboratorium voor de pneumokok, KUL Leuven, Pr. J. Verhaegen)

### Haemophilus influenzae

De eerste stammen *H. influenzae* resistent aan ampicilline werden begin de jaren '60 genoteerd. De resistentie verloopt via de secretie van  $\beta$ -lactamases.

In 1999 schat men de resistentie-prevalentie voor ampicilline op 16 %.<sup>1</sup>

### Moraxella catarrhalis

In het begin van de jaren '70 zijn de eerste stammen *M. catarrhalis* opgedoken, resistent aan ampicilline. Mechanisme :  $\beta$ -lactamase secretie.

In 1999 schat men de resistentie-prevalentie voor ampicilline op 75 %.

### Streptococcus pyogenes (*b-hemolytische streptokok van de groep A*) **SBHGA**

Deze streptokokken zijn nog altijd goed gevoelig aan penicillines.

Daarentegen is de gevoeligheid voor macroliden de laatste jaren merkbaar gedaald.

In 1991 rapporteren sommige landen zoals Spanje resistentie-prevalenties tot 35%.

In België gaan de resistentie-percentages in stijgende lijn: 5,8 % in 1993-94, 8,7 % in 1997, en volgens een recente studie, meer dan 20% in sommige streken in 1999 (met grote inter-regionale schommelingen<sup>12</sup>).

**De associatie tussen het opkomen van deze resistentie en het stijgend verbruik van macroliden werd duidelijk in het licht gesteld.**

<sup>1</sup>Prof. Demol ; CHU Liège  
<sup>2</sup>Prof H. Goosens, UIA Antwerpen