



RIZIV

Consensusvergadering - 2 juni 2016

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



SAMENVATTING VAN HET  
LITERATUURONDERZOEK



**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-  
EN INVALIDITEITSVERZEKERING  
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**  
Comité voor de evaluatie van de  
medische praktijk inzake geneesmiddelen

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE  
MALADIE-INVALIDITÉ  
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**  
Comité d'évaluation des pratiques  
médicales en matière de médicaments

## HET RATIONEEL GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ HET KIND IN DE AMBULANTE ZORG

Systematisch onderzoek naar  
de gegevens in de  
wetenschappelijke literatuur:  
syntheserapport

**Consensusvergadering**  
2 juni 2016  
Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek)  
Brussel

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door vzw Farmaka en werd opgevolgd door een leescomité.

### **Onderzoekers**

Béregère Couneson, *PharmD, vzw Farmaka asbl*

Griet Goesaert MD, *vzw Farmaka asbl*

Natasja Mortier MD, *vzw Farmaka asbl*

### **Leescomité**

Prof. Dr. Corinne Bouüaert MD (*Université de Liège*)

Prof. Dr. An De Sutter MD (*Universiteit Gent*)

Dr. Germaine Hanquet MD (*KCE*)

Dr. Mark Wojciechowksi MD (*UZA*)

### **Secretariaat en informatica**

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

### **Vertaling**

vzw Farmaka asbl

# 1 Inhoudstafel

<b>1</b>	<b>INHOUDSTAFEL</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>AFKORTINGEN</b> .....	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>METHODOLOGIE</b> .....	<b>10</b>
3.1	INLEIDING EN VRAAGSTELLING .....	10
3.1.1	<i>Juryvragen</i> .....	10
3.1.2	<i>Opdracht van de literatuurgroep</i> .....	10
3.1.2.1	Populaties .....	12
3.1.2.2	Interventies .....	13
3.1.2.3	Vergelijkingen .....	14
3.1.2.4	Eindpunten .....	16
3.1.2.5	Studiecriteria .....	17
3.1.2.6	Richtlijnen .....	17
3.2	ZOEKSTRATEGIE .....	20
3.2.1	<i>Principes van de systematische zoekstrategie</i> .....	20
3.2.2	<i>Details zoekstrategie</i> .....	21
3.3	SELECTIEPROCEDURE .....	23
3.4	BEOORDELING VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE EVIDENTIE .....	24
3.5	SAMENVATTING VAN DE STUDIERESULTATEN .....	28
<b>4</b>	<b>KRITISCHE REFLECTIES VAN HET LEESCOMITÉ EN DE LITERATUURGROEP</b> .....	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>ACUTE KEELPIJN (FARYNGITIS/TONSILLITIS)</b> .....	<b>33</b>
5.1	SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJNEN .....	33
5.1.1	<i>Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen</i> .....	33
5.1.2	<i>Definitie</i> .....	38
5.1.3	<i>Indicaties voor een behandeling met antibiotica</i> .....	38
5.1.4	<i>Keuze van antibioticum, dosis en duur</i> .....	38
5.1.5	<i>Profylaxis met AB voor recurrenente keelpijn</i> .....	38
5.1.6	<i>Niet-antibiotische behandeling</i> .....	38
5.1.7	<i>Doorverwijzing</i> .....	39
5.2	SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE .....	40
5.2.1	<i>Antibiotica versus placebo of geen behandeling</i> .....	40
5.2.2	<i>Antibioticum A versus antibioticum B voor groep A streptokokkenfaryngitis</i> .....	46
5.2.2.1	Cefalosporine versus penicilline bij bevestigde GABHS-infectie .....	46
5.2.2.2	Azithromycine versus penicilline bij bevestigde GABHS-infectie .....	48
5.2.3	<i>Antibioticum A korte duur versus antibioticum B langere duur</i> .....	50
5.2.3.1	Azithromycine 10 mg/kg (3 d) vs penicilline (10 d) .....	50
5.2.3.2	Azithromycine 20 mg/kg (3d) vs penicilline (10 d) .....	52
5.2.3.3	Clarithromycine (verschillende doses) korte duur (5d) vs penicilline standaardduur (10 d) .....	54
5.2.3.4	Cefuroxim 20 - 40 mg/kg/d korte duur (4 - 5 d) vs penicilline standaardduur(10 d) .....	55
5.2.3.5	Erythromycine 40 mg/kg (5 d) vs penicilline V standaardduur(10 d) .....	57
5.2.3.6	Amoxicilline 50 mg/kg/d korte duur (6 d) vs penicilline standaardduur (10 d) .....	59
5.2.3.7	Amoxicilline/clavulaanzuur korte duur (5 d) vs penicilline standaardduur (10 d) .....	61
5.2.3.8	Kortdurende behandeling met nieuwere generatie-AB versus penicilline 10 dagen .....	63
5.2.3.9	Amoxicilline/clavulaanzuur 3 dagen versus amoxicilline 10 dagen bij kinderen met bevestigde GABHS-faryngolaryngitis of tonsillitis .....	64
5.2.4	<i>Antibioticum A korte duur versus antibioticum A langere duur</i> .....	66

5.2.4.1	Kortdurende (5-7 d) versus langer durende (10 d) behandeling met hetzelfde antibioticum voor GABHS-tonsillofaryngitis .....	66
5.2.5	<i>Uitgesteld versus onmiddellijk AB voor acute keelpijn</i> .....	68
5.2.6	<i>Preventie van recurrenente keelpijn</i> .....	70
<b>6</b>	<b>ACUTE OTITIS MEDIA</b> .....	<b>71</b>
6.1	SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJNEN .....	71
6.1.1	<i>Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen</i> .....	71
6.1.2	<i>Definitie</i> .....	75
6.1.3	<i>Indicaties voor een behandeling met antibiotica</i> .....	75
6.1.4	<i>Keuze van antibioticum, dosis en duur</i> .....	75
6.1.5	<i>Niet-antibiotische behandeling</i> .....	75
6.1.6	<i>Doorverwijzing</i> .....	76
6.2	SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE .....	77
6.2.1	<i>Antibiotica versus placebo</i> .....	77
6.2.2	<i>Antibioticum A versus antibioticum B</i> .....	79
6.2.2.1	Ampicilline of amoxicilline (7-10d) vs ceftriaxon (eenmalige dosis) voor acute otitis media .....	79
6.2.2.2	Amoxicilline - clavulaanzuur (10d) vs ceftriaxon (eenmalig dosis) voor acute otitis media .....	80
6.2.2.3	Amoxicilline - clavulaanzuur (10d) vs azithromycine (3-5d) voor acute otitis media .....	82
6.2.3	<i>Duur van de behandeling met een antibioticum</i> .....	84
6.2.3.1	Kortdurende behandeling > 48 uur (en <7 dagen) versus langere duur (> 7 dagen) met hetzelfde of een ander antibioticum .....	84
6.2.3.2	Kortdurende behandeling > 48 uur (en <7 dagen) versus langere duur (> 7 dagen) met hetzelfde antibioticum .....	86
6.2.4	<i>Dosis A versus dosis B</i> .....	88
6.2.4.1	Een of twee dagelijkse dosissen vs drie dagelijkse dosissen amoxicilline met of zonder clavulaanzuur .....	88
6.2.4.2	Een of twee dagelijkse dosissen versus drie dagelijkse dosissen amoxicilline alleen .....	90
6.2.4.3	Een of twee dagelijkse dosissen vs drie dagelijkse dosissen amoxicilline +clavulaanzuur .....	92
6.2.5	<i>Onmiddellijk AB versus afwachtend beleid</i> .....	94
6.2.6	<i>Acute behandeling van recurrenente of persisterende otitis media</i> .....	96
6.2.6.1	Amoxicilline – clavulanaanzuur (10d) vs levofloxacin 10 d voor de behandeling van recurrenente or persisterende otitis media .....	96
6.2.6.2	Amoxicilline – clavulanaanzuur (10d) vs azithromycine (3d) voor de behandeling van recurrenente or persisterende otitis media .....	98
6.2.7	<i>Profylactische AB ter preventie van recurrenente AOM</i> .....	100
<b>7</b>	<b>ACUTE RHINOSINUSITIS</b> .....	<b>101</b>
7.1	SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJNEN .....	101
7.1.1	<i>Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen</i> .....	101
7.1.2	<i>Definitie</i> .....	105
7.1.3	<i>Indicaties voor een behandeling met antibiotica</i> .....	105
7.1.4	<i>Keuze van antibioticum, dosis en duur</i> .....	105
7.1.5	<i>Niet-antibiotische behandeling</i> .....	105
7.1.6	<i>Doorverwijzing</i> .....	106
7.2	SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE .....	107
7.2.1	<i>Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor acute rhinosinusitis</i> .....	107
7.2.2	<i>Antibiotica en neusspoeling versus neusspoeling voor acute rhinosinusitis</i> .....	108
7.2.3	<i>Antibioticum A versus antibioticum B voor acute rhinosinusitis</i> .....	109
7.2.4	<i>Verschillende duur van hetzelfde AB voor acute rhinosinusitis</i> .....	110
7.2.4.1	Azithromycine 10 mg/kg per dag gedurende 3 days versus azithromycine 10 mg/kg op dag 1, dan 5 mg/kg op dag 2-5 .....	110

<b>8</b>	<b>ACUTE LARYNGITIS .....</b>	<b>111</b>
8.1	CONCLUSIES UIT DE EVIDENTIE.....	111
8.1.1	<i>Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor valse kroep bij kinderen .....</i>	<i>111</i>
<b>9</b>	<b>ACUTE TRACHEÏTIS.....</b>	<b>112</b>
<b>10</b>	<b>ACUTE BRONCHITIS.....</b>	<b>113</b>
10.1	SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJNEN.....	113
10.1.1	<i>Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen .....</i>	<i>113</i>
10.1.2	<i>Definitie.....</i>	<i>116</i>
10.1.3	<i>Indicaties voor een behandeling met antibiotica .....</i>	<i>116</i>
10.1.4	<i>Keuze van antibioticum, dosis en duur.....</i>	<i>116</i>
10.1.5	<i>Niet-antibiotische behandeling .....</i>	<i>116</i>
10.1.6	<i>Doorverwijzing .....</i>	<i>116</i>
10.2	SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE .....	117
10.2.1	<i>Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor acute bronchitis/ hoest .....</i>	<i>117</i>
10.2.2	<i>Antibioticum A versus antibioticum B voor acute bronchitis .....</i>	<i>119</i>
10.2.3	<i>Uitgesteld AB versus onmiddellijk AB of geen AB voor acute bronchitis.....</i>	<i>120</i>
<b>11</b>	<b>BRONCHIOLITIS.....</b>	<b>121</b>
11.1	SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJNEN.....	121
11.1.1	<i>Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen .....</i>	<i>121</i>
11.1.2	<i>Definitie.....</i>	<i>123</i>
11.1.3	<i>Indicaties voor een behandeling met antibiotica .....</i>	<i>123</i>
11.1.4	<i>Keuze van antibioticum, dosis en duur.....</i>	<i>123</i>
11.1.5	<i>Niet-antibiotische behandeling .....</i>	<i>123</i>
11.1.6	<i>Doorverwijzing .....</i>	<i>123</i>
11.2	SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE .....	124
11.2.1	<i>Antibiotica versus placebo or of geen behandeling voor bronchiolitis bij kinderen jonger dan 2 jaar</i>	<i>124</i>
11.2.2	<i>Azithromycine versus placebo of geen behandeling voor bronchiolitis bij kinderen jonger dan 2 jaar</i>	<i>127</i>
11.2.3	<i>Erythromycine versus placebo of geen behandeling voor bronchiolitis bij kinderen jonger dan 2 jaar</i>	<i>128</i>
<b>12</b>	<b>COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA .....</b>	<b>129</b>
12.1	SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJNEN.....	129
12.1.1	<i>Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen .....</i>	<i>129</i>
12.1.2	<i>Definitie.....</i>	<i>132</i>
12.1.3	<i>Indicaties voor een behandeling met antibiotica .....</i>	<i>132</i>
12.1.4	<i>Keuze van antibioticum, dosis en duur.....</i>	<i>132</i>
12.1.5	<i>Niet-antibiotische behandeling .....</i>	<i>132</i>
12.1.6	<i>Doorverwijzing .....</i>	<i>132</i>
12.2	SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE .....	134
12.2.1	<i>Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor CAP bij kinderen .....</i>	<i>134</i>
12.2.1.1	<i>AB vs placebo of geen behandeling voor pneumonia met wheeze bij kinderen .....</i>	<i>134</i>
12.2.1.2	<i>AB vs placebo of geen behandeling voor Mycoplasma pneumoniae-infectie .....</i>	<i>135</i>
12.2.2	<i>Antibioticum A versus antibioticum B voor CAP bij kinderen .....</i>	<i>136</i>
12.2.2.1	<i>Azithromycine vs erythromycine .....</i>	<i>136</i>
12.2.2.2	<i>Clarithromycine vs erythromycine .....</i>	<i>138</i>
12.2.2.3	<i>Azithromycine vs amoxicilline+clavulaanzuur .....</i>	<i>140</i>

12.2.2.4	Azithromycine vs amoxicilline .....	141
12.2.2.5	Amoxicilline+clavulaanzuur vs amoxicilline .....	142
12.2.2.6	Co-trimoxazol vs amoxicilline .....	144
12.2.3	<i>Antibioticum A versus antibioticum B voor Mycoplasma pneumonia</i> .....	146
12.2.4	<i>Kortere vs langere duur van hetzelfde antibioticum voor CAP bij kinderen</i> .....	147
12.2.4.1	3 dagen vs 5 dagen amoxicilline .....	147
12.2.4.2	5 dagen amoxicilline vs 10 dagen amoxicilline .....	148
12.2.4.3	3 dagen vs 5 dagen co-trimoxazol .....	149
12.2.5	<i>Verschillende doseringsschema's van hetzelfde antibioticum voor CAP</i> .....	150
12.2.5.1	Dubbele dosis co-trimoxazol vs standaarddosis .....	150
12.2.5.2	2x/dag vs 3x/dag amoxicilline .....	151
12.2.5.3	2x/dag vs 3x/dag amoxicilline-clavulaanzuur .....	153
12.2.6	<i>Verschillende toedieningswijzen van antibiotica voor CAP bij kinderen</i> .....	154
12.2.6.1	Orale versus parenterale AB for ernstige and niet-ernstige pneumonie .....	154
<b>13</b>	<b>URINEWEGINFECTIES .....</b>	<b>157</b>
13.1	SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJNEN .....	157
13.1.1	<i>Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen</i> .....	157
13.1.2	<i>Definitie</i> .....	160
13.1.3	<i>Diagnose</i> .....	160
13.1.4	<i>Indicaties voor een behandeling met antibiotica</i> .....	160
13.1.5	<i>Keuze van antibioticum, dosis en duur</i> .....	160
13.1.6	<i>Niet-antibiotische behandeling</i> .....	160
13.1.7	<i>Doorverwijzing</i> .....	161
13.2	CYSTITIS: SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE .....	162
13.2.1	<i>Antibiotica versus placebo of geen behandeling</i> .....	162
13.2.1.1	Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor lage urineweginfecties .....	162
13.2.1.2	Antibiotics versus placebo of geen behandeling voor asymptomatische bacteriurie .....	163
13.2.2	<i>Antibioticum A versus antibioticum B</i> .....	164
13.2.2.1	Trimethoprim (10d) vs trimethoprim+sulfamethoxazol (10d) .....	164
13.2.2.2	Cefadroxil (10d) vs ampicilline(10d) .....	165
13.2.3	<i>Duur van de AB behandeling</i> .....	166
13.2.3.1	Eenmalige dosis versus conventionele 10d behandeling .....	166
13.2.3.2	Eenmalige dosis versus korte kuur (3-7d) .....	167
13.2.3.3	Korte kuur (3-7d) versus lange kuur (10-14d) .....	168
13.3	PYELONEFRITIS: SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE .....	169
13.3.1	<i>Antibiotica versus placebo of geen behandeling</i> .....	169
13.3.2	<i>Toedieningswijze van antibiotica</i> .....	170
13.3.2.1	Orale versus IV gevolgd door orale (11 dagen) therapie .....	170
13.3.2.2	Eenmalige dosis parenterale behandeling plus orale behandeling versus orale behandeling alleen... ..	172
13.3.2.3	Eenmalige dosis parenterale antibiotica versus 7-10 dagen orale behandeling .....	174
13.4	PROFYLAXIS VAN RECURRENTE URINEWEGINFECTIES: SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE .....	175
13.4.1	<i>AB profylaxis versus placebo of geen behandeling</i> .....	175
13.4.1.1	AB profylaxis versus placebo of geen behandeling bij kinderen met risico op recurren- te urineweginfecties .....	175
13.4.1.2	AB profylaxis versus placebo of geen behandeling bij kinderen met vesico-ureterale reflux .....	177
13.4.2	<i>Antibioticum A versus antibioticum B</i> .....	179
13.4.2.1	Nitrofurantoinë versus cotrimoxazol bij kinderen met risico op recurren- te urineweginfecties .....	179
13.4.2.2	Cotrimoxazol vs cefadroxil bij kinderen met risico op recurren- te urineweginfecties .....	180
13.4.2.3	Nitrofurantoinë versus trimethoprim bij kinderen met risico op recurren- te urineweginfecties .....	181
13.4.3	<i>Duur van de profylactische AB-behandeling bij kinderen met risico op recurren- te urineweginfecties</i> .....	182



<b>14</b>	<b>ACUTE GASTRO-ENTERITIS .....</b>	<b>183</b>
14.1	SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJNEN.....	183
14.1.1	<i>Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen .....</i>	183
14.1.2	<i>Definitie.....</i>	186
14.1.3	<i>Indicaties voor een behandeling met antibiotica .....</i>	186
14.1.4	<i>Keuze van antibioticum, dosis en duur.....</i>	186
14.1.5	<i>Niet-antibiotische behandeling.....</i>	187
14.1.5.1	Probiotica .....	187
14.1.5.2	Andere niet-antibiotische behandelingen .....	187
14.1.6	<i>Doorverwijzing .....</i>	188
14.2	SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE .....	188
14.2.1	<i>Antibiotica versus placebo of geen behandeling .....</i>	188
14.2.1.1	AB vs placebo of geen behandeling zonder het vooraf identificeren van het pathogeen .....	188
14.2.1.2	AB vs placebo of geen behandeling bij Salmonella-infectie .....	190
14.2.1.3	AB versus placebo of geen behandeling bij Campylobacte- infectie .....	191
14.2.1.4	AB versus placebo bij Yersinia-infectie .....	192
14.2.1.5	AB versus placebo of geen behandeling bij een vermoeden van Shigella-infectie.....	193
14.2.2	<i>Antibioticum A versus antibioticum B .....</i>	194
14.2.2.1	Chinolonen versus beta-lactamantibiotica voor een vermoeden van Shigella-dysenterie .....	194
14.2.2.2	Cotrimoxazol versus beta-lactamantibiotica voor een vermoeden van Shigella-dysenterie.....	196
14.2.3	<i>Probiotica voor acute infectieuze diarree .....</i>	197
14.2.3.1	S. boulardii vs placebo of geen behandeling voor acute infectieuze diarree bij kinderen .....	197
14.2.3.2	Lactobacillus acidophilus LB vs placebo of geen behandeling voor acute gastro-enteritis bij kinderen	199
14.2.4	<i>Probiotica voor de preventie van diarree na een behandeling met antibiotica .....</i>	200
14.2.4.1	S. boulardii vs placebo of geen behandeling voor de preventie van diarree na een behandeling met antibiotica	200
14.2.4.2	L. acidophilus vs placebo of geen behandeling voor de preventie van diarree na een behandeling met antibiotica	201
<b>15</b>	<b>IMPETIGO .....</b>	<b>202</b>
15.1	SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJNEN.....	202
15.1.1	<i>Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen .....</i>	202
15.1.2	<i>Definitie.....</i>	204
15.1.3	<i>Indicaties voor een behandeling met antibiotica .....</i>	204
15.1.4	<i>Keuze van antibioticum, dosis en duur.....</i>	204
15.1.5	<i>Niet-antibiotische behandeling.....</i>	204
15.1.6	<i>Doorverwijzing .....</i>	204
15.2	SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE .....	205
15.2.1	<i>Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor impetigo .....</i>	205
15.2.1.1	Orale antibiotica versus placebo of geen behandeling voorniet-bulleuze impetigo .....	205
15.2.1.2	Lokale antibiotica versus placebo of geen behandeling voor niet-bulleuze impetigo .....	206
15.2.2	<i>Antibioticum A versus antibioticum B .....</i>	207
15.2.2.1	Oraal cefalexine vs oraal cefadroxil voor niet-bulleuze impetigo.....	207
15.2.2.2	Oraal erythromycine vs oraal amoxicilline voor niet-bulleuze impetigo .....	208
15.2.2.3	Oraal co-trimoxazol vs IM benzathine benzylpenicilline .....	209
15.2.2.4	Lokaal mupirocine vs oraal erythromycine voor niet-bulleuze impetigo .....	210
15.2.2.5	Lokaal mupirocine vs lokaal fusidinezuur voor niet-bulleuze impetigo.....	211
15.2.2.6	Lokaal fusidinezuur vs tetracycline/polymyxine B voor niet-bulleuze impetigo.....	212
<b>16</b>	<b>CELLULITIS AND ERYSIPELAS .....</b>	<b>213</b>
16.1	SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJNEN.....	213

16.1.1	<i>Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen</i>	213
16.1.2	<i>Definitie</i>	215
16.1.3	<i>Indicaties voor een behandeling met antibiotica</i>	215
16.1.4	<i>Keuze van antibioticum, dosis en duur</i>	215
16.1.5	<i>Niet-antibiotische behandeling</i>	215
16.1.6	<i>Doorverwijzing</i>	215
16.2	SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE	216
16.2.1	<i>Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor cellulitis of erysipelas</i>	216
16.2.2	<i>Antibioticum A versus antibioticum B voor cellulitis en erysipelas</i>	217
16.2.2.1	Clindamycine vs trimethoprim-sulfamethoxazol	217
<b>17</b>	<b>CONJUNCTIVITIS</b>	<b>218</b>
17.1	SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJNEN	218
17.1.1	<i>Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen</i>	218
17.1.2	<i>Definitie</i>	221
17.1.3	<i>Indicaties voor een behandeling met antibiotica</i>	221
17.1.4	<i>Keuze van antibioticum, dosis en duur</i>	221
17.1.5	<i>Niet-antibiotische behandeling</i>	221
17.1.6	<i>Doorverwijzing</i>	221
17.2	SAMENVATTING VAN DE EVIDENTIE	222
17.2.1	<i>Antibiotica versus placebo of geen behandeling conjunctivitis</i>	222
17.2.1.1	Orale antibiotica versus placebo of geen behandeling voor conjunctivitis	222
17.2.1.2	Lokaal chlooramfenicol versus placebo of geen behandeling voor conjunctivitis	223
17.2.2	<i>Lokaal AB A versus lokaal AB B voor vermoedelijk bacteriële conjunctivitis</i>	224
17.2.2.1	Moxifloxacin vs ofloxacin voor vermoedelijk bacteriële conjunctivitis	224
17.2.2.2	Fusidinezuur vs chlooramfenicol voor vermoedelijk bacteriële conjunctivitis	225
17.2.3	<i>Lokaal AB A versus lokaal AB B voor bevestigde bacteriële conjunctivitis</i>	226
17.2.3.1	Ciprofloxacin vs tobramycine voor bevestigde bacteriële conjunctivitis	226
17.2.3.2	Fusidinezuur vs chlooramfenicol voor bevestigde bacteriële conjunctivitis	227
<b>18</b>	<b>VEILIGHEID VAN CHINOLONEN BIJ KINDEREN</b>	<b>228</b>
<b>19</b>	<b>ONGEWENSTE EFFECTEN VAN ANTIBIOTICA AND PROBIOTICA</b>	<b>230</b>
19.1	BÈTA-LACTAMANTIBIOTICA	230
19.2	MACROLIDEN	231
19.3	TETRACYCLINES	233
19.4	CLINDAMYCINE AND LINCOMYCINE	234
19.5	CHINOLONEN	234
19.6	CO-TRIMOXAZOL (SULFAMETHOXAZOL + TRIMETHOPRIM)	235
19.7	URINAIRE ANTIBACTERIËLE MIDDELEN	235
19.8	PROBIOTICA	236
19.9	LOKALE AB (OFTALMOLOGIE)	236
19.10	LOKALE AB (DERMATOLOGIE)	237
19.11	REFERENTIES	237
<b>20</b>	<b>REFERENTIES</b>	<b>238</b>

## 2 Afkortingen

AB	Antibiotic (Antibiotica/antibioticum)
AE	Adverse events (Ongewenste effecten)
AMPC	Amoxicillin (Amoxicilline)
ARR	Absolute risk reduction (Absolute risicoreductie)
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CAP	Community-acquired pneumonia
CI	Confidence interval (betrouwbaarheidsinterval)
CO	Crossover RCT
CVA	Clavulanic acid (clavulaanzuur)
DB	Double blind (dubbelblind)
ESPGHAN	European Society for paediatric gastrointestinal hepatology and nutrition
ESPID	European society for paediatric infestious diseases
GABHS	Group A beta-haemolytic streptococci (groep A beta-hemolytische streptokokken)
GE	Gastro-enteritis
GGD	Gemeentelijke gezondheidsdienst
GoR	Grade of Recommendation (Sterkte van de aanbeveling)
HR	Hazard ratio
HUS	Hemolytic-Uremic syndrome (Hemolytisch-uremisch syndroom)
IM	Intramuscular (Intramusculair)
ITT	Intention-to-treat
IV	Intravenous (Intraveneus)
LoE	Level of Evidence (Niveau van evidentie)
MA	Meta-analysis (Meta-analyse)
n	Number of patients (Aantal patiënten)
NR	Not reported (Niet gerapporteerd)
NS	Not statistically significant (Niet statistisch significant)
NT	No statistical test (Geen statistische test)
OL	Open label
PCV7	7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7-valent geconjugiseerd pneumokokkenvaccin)
PG	Parallel group (parallelgroepen)
PO	Primary outcome (Primair eindpunt)
ROM	Recurrent otitis media (Recurrente otitis media)
SB	Single blind (Enkelblind)
SO	Secondary outcome (Secundair eindpunt)
SWAB	Stichting Werkgroep antibioticabeleid
VUR	Vesico-ureteral reflux (Vesico-ureterale reflux)

Tabel 1: Afkortingen gebruikt in dit rapport

## 3 Methodologie

### 3.1 Inleiding en vraagstelling

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd ter voorbereiding op de consensusvergadering over “Het rationeel gebruik van antibiotica bij kinderen” die zal plaatsvinden op 2 juni 2016.

#### 3.1.1 Juryvragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het RIZIV:

In welke precieze klinische situaties is het bij een kind (0 tot 15 jaar)

- A. 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 (+ expertadvies over para- en retrofaryngeaal abces)
- 2. Bij acute otitis media
- 3. Bij rhinosinusitis
- 4. Bij laryngitis\*, tracheïtis\*, bronchitis (+ expertadvies over epiglottitis)
- 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

\*Toegevoegd op 19/01

#### 3.1.2 Opdracht van de literatuurgroep

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgeleid:

- Het bespreken van geselecteerde richtlijnen betreffende juryvragen
  - o A, B, C, D, E, F;
  - o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13
  - o *\*We zochten niet naar richtlijnen over laryngitis of tracheïtis*

- Het zoeken van systematische reviews, meta-analyses en RCT's voor de volgende populaties, vergelijkingen en eindpunten.

### 3.1.2.1 Populaties

De volgende populaties moeten worden onderzocht:

Kinderen tot de leeftijd van 15 jaar met een normale gezondheid.

Studies die zowel volwassenen als kinderen includeerden worden niet overwogen voor dit literatuuroverzicht, behalve als er een subgroepanalyse bij kinderen beschikbaar is.

Op 19/02 werd de methodologie herzien omwille van een tekort aan gegevens in een uitsluitend pediatrie populatie bij sommige pathologieën:

*Meta-analyses die zowel volwassenen als kinderen includeren zullen ook gerapporteerd worden als er geen subgroepanalyse beschikbaar is van een pediatrie populatie. In deze gevallen zal bij de beoordeling van de kwaliteit van de evidentie een punt worden afgetrokken voor indirectness (zie 3.4: Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidentie).*

Worden geëxcludeerd:

- Kinderen met immuundeficiëntie
- Kinderen met anatomische malformaties die ze vatbaar maken voor bepaalde infecties (een uitzondering werd gemaakt voor antibioticaprofylaxe bij vesico-ureterale reflux)

In deze pediatrie populatie moeten volgende infecties geëvalueerd worden:

- Neus-, keel-, oorinfecties:
  - Acute keelpijn
  - Acute otitis media
  - Acute rhinosinusitis
- Lage luchtweginfecties
  - Acute bronchitis
  - Bronchiolitis
  - Community-acquired pneumonia (CAP)
- Urineweginfecties
  - Cystitis
  - Pyelonefritis
- Gastro-intestinale infecties
  - Acute gastro-enteritis
- Huidinfecties
  - Impetigo
  - Erysipelas
  - Cellulitis
- Ooginfecties
  - Acute infectieuze conjunctivitis

We zullen enkel infecties overwegen waarbij een ambulante behandeling nodig is. Studies die behandelingen in het ziekenhuis onderzochten, zullen ook in aanmerking worden genomen indien de behandeling ook thuis kan worden toegediend (bv. intramusculaire behandeling).

Voor potentieel ernstige infecties, zoals pneumonie en pyelonefritis, zal een behandeling in het ziekenhuis met intraveneuze antibiotica worden vergeleken met een orale behandeling, om beter te kunnen bepalen of deze infecties thuis kunnen behandeld worden.

Post-operatieve infecties, situaties die intensieve zorgen vereisen, ernstige infecties zoals sepsis, osteomyelitis, infectieuze arthritis,... zullen niet in beschouwing worden genomen in dit literatuuroverzicht.

Infectieziekten bij reizigers zullen ook worden geëxcludeerd.

De volgende infecties maken geen deel uit van de zoekstrategie maar zullen besproken worden door een expert op de dag van de Consensusvergadering.

- MRSA

### 3.1.2.2 Interventies

Dit literatuuronderzoek heeft zich geconcentreerd op antibiotica. Enkel producten met een in België geregistreerde indicatie worden bestudeerd. Hieronder volgt de lijst van deze producten:

Systemische antibacteriële middelen
Penicillines
Benzylpenicilline (penicillin G)
Fenoxymethylpenicilline (penicilline V)
Flucloxacilline
Oxacilline
Ampicilline
Amoxicilline
Amoxicilline + clavulanaanzuur
Cefalosporines
Cefadroxil
Cefalexine
Cefazoline
Cefuroxim
Ceftriaxon
Macroliden
Erythromycine
Azithromycine
Clarithromycine
Roxithromycine
Spiramycine
Telithromycine
Tetracyclines
Doxycycline
Lymecycline
Minocycline
Clindamycine
Lincomycine

Chinolonen
Ciprofloxacin
Levofloxacin
Moxifloxacin
Norfloxacin
Ofloxacin
Co-trimoxazol
Sulfamethoxazol + trimethoprim
Urinaire antibacteriële middelen
Nitrofurantoin
Nifurtoinol
Trimethoprim
Lokale antibiotica (otitis)
Ciprofloxacin
Lokale antibiotica (oftalmologie)
Fusidinezuur
Chlooramfenicol
Chinolonen: ciprofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin
Tetracyclines: chloortetracycline
Tobramycine
Bacitracine + neomycine
Oxytetracycline + polymyxine B
Lokale antibiotica (dermatologie)
Fusidinezuur
Mupirocine
Chlooramfenicol
Bacitracine + polymyxine B
Oxytetracycline + polymyxine B
Probiotica
Saccharomyces boulardii
Lactobacillus acidophilus

Informatie over al deze geneesmiddelen zal uit RCT's bekomen worden.

Voor chinolonen zullen eindpunten in verband met veiligheid ook in observationele studies worden gezocht.

### 3.1.2.3 Vergelijkingen

Om een antwoord te geven op verschillende zoekvragen, zullen de volgende vergelijkingen gezocht en gerapporteerd worden.

#### Voor alle bovengenoemde infecties

- Is een behandeling met antibiotica noodzakelijk?
  - Werkzaamheid/veiligheid/verdraagbaarheid van een antibiotische behandeling
    - Systemisch antibioticum versus placebo of geen behandeling
    - Systemisch antibioticum versus symptomatische behandeling



- Systemisch antibioticum onmiddellijk versus uitgesteld voorschrift
- Welk antibioticum is de beste keuze?
  - Antibioticum A versus antibioticum B
- Wat is de aanbevolen dosis en het aanbevolen dosisschema van een antibioticum voor een bepaalde infectie
  - Antibioticum (lagere) dosis A versus zelfde antibioticum (hogere) dosis B
  - Dosisschema A versus dosisschema B
- Wat is de optimale duur van de antibiotische behandeling?
  - Antibioticum (kortere) duur A versus zelfde antibioticum (langere) duur B
- Wat is de aanbevolen niet-antibiotische behandeling? (enkel uit richtlijnen, geen search in de literatuur)

#### Voor keelpijn

- Preventie van recurrenente tonsillitis (enkel uit richtlijnen of systematische reviews)

#### Voor otitis media met trommelvliesbuisjes

- Is een lokaal antibioticum een behandelingsoptie?
  - Lokale antibiotica versus placebo of geen behandeling
  - Lokale antibiotica versus symptomatische behandeling
  - Lokale antibiotica versus andere lokale antibiotica
  - Lokale antibiotica versus orale antibiotica

#### Community acquired pneumonia

- Is ziekenhuisopname nodig (en wanneer) ?
  - IV antibiotica versus orale antibiotica (in een ziekenhuisomgeving)

#### Urineweginfecties

- Is ziekenhuisopname nodig (en wanneer) bij pyelonefritis?
  - IV antibiotica versus orale antibiotica (in een ziekenhuisomgeving)
- Kunnen profylactische antibiotica infecties bij kinderen met vesico-ureterale reflux voorkomen?
  - Systemische antibiotica versus placebo
  - Systemische antibiotica versus chirurgie
- Is behandeling nodig bij asymptomatische bacteriurie (bevestigde urineweginfectie op kweek, zonder urinaire symptomen op het moment van de diagnose) ?
  - Systemische antibiotica versus placebo
- Hoe een urinestaal te nemen (enkel uit richtlijnen, geen search in de literatuur) ?

#### Huidinfecties

- Lokale antibiotica versus placebo/symptomatische behandeling
- Lokale antibiotica versus andere lokale antibiotica
- Lokale antibiotica versus systemische antibiotica

#### Conjunctivitis

(Geen gedetailleerde informatie nodig over systemische behandeling)

- Lokale antibiotica versus placebo
- Lokale antibiotica versus andere lokale antibiotica

#### Gastro-intestinale infecties

- Zijn probiotica werkzaam/veilig/goed verdragen in de behandeling van acute gastro-intestinale infectie?
  - Probiotica versus placebo
  - Probiotica versus antibiotica
- Zijn probiotica werkzaam/veilig/goed verdragen in de preventie en behandeling van door antibiotica veroorzaakte diarree?
  - Probiotica versus placebo

#### **3.1.2.4 Eindpunten**

Om geselecteerd te worden, moeten studies ten minste één klinisch eindpunt rapporteren, zoals:

- Mortaliteit
- Noodzaak tot opname
- Aantal ziektedagen/aantal dagen tot symptomen verdwijnen
- “Klinisch succes” / “Succes van de behandeling” / “Falen van de behandeling” ( een samengesteld eindpunt gedefinieerd door de auteurs van de studie, dat relevante ziekteparameters bevat)
- Complicaties van de oorspronkelijke infectie
- Recurrente infectie
- Ongewenste effecten gerelateerd aan de behandeling

### 3.1.2.5 Studiecriteriën

Om geïncludeerd te worden in ons literatuuroverzicht, moeten de geselecteerde studies voldoen aan bepaalde criteria.

- Meta-analyses en systematische reviews
  - Zoekvraag komt overeen met een zoekvraag voor deze literatuurstudie
  - Systematische zoekstrategie
  - Systematische rapportering van resultaten
  - Inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies
  - Rapportering van klinisch relevante eindpunten

#### RCT's

- Er wordt de voorkeur gegeven aan geblindeerde studies, maar niet-geblindeerde studies zullen we niet excluderen
- Duur: elke duur wordt aanvaard
- Minimum aantal deelnemers: 40 per studie-arm. Voor studies met meerdere studie-armen, zullen we het aantal deelnemers in vergelijkingen die relevant zijn voor onze search in beschouwing nemen.
- Fase III trials (geen fase II trials)

Observationele studies (om de veiligheid van chinolonen bij kinderen te evalueren)

- Grote cohortstudies (>1000 deelnemers)

Andere bronnen voor veiligheid en dosering:

- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), European Medicines Agency (EMA), Meyler's Side Effects of Drugs (15th edition), Folia Pharmacotherapeutica

Sommige publicaties zullen om praktische redenen geëxcludeerd worden:

- Publicaties die niet beschikbaar zijn in Belgische bibliotheken
- Publicaties in andere talen dan Nederlands, Frans, Duits en Engels.

### 3.1.2.6 Richtlijnen

Enkel richtlijnen vanaf 2010 komen in aanmerking.

Enkel richtlijnen die *Levels of evidence / Recommendation* geven moeten worden weerhouden.

Richtlijnen werden geselecteerd in samenspraak met het organisatiecomité op basis van relevantie voor de Belgische situatie.

Omdat er zo weinig Europese richtlijnen beschikbaar zijn die voldoen aan de bovenstaande criteria, hebben we een ook volgende uitzonderingen toegelaten:

- We hebben oudere NICE-richtlijnen geïncorporeerd indien zij in de laatste 5 jaar een evaluatie hebben gemaakt van de recente literatuur, met een beslissing om geen update uit te voeren omwille van een gebrek aan nieuwe evidentie.
- De NHG-richtlijnen evolueren naar een meer transparante aanpak, waarin niveaus van evidentie en graden van aanbeveling kunnen worden gevonden (zie [https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg\\_org/uploads/handleiding\\_standaarden\\_2015.pdf](https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/handleiding_standaarden_2015.pdf) voor meer informatie). Om die reden hebben we de NHG-richtlijnen geïncorporeerd, alhoewel deze aanpak nog niet werd gebruikt, of onvoldoende werd gerapporteerd, in de richtlijnen vóór 2014-2015.
- Omdat de BAPCOC 2012-richtlijn geen gedetailleerde beschrijving maakt van zijn methodologie, hadden wij onvoldoende informatie om deze richtlijn met AGREE te beoordelen. Aangezien het *de* referentie is voor antibioticagebruik in de eerste lijn in België, rapporteerden we wel haar aanbevelingen.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

Er dient te worden aangegeven of de richtlijnen mee ontwikkeld zijn/geëvalueerd zijn door andere paramedische beroepsgroepen (apothekers, verpleging,...) of door patiënten, en of deze richtlijnen zich richten naar deze groepen.

Om een beoordeling te maken van de striktheid waarmee de richtlijnen ontwikkeld zijn, werden de richtlijnen gescoord voor het domein “Rigour of Development” van de Agree II score. Meer informatie hierover kan gevonden worden op <http://www.agreetrust.org/>

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de items die beoordeeld worden in de Agree II score voor dit domein.

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Tabel 2.: Items beoordeeld door het domein ‘Rigour of development’ in de Agree II score

Domeinscores worden berekend door de score op elk individueel item op te tellen in één domein en door dit totaal vervolgens uit te drukken als percentage van de maximum mogelijke score voor dit domein. De domeinscore “Rigour of development” kan gebruikt worden om het proces te beoordelen dat toegepast is om de evidentie te verzamelen en samen te vatten, de methodes om de

aanbevelingen te formuleren, en om ze te updaten, maar voorzichtigheid is geboden gezien deze score ook een subjectieve factor bevat en dus betwistbaar is.

In het hoofdstuk over de richtlijnen worden de domeinscores voor elke richtlijn weergegeven.

## 3.2 Zoekstrategie

### 3.2.1 Principes van de systematische zoekstrategie

Met behulp van een getrapte zoekstrategie is gezocht naar relevante literatuur.

- In eerste instantie zijn bronnen geraadpleegd die gebruik maken van gegevens uit systematische reviews, meta-analyses en oorspronkelijke studies en hierbij commentaar geven, zoals Clinical Evidence<sup>1</sup>. Richtlijnen werden geraadpleegd om bijkomende relevante referenties op te zoeken.
- In een tweede stap is gezocht naar grote systematisch reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ, the Cochrane Library) die een antwoord bieden op de zoekvragen. Eén of meerdere systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden de referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een derde stap is systematisch gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en kleinere systematische reviews die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews.
- Om de vraag over veiligheid van chinolonen te beantwoorden, zochten we naar systematische reviews die RCT's en/of observationele studies includeerden, gevolgd door een systematische zoekstrategie om RCT's en observationele studies te zoeken die gepubliceerd werden na de zoekdatum van de geselecteerde SR.

De volgende *elektronische databanken* zijn geraadpleegd:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library

Verschillende andere bronnen werden handmatig geraadpleegd: relevante publicaties, indexen van tijdschriften beschikbaar in de bibliotheek van vzw Farmaka asbl, vooral de onafhankelijke tijdschriften die lid zijn van de International Society of Drug Bulletins (ISDB) zoals Geneesmiddelenbulletin (Nederland), Folia Pharmacotherapeutica (België), La Revue Prescrire (Frankrijk), Drug & Therapeutics Bulletin (UK), Therapeutics Letter (Canada), Geneesmiddelenbrief (België), Arzneimittelbrief (Duitsland),...

*Guidelines* zijn gezocht via de link naar "evidence-based guidelines" beschikbaar op de website van vzw Farmaka asbl ([www.farmaka.be](http://www.farmaka.be)) en op de website van CEBAM ([www.cebam.be](http://www.cebam.be)). Deze bevatten links naar de nationale en frequentst geconsulteerde internationale richtlijnen, alsook links naar zoekmotoren voor richtlijnen, zoals National Guideline Clearinghouse en G-I-N.

### 3.2.2 Details zoekstrategie

De volgende systematische reviews of meta-analyses werden geselecteerd als brondocument om te zoeken naar relevantie publicaties.

#### Acute keelpijn

1. Spinks A, Glasziou Paul P, Del Mar Chris B. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2013; (11).
2. van Driel Mieke L, De Sutter An IM, Keber N, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2013; (4).
3. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi Khalid A, et al. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2012; (8).
4. Ng Gareth JY, Tan S, Vu Anh N, et al. Antibiotics for preventing recurrent sore throat. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015; (7).

#### Acute otitis media

5. Venekamp Roderick P, Sanders Sharon L, Glasziou Paul P, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015; (6).
6. Shekelle PG, Takata GS, Newberry SJ, et al. Management of Acute Otitis Media: Update. Evidence Report/Technology Assessment No. 198. 2010.
7. Kozyrskyj Anita L, Klassen Terry P, Moffatt M, et al. Short-course antibiotics for acute otitis media. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2010; (9).
8. Thanaviratananich 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. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2013; (12).

#### Acute rhinosinusitis

9. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2013; (6).
10. Smith MJ. Evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic review. Pediatrics 2013;132:e284-96, Jul. DOI: 10.1542/peds.2013-1072.

#### Acute bronchitis

11. Smith Susan M, Fahey T, Smucny J, et al. Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014; (3).
12. Wark P. Bronchitis (acute). BMJ Clin Evid 2015;2015.
13. Laopaiboon M, Panpanich R, Swa Mya K. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015; (3).

#### Bronchiolitis

14. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children. 2015.
15. Farley R, Spurling Geoffrey KP, Eriksson L, et al. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014; (10).

### Community acquired pneumonia

16. Lassi Zohra S, Kumar R, Das Jai K, et al. Antibiotic therapy versus no antibiotic therapy for children aged two to 59 months with WHO-defined non-severe pneumonia and wheeze. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014; (5).
17. Lodha R, Kabra Sushil K, Pandey Ravindra M. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2013; (6).
18. Gardiner Samantha J, Gavranich John B, Chang Anne B. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015; (1).
19. 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 [Internet]. 2008; (2).

### Urinary tract infections

20. Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M, et al. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2012; (8).
21. Strohmeier Y, Hodson Elisabeth M, Willis Narelle S, et al. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014; (7).
22. Williams G, Craig Jonathan C. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2011; (3).
23. Larcombe J. Urinary tract infection in children: recurrent infections. BMJ Clin Evid 2015;2015.

### Acute gastro-enteritis

24. Christopher Prince RH, David Kirubah V, John Sushil M, et al. Antibiotic therapy for Shigella dysentery. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2010; (8).
25. 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.
26. Allen Stephen J, Martinez Elizabeth G, Gregorio Germana V, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2010; (11).
28. Johnston Bradley C, Goldenberg Joshua Z, Vandvik Per O, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2011; (11).

### Impetigo

29. Koning S, van der Sande R, Verhagen Arianne P, et al. Interventions for impetigo. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2012; (1).

### Cellulitis en erysipelas

30. Morris AD. Cellulitis and erysipelas. BMJ Clin Evid 2008;2008.
31. Kilburn Sally A, Featherstone P, Higgins B, et al. Interventions for cellulitis and erysipelas. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2010; (6).

### Conjunctivitis

32. Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck Constant P, et al. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2012; (9).



33. Epling J. Bacterial conjunctivitis. BMJ Clin Evid 2012;2012.

#### Chinolonen

34. Adefurin 2011(1) "Ciprofloxacin safety in paediatrics; a systematic review"

Om RCT's terug te vinden die verschenen na de zoekdatum van bovenstaande publicaties, werd een zoekstrategie ontwikkeld in Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

In sommige gevallen, waar de systematische reviews niet volstonden (bvb niet gezocht voor alle producten), werden er ook bijkomende RCT's gezocht, die verschenen voor de zoekdatum van de systematische review.

De details van de zoekstrategie kan u vinden in Appendix I van het volledige Engelstalige literatuurrapport.

### 3.3 Selectieprocedure

Selectie van relevante referenties is uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitsel konden geven over inclusie, werd de publicatie opgezocht en doorgenomen.

In- en exclusiecriteria van de verschillende soorten studies kan u lezen in hoofdstuk 3.1.2 met de relevante populaties, interventies eindpunten en studiecriteria.

### 3.4 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidentie

Om de kwaliteit van de beschikbare evidence te beoordelen werd het GRADE systeem gebruikt. In andere systemen die “levels of evidence” toekennen, wordt een meta-analyse vaak aanzien als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidence.

Het GRADE-systeem is outcome-gericht. De kwaliteit van de evidence wordt dus voor elk eindpunt beoordeeld, door de hele studie.

Het GRADE systeem<sup>2,3,4</sup> beoordeelt volgende items:

<b>Study design</b>		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
<b>Study quality</b>		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
<b>Consistency</b>		- 1	Important inconsistency
<b>Directness</b>		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
<b>Imprecision</b>		- 1	Imprecise or sparse data
<b>Publication bias</b>		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
<b>SUM</b>		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Tabel 3 Items die beoordeeld worden in het GRADE systeem

In dit literatuuronderzoek werd het item “publication bias” niet beoordeeld. Het GRADE systeem werd in dit literatuuroverzicht enkel toegepast op RCT’s, dus de items die specifiek bedoeld zijn voor observationele studies (zie bovenstaande tabel) werden niet beoordeeld.

Deze aangepaste versie van het GRADE systeem beoordeelt dus volgende items:

<b>Study design</b>	+ 4	RCT
<b>Study quality</b>	- 1	Serious limitation to study quality
	- 2	Very serious limitation to study quality
<b>Consistency</b>	- 1	Important inconsistency
<b>Directness</b>	- 1	Some uncertainty about directness
	- 2	Major uncertainty about directness
<b>Imprecision</b>	- 1	Imprecise or sparse data
<b>SUM</b>	4	HIGH quality of evidence
	3	MODERATE quality of evidence
	2	LOW quality of evidence
	1	VERY LOW quality of evidence

Tabel 4. GRADE systeem, aangepast door de literatuurgroep

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

### **Study design**

In dit literatuuronderzoek werden RCT's en observationele studies ingesloten maar GRADE werd enkel toegepast op de RCT's.

### **Study quality**

Om de methodologische kwaliteit van de RCT's te beoordelen, hanteerden we de volgende criteria:

- **Randomisatie:** als er een beschrijving bestaat van de methode om de randomisatievolgorde te genereren, voldoet die dan (tabel met aselechte getallen, computergegenereerd, opgooien van een munt, enz.) of niet (alternerend, geboortedatum, ziekenhuisnummer, enz.)?
- **Afscherming van de toewijzing (*allocation concealment*):** als er een beschrijving van de toewijzingsmethode bestaat, werd die dan voldoende afgeschermd (centrale toewijzing, enz.) of niet (open schema, niet-verzegelde enveloppen, enz.)?
- **Blinding:** Wie werd geblindeerd? Proefpersonen/personeel/beoordelaars. Als er een beschrijving van de blinderingsmethode bestaat, voldoet die dan (identiek placebo, actief placebo, enz.) of niet (vergelijking van tablet vs. injectie zonder dubbel placebo)?
- **Ontbrekende resultaatgegevens:** Follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT.
- **Selectieve resultaatrapportering**

Bij gebruik van een meta-analyse of een systematische review werd de kwaliteit van de ingesloten studies beoordeeld. Het GRADE-systeem beoordeelt niet de kwaliteit van de meta-analyse of de systematische review, maar enkel de kwaliteit van de RCT's die werden opgenomen in de meta-analyse/systematische review.

### **Toepassing in GRADE:**

Als men van mening was dat een van de bovenvermelde criteria voor een specifiek eindpunt een groot risico op bias inhield, werden punten afgetrokken.

Bijvoorbeeld:

- Niet-blinding van proefpersonen zal de validiteit van de resultaten niet verminderen voor het eindpunt 'mortaliteit', maar wel voor een subjectief eindpunt zoals pijn. Daarom wordt voor het eindpunt 'pijn' een punt afgetrokken.
- Een slechte follow-up zonder ITT-analyse zal het risico op bias verhogen. Daarom wordt in dat geval een punt afgetrokken.

### **Consistency**

Goede "consistency" betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de "consistency" niet beoordeeld worden. Dit wordt in het syntheserapport geformuleerd als "NA" (not applicable).

Deze “consistency” is beoordeeld door de bibliografiegroep en het leescomité op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:

- Statistische significantie
- De richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd
- Voor meta-analyses: statistisch aangetoonde heterogeniteit

### **Directness**

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus de studipopulatie, de bestudeerde interventie en controle groep of de bestudeerde eindpunten niet relevant zijn kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen gemaakt worden, wordt een punt afgetrokken.

### **Imprecision**

Een punt wordt afgetrokken voor *imprecision* als het 95%-betrouwbaarheidsinterval zowel het punt van merkbaar nadeel als het punt van merkbaar voordeel overschrijdt (bv. RR 95%BI  $\leq 0.5$  tot  $\geq 1.5$ ).

### **Toepassen GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:**

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bvb 1 studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

Meer informatie is te vinden op de website <http://www.gradeworkinggroup.org>

### 3.5 Samenvatting van de studieresultaten

Het volledig rapport bevat per onderzoeksvraag

- (Uitgebreide) samenvatting van geselecteerde richtlijnen
- de evidentietabellen (Engelstalig) van de systematische reviews en/of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (Engelstalig) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

Het synthese rapport bevat per onderzoeksvraag

- (Korte) samenvatting van geselecteerde richtlijnen
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (in Nederlands / Frans) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

De conclusies werden besproken en aangepast door discussie tussen de auteurs van het literatuuronderzoek en het leescomité van de bibliografiegroep.

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care.

Website: <http://clinicalevidence.bmj.com>

2. GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org>

3. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490.

4. Guyatt G, Oxman A, Kunz R et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-6

## 4 Kritische reflecties van het leescomité en de literatuurgroep

Er kunnen een aantal algemene opmerkingen gemaakt worden over de studies die geselecteerd werden voor dit literatuuroverzicht.

### *De literatuur in het algemeen*

Een aantal **studies zijn tamelijk oud** en dateren van de jaren vijftig of zestig. Voor verschillende redenen heeft dit een impact op de conclusies die we uit deze studies kunnen trekken. De studies werden uitgevoerd in een andere klinische context, waar de gevolgen van een onbehandelde infectie soms veel ernstiger konden zijn. Ook de resistentieproblematiek was anders. Onder andere door resistentie is de microbiologie sindsdien veranderd; sommige pathogenen die toen veel voorkwamen zijn nu zeldzamer, of andere zijn belangrijker geworden. Voor sommige pathologieën zijn ook de diagnostische criteria in de loop van de tijd veranderd.

Studies bij volledig pediatrische populaties zijn meestal ook ouder. Sommige van de erg oude trials dateren van voor de Verklaring van Helsinki van 1964<sup>1</sup>, en bewustwording van bio-ethiek en de noodzaak om klinische studies streng te reguleren is sindsdien veel gegroeid. Studies met kinderen worden tegenwoordig streng geëvalueerd door ethische comités, waar dit vroeger mogelijk niet het geval was.

We rapporteerden veel **meta-analyses**. Hoewel een meta-analyse een meer robuuste puntschatting toelaat dan een individuele RCT, is voorzichtig geboden bij het interpreteren van de resultaten. Resultaten van klinisch heterogene studies worden vaak gecombineerd. RCT's met verschillende diagnostische criteria (bv. klinische of microbiologische diagnose), outcomes (bv. "klinische genezing"), populaties (zoals kinderen en volwassenen), interventies (het groeperen van meerdere soorten antibiotica), en methodologische kwaliteit, worden soms gepoold. Het kan misleidend zijn om deze gepoolde resultaten te veralgemenen naar de volledige populatie.

In veel studies was er een gemengde **populatie** van zowel volwassenen als kinderen, en er zijn niet altijd subanalyses volgens leeftijd. Meestal was het niet duidelijk welke proportie van de deelnemers kinderen waren. Bij bepaalde onderwerpen, zoals bij AOM, stelde dit minder moeilijkheden, en bij bronchiolitis was dit geen probleem, aangezien deze ziekte enkel bij kinderen voorkomt.

Een andere opmerking over de populatie is dat de manier waarop ze werd geselecteerd niet altijd de klinische praktijk reflecteert. Als een studie over sinusitis patiënten includeerde die meer dan 10 dagen klachten hadden, is dit een andere populatie dan deze in de klinische praktijk: in het eerste geval is dit een populatie waar antibiotica mogelijk meer werkzaam zullen zijn.

Een laatste opmerking over de populatie is dat patiënten met een hoogrisicoprofiel zoals immuungecompromitteerde patiënten, patiënten met comorbiditeiten, enz., vaak worden geëxcludeerd uit de studiepopulatie. Er wordt vaak aanbevolen deze patiënten met antibiotica te behandelen, ook als antibiotica niet aanbevolen worden bij de rest van de populatie. Deze consensusvergadering legde geen nadruk op hoogrisicogroepen, dus wij rapporteerde niet over deze populaties.

---

<sup>1</sup> Declaration of Helsinki: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

Er kunnen twee opmerkingen worden gemaakt over de **interventies** in de studies. Ten eerste wordt dikwijls een nieuw of minder vaak gebruikt antibioticum vergeleken met een meer gebruikelijk antibioticum. Er is een tekort aan studies die vaak gebruikte antibiotica met elkaar vergelijken. Ten tweede is de gebruikte dosis van deze antibiotica vaak laag, vooral bij de studies met amoxicilline<sup>2</sup>.

Veel van de studies rapporteerden geen ongewenste effecten als **eindpunt**, of rapporteerden deze niet goed. Dit is een probleem wanneer baten en risico's van een specifieke interventie worden geëvalueerd.

Een bijkomende opmerking over eindpunten is dat het primair eindpunt vaak "symptoomvrij" of "genezing" na een aantal dagen behandeling is, hoewel het niet altijd duidelijk is wat het juiste moment zou zijn om de effectiviteit van een behandeling te evalueren. Dit leidt er toe dat gelijkaardige studies verschillende eindpunten hebben, waarbij één het aantal genezen personen na 7 dagen, en het ander het aantal genezen personen na 10 dagen evalueert. Soms worden deze studies gepoold in meta-analyses waar verschillende antibiotica met elkaar worden vergeleken.

Bacteriële eradicatie wordt in vele studies vermeld maar werd niet altijd gerapporteerd in dit literatuuroverzicht, aangezien we ons concentreerden op klinische eindpunten.

We rapporteerden enkele trials die een standaarddosisschema van drie dagelijkse toedieningen van amoxicilline vergeleken met twee of zelfs één dosis per dag. Hoewel de klinische eindpunten van deze verschillende dosisschema's vergelijkbaar zijn, zijn we toch bezorgd over de impact van eenmaal of tweemaal-daagse toediening op bacteriële resistentie op lange termijn. We hebben hierover geen gegevens.

#### *Internationale context*

Er kunnen enkele opmerkingen gemaakt worden over internationale verschillen. Ten eerste zijn niet alle bestaande antibiotica in België op de markt, en hebben we omwille van deze reden enkele studies geëxcludeerd. Ten tweede kunnen resistentiepatronen verschillen tussen landen, alsook aanbevelingen en voorschrijfgewoonten.

#### *Richtlijnen*

Er zijn enkele algemene verschillen tussen Amerikaanse en Europese richtlijnen. Hoewel het geen absolute regel is, lijken Amerikaanse richtlijnen meer nadruk te leggen op de diagnose, en worden antibiotica aanbevolen van zodra een bacterieel pathogeen wordt bevestigd. Europese richtlijnen zijn in het algemeen terughoudender met diagnostische tests en antibiotica. Een artikel van Chiappini et al., die richtlijnen van faryngitis met elkaar vergeleek, lichtte sommige van deze trends uit (2).

Niet alle richtlijnen hadden evenveel aandacht voor niet-antibiotische behandelingen.

Verscheidene richtlijnen gebruikten *grades of recommendation* die moesten afgeleid worden uit hun bewoordingen, wat de interpretatie ervan bemoeilijkte.

Sommige richtlijnen bevelen alternatieve antibioticakeuzes aan in het geval van penicilline-allergie. Vaak zijn deze keuzes niet ideaal op het vlak van resistentiepatronen, ongewenste effecten, of effectiviteit. Er is een probleem van overdiagnose van penicilline-allergie door zich te stoelen op het

---

<sup>2</sup> Voor de referentiedoses in België, zie BAPCOC-richtlijnen. Het kinderformularium (<https://www.kinderformularium.nl/>) kan ook interessant zijn, maar is Nederlands, niet Belgisch.



woord van de patiënt of de ouder. Dit zou mogelijk tot overgebruik van deze alternatieve keuzes kunnen leiden.

### *Keelpijn*

Men kan volgende specifieke opmerkingen maken over het hoofdstuk acute keelpijn:

Ten eerste dateert een aantal van de studies uit de jaren vijftig, toen het risico op ernstige complicaties (zoals acuut reuma) veel groter was.

Veel studies waren niet geblindeerd, en waren van lage kwaliteit.

De studiepopulatie bestond uit zowel volwassenen als kinderen, er waren niet altijd subanalyses beschikbaar, of soms maar voor één eindpunt.

Keelpijn is een symptoom van verschillende pathologieën. In België is het in de eerste lijn gebruikelijk (en aanbevolen) om keelpijn te behandelen (al dan niet met antibiotica), afhankelijk van de ernst van de ziekte, zonder microbiologisch de afwezigheid, aanwezigheid, of het type van bacteriële infectie te bevestigen. De selectie van patiënten in de studies wordt niet altijd op deze manier gedaan.

Sommige RCT's includeren patiënten gebaseerd op klinische symptomen, andere includeren enkel GABHS-positieve patiënten. Hoewel dit een eenvoudigere manier is om de effectiviteit van verschillende antibiotica onder elkaar te vergelijken, reflecteert het niet de klinische praktijk in België.

### *Acute otitis media*

De geselecteerde studies voor acute otitis media includeerden telkens kinderen, maar de bovengrens van de leeftijd verschilde tussen studies (zowel 12, 14 als 16 werden als *cutoff* genomen).

De pathogenen die acute otitis media veroorzaken zijn veranderd, volgens Shekelle 2010(3): "*Sinds de introductie van PCV7, is de microbiologie van AOM significant verschoven, met het minder prevalent worden van Streptococcus pneumoniae en het belangrijker worden van Haemophilus influenzae (HF).*"

Het is onduidelijk of het klinisch verloop van acute otitis media verschilt met vroeger, en belangrijker, of we de conclusies over de effectiviteit van antibiotica kunnen baseren op studies van decaden geleden, vóór de microbiologische verschuiving.

Daarboven hebben meer recente studies strengere diagnostische criteria gebruikt dan oudere.

### *Acute rhinosinusitis*

Alle geselecteerde studies werden bij kinderen uitgevoerd. Sommige meta-analyses poolden studies met verschillende eindpunten (genezing op 10 dagen en genezing op 14 dagen) en verschillende antibiotica, waardoor er hoge heterogeniteit is.

### *Acute bronchitis/hoest*

Sommige studies gebruikten de volgende definitie voor acute bronchitis: "*Acute bronchitis is een klinische diagnose voor acute hoest (4)*", terwijl acute hoest verschillende andere oorzaken kan hebben. De geselecteerde studies en meta-analyses werden zowel bij volwassenen als kinderen uitgevoerd en er waren niet altijd subanalyses beschikbaar bij kinderen. In één geval was de controle in een pediatrie studie verschillend van de controle in andere studies (geen placebo in de pediatrie studie).

### *Bronchiolitis*

Door de aard van de ziekte konden enkel kinderen geïnccludeerd worden. Er is een klein verschil in de definitie van bronchiolitis tussen Amerika en Europa, dus werd de definitie telkens in de evidentietabellen gerapporteerd. Gepoolde interventies bestonden zowel uit orale als intraveneuze antibiotica.

#### *Community-acquired pneumonia*

Dit is een van de grotere hoofdstukken. De meeste studies zijn ongeveer 15-20 jaar oud. Bij enkele vergelijkingen (kortere versus langere duur van de behandeling, verschillende dosisschema's), is de maximumleeftijd van de deelnemers 59 maanden; er is dus een gebrek aan informatie over deze vergelijkingen bij oudere kinderen en adolescenten. De diagnose van pneumonie werd in sommige studies klinisch gesteld, terwijl sommige studies radiologische bevestiging vereisten. Sommige studies includeerden enkel niet-ernstige CAP (zoals door de WHO gedefinieerd), andere enkel ernstige CAP. Er bestaat ongerustheid dat de gepoolde resultaten van deze studies niet van toepassing zijn op alle patiënten.

#### *Urinerweginfecties*

Een grote meerderheid van de patiënten die in de studies werd geïnccludeerd was vrouwelijk, door een hogere prevalentie van urinerweginfecties bij meisjes en vrouwen. De leeftijden zijn erg verschillend tussen studies: soms is er een cutoff op 18 jaar, soms 12 of 7. Oorzaken van infectie of recurrenente urinerweginfecties kunnen zeer verschillend zijn bij een kind van 6 jaar, vergeleken met een seksueel actieve tiener.

De populatie is jonger bij studies over vesico-ureterale reflux.

#### *Acute gastro-enteritis*

Veel van de studies die in de meta-analyses werden geïnccludeerd, hadden erg kleine steekproefgroottes en werden hier niet gerapporteerd. De leeftijd van de deelnemers was eerder laag (met bovengrens tot 13 jaar). Dit was vooral het geval bij studies over probiotica, waar de deelnemers nog jonger waren (soms  $\leq 48$  maanden).

#### *Impetigo*

Er werd weinig evidentie gevonden. Slechts één richtlijn deed aanbevelingen over de behandeling van impetigo bij kinderen. De studies zijn ouder (één van de jaren 70, enkele van de jaren 80) en rapporteerden niet altijd de leeftijd van de deelnemers, of zelfs niet of het om volwassenen of kinderen ging.

#### *Cellulitis*

Ook hierover werd weinig evidentie gevonden; in totaal werd slechts over 155 patiënten gerapporteerd.

## 5 Acute keelpijn (faryngitis/tonsillitis)

### 5.1 Samenvatting van de richtlijnen

#### 5.1.1 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

##### 5.1.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport, kunnen gevonden worden in onderstaande tabel.

Abbreviation	Guideline
<b>BAPCOC 2012(5)</b>	BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk; editie 2012/ Guide Belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire; édition 2012
<b>IDSA strep throat 2012(6)</b>	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
<b>NHG sore throat 2015(7)</b>	NHG- Dutch College of General Practitioners: Acute keelpijn (M11)
<b>NICE respiratory tract 2008(8)</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence: Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. 2008.
<b>SIGN sore throat 2010(9)</b>	SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of sore throat and indications for tonsillectomy (SIGN CPG 117) - 2010

Tabel 5 De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport

##### 5.1.1.2 Grades of recommendation

De *grades of recommendation* (sterkte van de aanbeveling) en *levels of evidence* (niveaus van evidentie) zoals gedefinieerd in elke richtlijn, kunnen gevonden worden in onderstaande tabellen.

<b>BAPCOC 2012</b>		
<b>Grades of recommendation:</b>	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
<b>Levels of evidence</b>	A	High degree of evidence; RCTs without limitations or strong, compelling evidence from observational studies
	B	Medium level of evidence; RCTs with limitations or strong evidence from observational studies
	C	(very) low degree of evidence; observational

		studies or case studies
--	--	-------------------------

Tabel 6: Grades of recommendation en Level of evidence van de BAPCOOC 2012-richtlijn

IDSA strep throat 2012		
<b>Grades of recommendation:</b>	Strong	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or vice versa
	Weak	Desirable effects closely balanced with undesirable effects ( <i>when paired with high or moderate quality evidence</i> ) OR Uncertainty in the estimates of desirable effects, harms, and burden; desirable effects, harms, and burden may be closely balanced ( <i>when paired with low quality evidence</i> ) OR Major uncertainty in the estimates of desirable effects, harms, and burden; desirable effects may or may not be balanced with undesirable effects ( <i>when paired with very low quality evidence</i> )
<b>Levels of evidence</b>	High	Consistent evidence from well-performed RCTs or exceptionally strong evidence from unbiased observational studies
	Moderate	Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from unbiased observational studies
	Low	Evidence for at least 1 critical outcome from observational studies, RCTs with serious flaws or indirect evidence
	Very Low	Evidence for at least 1 critical outcome from unsystematic clinical observations or very indirect evidence

Tabel 7 Grades of recommendation en Level of evidence van de IDSA strep throat 2012-richtlijn

De NHG-richtlijnen wijzen niet expliciet *grades of recommendation* of *levels of evidence* toe aan hun aanbevelingen. Ze voeren wel een GRADE-evaluatie uit van de geïncludeerde evidentie waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd. Ze drukken ook de sterkte van de aanbeveling uit in de bewoording van de aanbeveling zelf (d.w.z. sterk of zwak aanbevolen). (zie [https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg\\_org/uploads/handleiding\\_standaarden\\_2015.pdf](https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/handleiding_standaarden_2015.pdf)).

NHG sore throat 2015		
<b>Grades of recommendation:</b>	Strong; Expressed in the wording of the recommendation	/

	Weak; Expressed in the wording of the recommendation	This often means there is not enough evidence to recommend a specific option and that medical professionals, together with their patient, make a choice from different options.
<b>Levels of evidence</b>	High	The true effect lies close to the estimated effect
	Moderate	The true effect probably lies close to the estimated effect, but the possibility exists that it differs substantially from it.
	Low	The true effect can differ substantially from the estimated effect.
	Very Low	The true effect probably differs substantially from the estimated effect.

Tabel 8: Grades of recommendation en Level of evidence van de NHG sore throat 2015-richtlijn.

De NICE respiratory tract infections 2008-richtlijn wees geen *grades of recommendation* of *levels of evidence* toe aan zijn aanbevelingen. Ze wezen wel een *level of evidence* toe aan de evidentie bij het ontwikkelen van de aanbevelingen.

<b>NICE respiratory tract 2008</b>		
<b>Levels of evidence</b>	1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
	1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
	1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
	2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
	4	Expert opinion

Tabel 9: Grades of recommendation en Level of evidence van de NICE respiratory tract 2008-richtlijn.

<b>SIGN sore throat 2010</b>		
<b>Grades of recommendation:</b> "Note: The grade of	A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++,

<i>recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.”</i>		and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
	B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
	C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
	D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
<b>Levels of evidence</b>	1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
	1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
	1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
	2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
	4	Expert opinion
<b>Good practice points</b>	✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Tabel 10: Grades of recommendation en Level of evidence van de SIGN sore throat 2010-richtlijn.

### 5.1.1.3 Agree II score

Informatie over de Agree II score kan gevonden worden in het hoofdstuk “Methodologie”.

Een samenvatting van de beoordeling van de individuele items van de domeinscore door de literatuurgroep voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel. De totale domeinscore werd ook in deze tabel gerapporteerd.

<b>Rigour of development item</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>Total</b>	<b>Domain score</b>
BAPCOC 2012(5)	2	2	5	2	4	3	5	1	<b>24</b>	<b>43%</b>
IDSA strep throat 2012(6)	4	4	5	3	5	6	4	6	<b>37</b>	<b>66%</b>
NHG sore throat 2015(7)	7	3	5	2	6	7	6	2	<b>38</b>	<b>68%</b>
NICE respiratory tract 2008(8)	7	7	7	6	5	7	5	5	<b>49</b>	<b>88%</b>
SIGN sore throat 2010(9)	7	6	6	2	7	7	5	6	<b>46</b>	<b>82%</b>

Tabel 11: AGREE-score van de geselecteerde richtlijnen op het item "Rigour of development", zie Methodologie voor een beschrijving van de items.

#### *5.1.1.4 Geïnccludeerde populaties – interventies – outcomes – ontwikkelingsgroep – doelpubliek*

Voor de geïnccludeerde populaties, interventies, belangrijkste eindpunten, de ontwikkelingsgroep en het doelpubliek van de geselecteerde richtlijnen, verwijzen we naar het volledig rapport.

### 5.1.2 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.

### 5.1.3 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 deze met een hoog risico op complicaties door comorbiditeit kunnen in aanmerking komen voor antibioticatherapie. 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. *BAPCOG 2012* vermeldt ook dat antibiotica kunnen geïndiceerd zijn voor een streptokokkenepidemie in een gesloten gemeenschap.

### 5.1.4 Keuze van antibioticum, dosis en duur

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 eerstegeneratie-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.

### 5.1.5 Profylaxis met AB voor recurrenente keelpijn

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

### 5.1.6 Niet-antibiotische behandeling

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*.

### 5.1.7 Doorverwijzing

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.

## 5.2 Samenvatting van de evidentie

### 5.2.1 Antibiotica versus placebo of geen behandeling

<b>Antibiotics versus placebo in sore throat in children</b>			
Bibliography: Cochrane Spinks 2013(10)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Symptom of fever on day 3</b>	61 (2 studies)	RR 1.27 (0.76 to 2.13) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1; both studies excluded GABHS-negative patients Imprecision:ok

Tabel 12

<b>Antibiotics versus placebo in sore throat in children and adults</b>			
Bibliography: Cochrane Spinks 2013(10)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Symptom of sore throat on day 3</b>	3621 (15 studies)	<b>RR 0.68 (0.59 to 0.79)</b> <b>(less symptom of sore throat on day 3 with AB)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>MODERATE</b> Assessed by Cochrane group as High level of evidence Directness: -1 (mixed population)
<b>Symptom of sore throat at one week (6-8 days)</b>	2974 (13 studies)	<b>RR 0.49 (0.32 to 0.76)</b> <b>(less symptom of sore throat at one week)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>MODERATE</b> Assessed by Cochrane group as High level of evidence Directness: -1 (mixed population)
<b>Symptom of fever on day 3</b>	1334 (7 studies)	RR 0.71 (0.45 to 1.10) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (mixed population) Imprecision:ok
<b>Symptom of fever at 1 week (6-8 days)</b>	777 (3 studies)	Not estimable; zero cases in intervention and control groups	Insufficient data
<b>Symptom of headache on day 3</b>	911 (3 studies)	<b>RR 0.44 (0.27 to 0.71)</b> <b>SS in favour of AB</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (mixed population) Imprecision:ok
<b>Incidence of acute rheumatic fever within 2 months</b>	10101 (16 studies)	<b>RR 0.27 (0.12 to 0.60)</b> <b>(lower incidence of acute rheumatic fever with AB)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>MODERATE</b> Assessed by Cochrane group as High level of evidence Directness: -1 (mixed population)
<b>Incidence of otitis media within 14 days</b>	3778 (11 studies)	<b>RR 0.30 (0.15 to 0.58)</b> <b>(lower incidence of otitis media with AB)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>MODERATE</b> Assessed by Cochrane group as High level of evidence Directness: -1 (mixed population)

<b>Incidence of sinusitis within 14 days</b>	2387 (8 studies)	RR 0.48 (0.08 to 2.76) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (mixed population) Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Incidence of quinsy within 2 months</b>	2433 (8 studies)	<b>0.15 (0.05 to 0.47)</b> <b>(Lower incidence of quinsy with AB)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>MODERATE</b> Assessed by Cochrane group as High level of evidence Directness: -1 (mixed population)
<b>Incidence of acute glomerulonephritis within 1 month</b>	5147 (10 studies)	0.22 (0.02 to 2.08) NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Assessed by Cochrane group as Low level of evidence Directness: -1 (mixed population)

Tabel 13

<b>Antibiotics versus placebo in sore throat in children and adults</b>			
<b>SUBGROUP ANALYSES: GABHS +; GABHS -; untested</b>			
Bibliography: Cochrane Spinks 2013(10)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies)</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
	<b>Follow up</b>		
<b>Symptom of sore throat on day 3</b>	1839 (11 studies) SUBGROUP: GABHS-positive throat swab	<b>RR 0.58 (0.48 to 0.71)</b> <b>SS</b> <b>(less symptom of sore throat on day 3 with AB)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: -1 (I <sup>2</sup> >80%) Directness: -1 (mixed population) Imprecision: ok
	736 (6 studies) SUBGROUP: GABHS-negative throat swab	<b>RR 0.78 (0.63 to 0.97)</b> <b>SS</b> <b>(less symptom of sore throat on day 3 with AB)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (mixed population) Imprecision: ok
	1025 (3 studies) SUBGROUP: untested for GABHS culture or combined inseparable data	RR 0.89 (0.80 to 1.00) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (mixed population) Imprecision: ok
<b>Symptom of sore throat at one week (6-8 days)</b>	1117 (7 studies) SUBGROUP: GABHS-positive throat swab	<b>RR 0.29 (0.12 to 0.70)</b> <b>SS</b> <b>(less symptom of sore throat at one week with AB)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (mixed population) Imprecision: ok
	541 (5 studies) SUBGROUP: GABHS-negative throat swab	RR 0.73 (0.50 to 1.07) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (mixed population) Imprecision: ok

	866 (3 studies) SUBGROUP: GABHS untested	RR 0.35 (0.03 to 4.47) NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (no blinding in 2 trials) Consistency: ok Directness: -1 (mixed population) Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
--	---	------------------------------	---

Tabel 14

<b>Antibiotics versus placebo in sore throat in children and adults</b>			
<b>SUBGROUP ANALYSES: pre-1975; post-1975</b>			
Bibliography: Cochrane Spinks 2013(10)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (RR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Incidence of acute rheumatic fever within 2 months</b>	7617 (10 studies) SUBGROUP pre-1975 studies	<b>RR 0.27 (0.12 to 0.60)</b> <b>SS</b> <b>(lower incidence of acute rheumatic fever with AB)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (mixed population) Imprecision: ok
	2484 (6 studies) SUBGROUP post-1975 studies	Not estimable; zero cases in intervention and control groups	Insufficient data
<b>Incidence of otitis media within 14 days</b>	1837 (5 studies) SUBGROUP pre-1975 studies	<b>RR 0.30 (0.15 to 0.62)</b> <b>SS</b> <b>(lower incidence of otitis media with AB)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (mixed population) Imprecision: ok
	1923 (6 studies) SUBGROUP post-1975 studies	RR 0.28 (0.03 to 2.74) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (mixed population) Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )

Tabel 15

In deze Cochrane systematische review en meta-analyse, werden RCT's en quasi-RCT's geïnccludeerd 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 beta-hemolytische streptokokkenfaryngitis (ofwel klinisch vermoed ofwel microbiologisch bevestigd), sommige studies excludeerden GABHS-positieve patiënten, en andere recruteerden 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), hebben we gekozen ook de eindpunten gebaseerd op de resultaten van een gemengde kind-volwassen populatie te rapporteren. Van de 27 in het overzichtsartikel geïnccludeerde studies, includeerden 7 enkel kinderen (El-Daher 1991(11), Krober 1985(12), Nelson 1984(13), Pichichero 1987(14), Siegel 1961(15), Taylor 1977(16), Zwart 2003(17)), recruteerde 9 studies zowel volwassenen als kinderen (Bennike 1951(18), Chapple 1956(19), Dagnelie 1996(20), De Meyere 1992(21), Landsman 1951(22), Leelarasamee 2000(23), Little 1997(24), Middleton 1988(25), Whitfield 1981(26)), en recruteerden 11 enkel volwassenen. Het percentage kinderen in deze studies is niet gekend.

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 overzichtsartikel 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: MODERATE quality of evidence*

Bij *kinderen en volwassenen met keelpijn*, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo, in een statistisch significant **afname** van *keelpijn op dag 3, keelpijn na één week, hoofdpijn op dag 3, incidentie van acute rheumatische koorts, otitis media en peritonsillair abces*.

*We hebben geen informatie over een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: MODERATE quality of evidence (wanneer toegepast op een pediatrische populatie)*

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

*We hebben geen informatie over een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: MODERATE quality of evidence (wanneer toegepast op een pediatrische 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*

Bij *kinderen en volwassenen met keelpijn*, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo, **niet** in een statistisch significant verschil van *incidentie van sinusitis binnen 14 dagen*.

*We hebben geen informatie over een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: LOW quality of evidence (wanneer toegepast op een pediatrische populatie)*

Bij *kinderen en volwassenen met keelpijn*, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo, **niet** in een statistisch significant verschil van *acute glomerulonefritis binnen 1 maand*.

*We hebben geen informatie over een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: VERY LOW quality of evidence (wanneer toegepast op een pediatrische 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*.

*We hebben geen informatie over een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: LOW quality of evidence (wanneer toegepast op een pediatrische 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 na één week*.

*We hebben geen informatie over een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: MODERATE quality of evidence (wanneer toegepast op een pediatrische 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*.

*We hebben geen informatie over een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: MODERATE quality of evidence (wanneer toegepast op een pediatrische populatie)*

Bij *kinderen en volwassenen met keelpijn die negatief testten op GABHS*, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo, **niet** in een statistisch significant verschil van *symptomen van keelpijn na één week*.

*We hebben geen informatie over een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: MODERATE quality of evidence (wanneer toegepast op een pediatrische 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*.

*We hebben geen informatie over een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: MODERATE quality of evidence (wanneer toegepast op een pediatrische 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 na één week*.

*We hebben geen informatie over een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: VERY LOW quality of evidence (wanneer toegepast op een pediatrische 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*.

*We hebben geen informatie over een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: MODERATE quality of evidence (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*.

*We hebben geen informatie over een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: LOW quality of evidence (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*.

*We hebben geen informatie over een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: Insufficient data*

## 5.2.2 Antibioticum A versus antibioticum B voor groep A streptokokkenfaryngitis

### 5.2.2.1 Cefalosporine versus penicilline bij bevestigde GABHS-infectie

<b>Cephalosporin versus penicillin for group A streptococcal pharyngitis</b>			
Bibliography: Cochrane Van Driel 2013(27)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Clinical efficacy</b>  Resolution of symptoms post-treatment	855 (3 studies) 27 to 43 days	(subgroup children)  ITT analysis OR 0.83 (0.40, 1.73) NS  Evaluable participants 0.46 (0.14, 1.52) NS <i>note: heterogeneity disappeared when excluding 1 trial. Pooling of the remaining trials showed SS benefit of cephalosporin.</i>	⊕⊕⊕⊕: <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 Consistency: -1 heterogeneity, see note Directness: ok Imprecision:-1 95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit
<b>Clinical efficacy</b>  Resolution of symptoms within 24h	138 (1 study)	(children) ITT analysis OR 0.97 [0.34, 2.74] NS	⊕⊕⊕⊕: <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit
<b>Incidence of relapse</b>	616 (2 studies) 28 to 35 days	(subgroup children)  Evaluable participants OR 0.89 [0.33, 2.43] NS  <i>note: this endpoint was SS in the adult population in favour of cephalosporin</i>	⊕⊕⊕⊕: <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear rando, unclear or problematic reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision:-1 95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit
<b>Adverse events</b>		Not reported in RCTs that included children	<b>Not applicable</b>

Tabel 16

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. We zullen enkel de eindpunten rapporteren waarvoor informatie beschikbaar is in een( voornamelijk) pediatrie populatie. De bovenste leeftijdsgrens in de studies die "kinderen" includeerde, varieerde tussen 16 en 20 jaar in 3 studies. 1 studie (Reed 1991(28), includeerde zowel kinderen als volwassenen, maar aangezien 80% van de deelnemers <15 jaar waren, werd deze studie geïnccludeerd in de subanalyse van kinderen.

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



De dosis van de antibiotica verschilde tussen studies. In één studie was de dosis penicilline opmerkelijk lager dan de doorgaans in België aanbevolen dosis.

De Cochrane auteurs includeerden enkel dubbelblinde RCT's in een poging om een hogere kwaliteit van evidentie te bereiken. De kwaliteit van de geïncludeerde 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: VERY LOW quality of evidence*

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 binnen de 24 uur*.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

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 *herval*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Spijtig genoeg rapporteerde geen van de geïncludeerde studies complicaties of ongewenste effecten. Door het ontbreken van deze informatie is ons vermogen beperkt om een behoorlijke risico/batenbeoordeling te maken voor cefalosporines vergeleken met penicillin voor de behandeling van groep-A streptokokkenfaryngitis.

*GRADE: not applicable*

### 5.2.2.2 Azithromycine versus penicilline bij bevestigde GABHS-infectie

Azithromycin vs penicillin in confirmed GABHS infection			
Bibliography: Cochrane Van Driel 2013(27)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR[95%CI])	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Resolution of symptoms (5 to 10 days after treatment)</b>	489 (1 study)	(subgroup children)  ITT analysis OR=1.25 [0.85, 1.84] NS  Evaluable participants (n=358) OR= 0.64 [0.36, 1.11]	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality:-1 (unclear rando, >20% dropout Consistency: na Directness: ok Imprecision:ok
<b>Incidence of relapse</b>	307 (1 study)	(subgroup children)  Evaluable participants OR= 3.10 [0.67, 14.25] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: 1 (unclear rando, >20% dropout Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b> <i>Not specified</i>	489 (1 study)	(subgroup children)  <b>ITT analysis</b> <b>OR=2.33 [1.06, 5.15]</b> <b>(more adverse events with azithromycin)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: 1 (unclear rando, >20% dropout Consistency: na Directness: ok Imprecision:ok

Tabel 17

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. We zullen enkel de eindpunten rapporteren waarvoor informatie beschikbaar is in een pediatrie populatie.

Slechts één van de studies die deze vergelijking rapporteerde, werd in een pediatrie populatie uitgevoerd. O' Doherty 1996(29) includeerde kinderen van 2 tot 13 jaar en vergeleek azithromycine gedurende 3 dagen in twee verschillende doses (10 of 20 mg/kg) met 10 dagen penicilline V in een totale dagelijkse dosis van 500 tot 1000 mg.

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: MODERATE quality of evidence

Bij kinderen met groep A streptokokkenfaryngitis, resulteerde een behandeling met azithromycine, vergeleken met penicilline, in een statistisch significante **toename** van *ongewenste effecten* (*niet gespecificeerd*).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

## 5.2.3 Antibioticum A korte duur versus antibioticum B langere duur

### 5.2.3.1 Azithromycine 10 mg/kg (3 d) vs penicilline (10 d)

<b>Azithromycin 10 mg/kg short duration (3 days) vs penicillin standard duration (10 days) in GABHS</b>			
Bibliography: Cochrane Altamimi 2012(30)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Early clinical treatment failure</b>	1366 (6 studies)	OR 1.05 [0.66, 1.66] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality:-1 (no or inadequate blinding, no ITT) Consistency: ok Directness: ok Imprecision:ok
<b>Late clinical recurrence</b>	869 (4 studies)	OR 1.62 [0.93, 2.83] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: 1 (no or inadequate blinding, no ITT) Consistency: ok Directness: ok Imprecision:ok
<b>Adverse effects</b>	1538 (6 studies)	<b>OR 2.20 [1.49, 3.24]</b> <b>SS (more side effects with azithromycin)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: 1 (no or inadequate blinding, no ITT) Consistency: ok Directness: ok Imprecision:ok

Tabel 18

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(27), 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: MODERATE quality of evidence*

Bij kinderen met bevestigd GABHS-faryngitis, resulteerde een behandeling met azithromycine 10 mg/kg gedurende 3 dagen, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen, in een statistisch significante **toename** van *ongewenste effecten*.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

### 5.2.3.2 Azithromycine 20 mg/kg (3d) vs penicilline (10 d)

<b>Azithromycin 20 mg/kg short duration (3 days) vs penicillin standard duration (10 days) in GABHS</b>			
Bibliography: Cochrane Altamimi 2012(30)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Early clinical treatment failure</b>	520 (2studies)	<b>OR 0.08 [0.01, 0.64] SS (fewer early clinical treatment failures with azithromycin)</b>	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 (no blinding, no ITT) Consistency: -1 Directness: -1 (high dose) Imprecision:ok
<b>Late clinical recurrence</b>	465 (2 studies)	OR 0.94 [0.42, 2.09] NS	⊖⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: 1 (no blinding, no ITT) Consistency: -1 Directness: -1 (high dose) Imprecision:-1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Adverse effects</b>	653 (2 studies)	<b>OR 5.13 [2.76, 9.54] SS (more side effects with azithromycin)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (no blinding, no ITT) Consistency: ok Directness: -1 (high dose) Imprecision:ok

Tabel 19

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 azithromycine 20 mg/kg gedurende 3 dagen versus een standaardbehandeling met 10 dagen penicilline.

In tegenstelling tot Cochrane Van Driel(27), 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: VERY LOW quality of evidence*

Bij kinderen met bevestigde GABHS faryngitis, resulteerde een behandeling met azithromycine 20 mg/kg gedurende 3 dagen, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van *laat klinisch herval*.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

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 **toename** van *ongewenste effecten*

*GRADE: LOW quality of evidence*

### 5.2.3.3 Clarithromycine (verschillende doses) korte duur (5d) vs penicilline standaardduur (10 d)

Clarithromycin (different doses) short duration (5 days) vs penicillin standard duration (10 days) in GABHS			
Bibliography: Cochrane Altamimi 2012(30)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Early clinical treatment failure	1024 (3 studies)	OR 1.02 [0.55, 1.86] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (no blinding, no ITT) Consistency: ok Directness: ok Imprecision:ok
Late clinical recurrence	932 (3 studies)	OR 1.26 [0.84, 1.88] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (no blinding, no ITT) Consistency: ok Directness: ok Imprecision:ok
Adverse effects	1157 (3 studies)	<b>OR 1.77 [1.22, 2.58]</b> <b>SS (more side effects with clarithromycin)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (no blinding, no ITT) Consistency: -1 Directness: ok Imprecision:ok

Tabel 20

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: MODERATE quality of evidence

Bij kinderen met bevestigde GABHS faryngitis, resulteerde een behandeling met clarithromycine gedurende 5 dagen, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen, in een statistisch significante **toename** van *ongewenste effecten*.

GRADE: LOW quality of evidence



### 5.2.3.4 Cefuroxim 20 - 40 mg/kg/d korte duur (4 - 5 d) vs penicilline standaardduur(10 d)

Cefuroxime 20 - 40 mg/kg/d short duration (4 - 5 days) vs penicillin standard duration (10 days) in GABHS			
Bibliography: Cochrane Altamimi 2012(30)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Early clinical treatment failure	2152 (2 studies)	OR 0.49 [0.30, 0.81] SS (fewer early clinical treatment failures with cefuroxime)	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (no blinding, no ITT) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Late clinical recurrence	158 (1 study)	OR 2.06 [0.48, 8.95] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (no blinding, no ITT) Consistency: not applicable Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
Adverse effects	2331 (2 studies)	OR 1.88 [0.97, 3.62] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (no blinding, no ITT) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 21

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: MODERATE quality of evidence

Bij kinderen met bevestigde GABHS-faryngitis, resulteerde een behandeling met cefuroxim gedurende 4-5 dagen, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van *laat klinisch herval*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij kinderen met bevestigde GABHS-faryngitis, resulteerde een behandeling met cefuroxim gedurende 4-5 dagen, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van *ongewenste effecten*.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

### 5.2.3.5 Erythromycine 40 mg/kg (5 d) vs penicilline V standaardduur(10 d)

Erythromycin 40 mg/kg (5 days) vs penicillin V standard duration (10 days)			
Bibliography: Cochrane Altamimi 2012(30)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (OR[95%CI])	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Early clinical treatment failure</b>  <i>defined as persistent sore throat, fever or both in the first two weeks after completion of antibiotic treatment.</i>	227 (1 study)	OR 0.97 [ 0.13, 7.02 ] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (no blinding) Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Late clinical recurrence</b>  <i>defined as recurrence of sore throat, fever or both after initial resolution, beyond the two-week period immediately after completion of antibiotic treatment</i>	277 (1 study)	OR 1.68 [ 0.59, 4.83 ] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (no blinding) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	277 (1 study)	OR 1.24 [ 0.47, 3.26 ] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: 1 (no blinding) Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )

Tabel 22

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 ons vertrouwen 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: MODERATE quality of evidence

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 *vroeg klinisch falen van de behandeling*, noch van *ongewenste effecten*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

### 5.2.3.6 Amoxicilline 50 mg/kg/d korte duur (6 d) vs penicilline standaardduur (10 d)

Amoxicillin 50 mg/kg/d short duration (6 days) vs penicillin standard duration (10 days) in GABHS			
Bibliography: Cochrane Altamimi 2012(30)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Early clinical treatment failure	321 (1 study)	OR 0.82 [ 0.37, 1.79 ] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (no blinding, no ITT) Consistency: not applicable Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
Late clinical recurrence	321 (1 study)	OR 1.46 [ 0.50, 4.24 ] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (no blinding, no ITT) Consistency: not applicable Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
Adverse effects	321 (1 study)	OR 1.82 [ 0.65, 5.10 ] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (no blinding, no ITT) Consistency: not applicable Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 23

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 ons vertrouwen 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: MODERATE quality of evidence

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 *vroeg klinisch falen van de behandeling of laat klinisch herval*.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

### 5.2.3.7 Amoxicilline/clavulaanzuur korte duur (5 d) vs penicilline standaardduur (10 d)

<b>Amoxicilline/clavulanate short duration ( 5days) vs penicillin standard duration ( 10 days)</b>			
Bibliography: Cochrane Altamimi 2012(30)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (OR[95%CI])</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Early clinical treatment failure</b> <i>defined as persistent sore throat, fever or both in the first two weeks after completion of antibiotic treatment.</i>	313 (1 study)	OR 1.34 [ 0.29, 6.12 ] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (inadequate rando, no blinding) Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Late clinical recurrence</b> <i>defined as recurrence of sore throat, fever or both after initial resolution, beyond the two-week period immediately after completion of antibiotic treatment</i>	313 (1 study)	OR 1.29 [ 0.43, 3.83 ] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (inadequate rando, no blinding) Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Adverse events</b>	313 (1 study)	<b>OR 3.27 [ 1.41, 7.55 ]</b> <b>SS</b> <b>(more side effects with amoxicillin/clavulanate)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: 1 (inadequate rando, no blinding) Consistency: na Directness: ok Imprecision:ok

Tabel 24

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. 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 ons vertrouwen 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 herval*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij kinderen met bevestigde GABHS-faryngitis, resulteerde een behandeling met amoxicilline+clavulaanzuur gedurende 5 dagen, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen, in een statistisch significante **toename** van *ongewenste effecten*.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*



### 5.2.3.8 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(30)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Non-compliance</b>	1909 (6 studies)	<b>OR 0.21 [0.16 to 0.29]</b> <b>(les non-compliance with short-term AB)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (no or inadequate blinding) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Complications</b>	8135 (3 studies)	OR 0.53 [ 0.17 to 1.64] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (no or inadequate blinding) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )

Tabel 25

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 lorcabecef.

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: MODERATE quality of evidence.*

Bij kinderen met bevestigde GABHS faryngitis, resulteerde een kortdurende behandeling met nieuwere-generatie antibiotica, vergeleken met penicilline gedurende 10 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van *complicaties*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

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

<b>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</b>			
Bibliography: Kuroki 2013(31)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Clinical efficacy</b> rated on a four-category scale (markedly effective, effective, slightly effective, or ineffective)	119 (1 study) 24 days	Markedly effective 92.6% vs 88.1% NS  Markedly effective + effective 98.1% vs 92.9% NS	⊕⊕⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality:- 2 open label, unclear rando and allocation concealment, no power calculation Consistency: NA Directness: -1 (low dose in one arm) Imprecision: ok
<b>Diarrhea</b>	119 (1 study) 24 days	<b>46.8% vs 12.8%</b> <b>SS</b> <b>(more diarrhea with CVA/AMPC p&lt;0.01)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality:-1 unclear rando and allocation concealment Consistency: NA Directness: -1 (low dose in one arm) Imprecision:ok
<b>Urinary adverse events (1-2w post treatment)</b>	119 (1 study) 24 days	0 vs 0	Insufficient data
<b>Other adverse events</b>	119 (1 study) 24 days	Rare and none reached a statistically significant difference	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 Consistency: NA Directness: -1 (low dose in one arm) Imprecision:-1 small sample size

Tabel 26

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: VERY LOW quality of evidence*

Bij kinderen met bevestigde GABHS-faryngolaryngitis of –tonsillitis, resulteerde een behandeling met amoxicilline+clavulaanzuur gedurende 3 dagen, vergeleken met amoxicilline gedurende 10 dagen, in een statistisch significante **toename** van *diarree*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

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*

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 *andere ongewenste effecten*.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

## 5.2.4 Antibioticum A korte duur versus antibioticum A langere duur

### 5.2.4.1 Kortdurende (5-7 d) versus langer durende (10 d) behandeling met hetzelfde antibioticum voor GABHS-tonsillofaryngitis

<b>Shorter duration versus longer duration of the same antibiotic for GABHS tonsillopharyngitis</b>			
Bibliography: SR Falagas 2008(32)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Clinical success</b>	1217 (5 studies)	<b>OR 0.49 (0.25-0.96)</b> <b>SS</b> <b>(less clinical success with short course)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 (mixed children and adults) Imprecision:ok
<b>Microbiological eradication</b>	1258 (6 studies)	<b>OR 0.63 (0.40-0.98)</b> <b>SS</b> <b>(less microbiological eradication with short course)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality:-1 Consistency: ok Directness: -1 (mixed children and adults) Imprecision:ok
<b>Adverse events</b>	879 (3 studies)	OR 0.97(0.57-1.66) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality:-1 Consistency: ok Directness: ok Imprecision:ok
<b>Immunologic complications (including arthritis, myocarditis and exacerbation of psoriasis)</b>	144 (1 study)	Short course 2.8% Long course 6.9% NT	Not applicable

Tabel 27

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. Zes studies werden bij een exclusief pediatrische populatie uitgevoerd, en 3 in een gemengde populatie van kinderen en volwassenen. In één studie was de leeftijd van de deelnemers niet duidelijk, maar er kan verondersteld worden dat kinderen geïnccludeerd werden aangezien doses werden beschreven voor patiënten die minder dan 55 pond (25 kg) wogen.

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 onderzoekarm 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*.

*We hebben geen informatie voor een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: LOW quality of evidence (wanneer toegepast op een pediatrische populatie)*

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 *microbiologische eradicatie*.

*We hebben geen informatie voor een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: LOW quality of evidence (wanneer toegepast op een pediatrische populatie)*

Bij kinderen en volwassenen met GABHS tonsillofaryngitis, resulteerde een kortdurende behandeling met een antibioticum, vergeleken met een langere behandeling, **niet** in een statistisch significant verschil van *ongewenste effecten*.

*We hebben geen informatie voor een exclusief pediatrische populatie.*

*GRADE: MODERATE quality of evidence (wanneer toegepast op een pediatrische populatie)*

## 5.2.5 Uitgesteld versus onmiddellijk AB voor acute keelpijn

<b>Delayed antibiotics versus immediate antibiotics for acute sore throat</b>			
Bibliography: Spurling 2013(33)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (95%CI)</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain on day 3</b>	229 (1 study)	<b>OR 14.51 (7.14 to 29.50)</b> <b>SS</b> <b>(More pain on day 3 with delayed antibiotics)</b>	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment, dropout) Consistency: na Directness: -1 (delayed AB with placebo) Imprecision: ok
<b>Pain severity on day 3</b>	114 (1 study)	MD 0.30 (-0.15 to 0.75) NS	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: -1 (unclear allocation concealment) Consistency: na Directness: -1 (delayed AB with placebo) Imprecision: ok
<b>Malaise on day 3</b>	229 (1 study)	<b>OR 16.49 (5.68 to 47.83)</b> <b>SS</b> <b>(More malaise on day 3 with delayed antibiotics)</b>	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment, dropout) Consistency: na Directness: -1 (delayed AB with placebo) Imprecision: ok
<b>Malaise severity</b>	114 (1 study)	MD 0.20 (-0.11 to 0.51) NS	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: -1 (unclear allocation concealment) Consistency: na Directness: -1 (delayed AB with placebo) Imprecision: ok
<b>Fever severity on day 3</b>	343 (2 studies)	<b>Std. MD 0.53 (0.31 to 0.74)</b> <b>SS</b> <b>(More fever severity on day 3 with delayed antibiotics)</b>	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment, dropout) Consistency: ok Directness: -1 (delayed AB with placebo) Imprecision: ok
<b>Fever severity on day 1</b>	343 (2 studies)	Std. MD -0.07 (-0.29 to 0.14) NS	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment, dropout) Consistency: ok Directness: -1 (delayed AB with placebo) Imprecision: ok

Tabel 28

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

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

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: LOW quality of evidence*

Bij *kinderen met acute keelpijn*, resulteerde een behandeling met uitgesteld penicilline, vergeleken met onmiddellijk penicilline, **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: LOW quality of evidence*

## 5.2.6 Preventie van recurrenente keelpijn

<b>Antibiotics versus placebo for the prevention of recurrent sore throat</b>
Cochrane Ng 2015(34)

Tabel 29

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.



## 6 Acute otitis media

### 6.1 Samenvatting van de richtlijnen

#### 6.1.1 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

##### 6.1.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport, kunnen gevonden worden in onderstaande tabel.

Abbreviation	Guideline
<b>AAP AOM 2013(35)</b>	Lieberthal A., Carroll A., Chonmaitree et al.; American Academy of Pediatrics: The diagnosis and management of acute otitis media; 2013
<b>BAPCOC 2012(5)</b>	BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk; editie 2012/ Guide Belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire; édition 2012
<b>NHG AOM 2014(36)</b>	NHG - Dutch College of General Practitioners – Otitis media acuta bij kinderen (M09); 2014
<b>NICE respiratory tract 2008(8)</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence: Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. 2008. (reaffirmed 2012)
<b>UoM AOM 2013(37)</b>	University of Michigan Health System – Otitis Media; 2013

Tabel 30: De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport

##### 6.1.1.2 Grades of recommendation

De *grades of recommendation* (sterkte van de aanbeveling) en *levels of evidence* (niveaus van evidentie) zoals gedefinieerd in elke richtlijn, kunnen gevonden worden in onderstaande tabellen.

AAP AOM 2013		
<b>Grades of recommendation</b>	Strong Recommendation	A strong recommendation in favor of a particular action is made when the anticipated benefits of the recommended intervention clearly exceed the harms (as a strong recommendation against an action is made when the anticipated harms clearly exceed the benefits) and the quality of the supporting evidence is excellent. In some clearly identified circumstances, strong recommendations may be made when high-quality evidence is impossible to obtain and the anticipated benefits strongly outweigh the harms

	Recommendation	A recommendation in favor of a particular action is made when the anticipated benefits exceed the harms, but the quality of evidence is not as strong. Again, in some clearly identified circumstances, recommendations may be made when high quality evidence is impossible to obtain but the anticipated benefits outweigh the harms.
	Option	Options define courses that may be taken when either the quality of evidence is suspect or carefully performed studies have shown little clear advantage to 1 approach over another.
	No Recommendation	No recommendation indicates that there is a lack of pertinent published evidence and that the anticipated balance of benefits and harms is presently unclear.
<b>Levels of evidence</b>	A	Well-designed RCTs or diagnostic studies on relevant population
	B	RCTs or diagnostic studies with minor limitations; overwhelmingly consistent evidence from observational studies
	C	Observational studies (case-control and cohort design)
	D	Expert opinion, case reports, reasoning from first principles
	X	Exceptional situations in which validating studies cannot be performed and there is a clear preponderance of benefit or harm

Tabel 31: Grades of recommendation en Level of evidence van de AAP AOM 2013-richtlijn

<b>BAPCOC 2012</b>		
<b>Grades of recommendation:</b>	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
<b>Levels of evidence</b>	A	High degree of evidence; RCTs without limitations or strong, compelling evidence from observational studies
	B	Medium level of evidence; RCTs with limitations or strong evidence from observational studies
	C	(very) low degree of evidence; observational studies or case studies

Tabel 32: Grades of recommendation en Level of evidence van de BAPCOC 2012-richtlijn.

De NHG-richtlijnen wijzen niet expliciet *grades of recommendation* of *levels of evidence* toe aan hun aanbevelingen. Ze voeren wel een GRADE-evaluatie uit van de geïncludeerde evidentie waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd. Ze drukken ook de sterkte van de aanbeveling uit in de bewoording van de aanbeveling zelf (d.w.z. sterk of zwak aanbevolen). (zie [https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg\\_org/uploads/handleiding\\_standaarden\\_2015.pdf](https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/handleiding_standaarden_2015.pdf)).

NHG AOM 2014		
<b>Grades of recommendation:</b>	Strong; Expressed in the wording of the recommendation	/
	Weak; Expressed in the wording of the recommendation	This often means there is not enough evidence to recommend a specific option and that medical professionals, together with their patient, make a choice from different options.
<b>Levels of evidence</b>	High	The true effect lies close to the estimated effect
	Moderate	The true effect probably lies close to the estimated effect, but the possibility exists that it differs substantially from it.
	Low	The true effect can differ substantially from the estimated effect.
	Very Low	The true effect probably differs substantially from the estimated effect.

Tabel 33: Grades of recommendation en Level of evidence van de NHG AOM 2014-richtlijn.

NICE respiratory tract 2008		
<b>Levels of evidence</b>	1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
	1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
	1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
	2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the

		relationship is not causal
	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
	4	Expert opinion

Tabel 34: Grades of recommendation en Level of evidence van de NICE respiratory tract 2008-richtlijn.

UoM AOM 2013		
Grades of recommendation	I	Generally should be performed
	II	May be reasonable to perform
	III	Generally should not be performed
Levels of evidence	A	Randomized controlled trials
	B	Controlled trials, no randomization
	C	Observational trials
	D	Opinion of expert panel

Tabel 35: Grades of recommendation en Level of evidence van de UoM AOM 2013-richtlijn.

### 6.1.1.3 Agree II score

Informatie over de Agree II score kan gevonden worden in het hoofdstuk “Methodologie”.

Een samenvatting van de beoordeling van de individuele items van de domeinscore door de literatuurgroep voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel. De totale domeinscore werd ook in deze tabel gerapporteerd.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
AAP AOM 2013	6	7	7	5	7	7	5	6	50	89%
NHG AOM 2014	7	3	5	2	6	7	6	2	39	70%
NICE respiratory tract 2008	7	7	7	6	5	7	5	5	49	88%
UoM AOM 2013	5	4	5	4	6	5	5	2	36	64%

Tabel 36: AGREE-score van de geselecteerde richtlijnen op het item “Rigour of development”, zie Methodologie voor een beschrijving van de items.

### 6.1.1.4 Geïncludeerde populaties – interventies – outcomes – ontwikkelingsgroep – doelpubliek

Voor de geïncludeerde populaties, interventies, belangrijkste eindpunten, de ontwikkelingsgroep en het doelpubliek van de geselecteerde richtlijnen, verwijzen we naar het volledig rapport.

### 6.1.2 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 episodes per jaar.

### 6.1.3 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 onderveeld 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
- Hoogrisicogroepen

Niveaus van evidentie voor deze aanbevelingen zijn matig tot hoog.

### 6.1.4 Keuze van antibioticum, dosis en duur

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 verzwakende factoren (zoals purulente conjunctivitis) worden andere tweedekes-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.

### 6.1.5 Niet-antibiotische behandeling

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.

#### 6.1.6 Doorverwijzing

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

Deze richtlijnen adviseren doorverwijzing naar een pediater 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.

## 6.2 Samenvatting van de evidentie

### 6.2.1 Antibiotica versus placebo

<b>Antibiotics versus placebo for acute otitis media</b>			
Bibliography: Cochrane Venekamp 2015(38)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain at 24 hours</b>	1394 (6 studies)	RR: 0.89 (0.78 to 1.01) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> High: As assessed by Cochrane group Directness: -1 (low dose)
<b>Pain at 2 to 3 days</b>	2320 (7 studies)	<b>RR: 0.70 (0.57 to 0.86)</b> SS <b>(less pain with AB)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> High: As assessed by Cochrane group Directness: -1 (low dose)
<b>Pain at 4 to 7 days</b>	1347 (8 studies)	<b>RR: 0.76 (0.63 to 0.91)</b> SS <b>(less pain with AB)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> High: As assessed by Cochrane group Directness: -1 (low dose)
<b>Pain at 10 to 12 days</b>	278 (1 study)	<b>RR: 0.33 (0.17 to 0.66)</b> SS <b>(less pain with AB)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> As assessed by Cochrane group
<b>Tympanic membrane perforation</b>	1075 (5 studies)	<b>RR: 0.37 (0.18 to 0.76)</b> SS <b>(less tympanic membrane perforation with AB)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality:ok Consistency: ok Directness: -1 (low dose) Imprecision:ok
<b>Contralateral otitis (in unilateral cases)</b>	906 (4 studies)	<b>RR: 0.49 (0.25 to 0.95)</b> SS <b>(less contralateral otitis with AB)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality:-1; unclear randomization, unclear ITT Consistency: ok Directness: -1 (low dose) Imprecision: ok
<b>Late AOM recurrences</b>	2200 (6 studies)	RR: 0.93 (0.78 to 1.10) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear randomization, unclear ITT Consistency: ok Directness: -1 (low dose) Imprecision: ok
<b>Vomiting, diarrhoea or rash</b>	2107 (8 studies)	<b>RR: 1.38 (1.19 to 1.59)</b> SS <b>(more vomiting, diarrhoea or rash with AB)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> High: As assessed by Cochrane group Directness: -1 (low dose)

Tabel 37

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

De kinderen die in de 12 studies werden geïncludeerd waren tussen 2 maand en 15 jaar oud. 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: MODERATE quality of evidence*

Bij *kinderen met acute otitis media*, resulteerde een behandeling met antibiotica, vergeleken met placebo, 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: MODERATE quality of evidence*

Bij *kinderen met acute otitis media*, resulteerde een behandeling met antibiotica, vergeleken met placebo, in een statistisch significante **afname** van *contralateral otitis*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij *kinderen met acute otitis media*, resulteerde een behandeling met antibiotica, vergeleken met placebo, **niet** in een statistisch significant verschil van *laat herval van acute otitis media*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij *kinderen met acute otitis media*, resulteerde een behandeling met antibiotica, vergeleken met placebo, in een statistisch significante **toename** van *braken, diarree of rash*.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*



## 6.2.2 Antibioticum A versus antibioticum B

### 6.2.2.1 Ampicilline of amoxicilline (7-10d) vs ceftriaxon (eenmalige dosis) voor acute otitis media

Amoxicillin vs ceftriaxone for acute otitis media			
Bibliography: Shekelle 2010(3)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Treatment success	571 (4 studies) 5 – 14 d	Risk Difference= 0% (-7 to 7) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality:-1 low JADAD in 2/4 studies Consistency: problems, but no points deducted Directness: -1 (low dose) Imprecision:ok
Adverse events	571 (4 studies) 5 – 14 d	No numbers available (not reported or NS)	Not estimable

Tabel 38

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 kinderen waren tussen 6 maand en 12 jaar oud.

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 ceftriaxone, niet in een statistisch significant verschil van succes van de behandeling.*

*GRADE: LOW quality of evidence*

We hebben geen informatie over de proportie die hervalt.

Ongewenste effecten werden zeer beperkt gerapporteerd. Voor dit eindpunt kan geen conclusie gemaakt worden.

*GRADE: Not estimable.*

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

### 6.2.2.2 Amoxicilline - clavulaanzuur (10d) vs ceftriaxon (eenmalig dosis) voor acute otitis media

Amoxicillin – clavulanate for 10 days vs ceftriaxone single dose for acute otitis media			
Bibliography: Shekelle 2010(3)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Treatment success	1590 (5 studies)	Absolute RD= 3% (-2 to 7) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality:-1 open label, low jaded in 2/5 Consistency: OK Directness: OK Imprecision:OK
Overall adverse events	513 (1 study)	<b>Absolute RD= 16% (9% to 24%) SS Amoxicillin-clavulanate associated with greater overall AE rate</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -2 open label, selective reporting (no information from 4 other trials) Consistency: N/A Directness: ok Imprecision:ok
Diarrhea	513 (1 study)	<b>Absolute RD= 13% (6% to 20%) SS Amoxicillin clavulanate associated with greater rate of diarrhea</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -2 open label, selective reporting (no information from 4 other trials) Consistency: N/A Directness: ok Imprecision:ok

Tabel 39

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 1590 kinderen werden geïnccludeerd. 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. De kinderen waren tussen 3 maand en 10 jaar oud.

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: MODERATE quality of evidence

We hebben geen informatie over de proportie die hervalt.

Bij kinderen met *acute otitis media*, resulteerde een behandeling met amoxicilline+clavulaanzuur gedurende 10 dagen, vergeleken met een eenmalige dosis ceftriaxon, in een statistisch significante **toename** van totale ongewenste effecten.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij kinderen met *acute otitis media*, resulteerde een behandeling met amoxicilline+clavulaanzuur gedurende 10 dagen, vergeleken met een eenmalige dosis ceftriaxon, in een statistisch significante **toename van diarree**.

*GRADE: LOW quality of evidence*

### 6.2.2.3 Amoxicilline - clavulaanzuur (10d) vs azithromycine (3-5d) voor acute otitis media

amoxicillin – clavulanate (10 days) vs azithromycine (3-5 days) for acute otitis media			
Bibliography: Shekelle 2010(3)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Treatment success	2057 (9 studies) 3-14 days	Absolute RD= 0% (-7 to 6) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 low JADAD scores, heterogeneity present Consistency: see above Directness: ok Imprecision: ok
Overall adverse events	? (3 studies)	<b>Absolute RD =19%( 9%, 29%) SS more overall AE with amoxicillin-clavulanate</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: : -2 low JADAD scores, selective reporting Consistency: ? Directness: ok Imprecision:ok
Gastrointestinal adverse events	? (3 studies)	<b>Absolute RD= 18% (8%, 28%) SS more gastrointestinal AE with amoxicillin-clavulanate</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: : -2 low JADAD scores, selective reporting Consistency: ? Directness: ok Imprecision:ok
Vomiting	373 (1 study) 10 days	Absolute risk 1% vs 2% NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: : -2 low JADAD scores, selective reporting Consistency: N/A Directness: ok Imprecision: unclear

Tabel 40

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 2057 kinderen werden geïncludeerd. De kinderen waren tussen 6 maand en 12 jaar oud. 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: MODERATE quality of evidence*

We hebben geen informatie over de proportie die hervalt

Bij *kinderen met acute otitis media*, resulteerde een behandeling met amoxicilline+clavulaanzuur gedurende 10 dagen, vergeleken met azithromycine gedurende 3 tot 5 dagen, in een statistisch significante **toename** van *totale ongewenste effecten* en van *gastro-intestinale ongewenste effecten*.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

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 *braken*.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

## 6.2.3 Duur van de behandeling met een antibioticum

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

<b>Short course antibiotic &gt; 48 hours (and &lt;7 days) versus &gt; 7 days for acute otitis media</b>			
Bibliography: Cochrane Kozyrskyj 2010 (39)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies)</b>	<b>Results (OR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Treatment failure at 1 month or less</b>	5093 (16 studies)	<b>1.34 [1.15, 1.55]</b> <b>SS</b> <b>(more treatment failure with short course)</b>	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: -1 (unclear blinding, selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 (comparison; not the same antibiotics) Imprecision: ok
<b>Treatment failure at 8 to 19 days</b>	3932 (11 studies)	<b>1.37 [1.15, 1.64]</b> <b>SS</b> <b>(more treatment failure with short course)</b>	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: 1 (unclear blinding, selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 (comparison; not the same antibiotics) Imprecision: ok
<b>Treatment failure at 20 to 30 days</b>	2476 (9 studies)	1.16 [0.94, 1.42] NS	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: 1 (unclear blinding, selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 (comparison; not the same antibiotics) Imprecision: ok
<b>Treatment failure at 3 months or less</b>	2068 (7 studies)	1.18 [0.98, 1.41] NS	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: 1 (unclear blinding, selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 (comparison; not the same antibiotics) Imprecision: ok
<b>Treatment failure at 90 days</b>	207 (2 studies)	1.16 [0.65, 2.06] NS	<b>⊕⊕⊕⊖: MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Treatment failure at 30 to 45 days</b>	1861 (5 studies)	1.18 [0.97, 1.43] NS	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: 1 (unclear blinding, selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 (comparison; not the same antibiotics) Imprecision: ok
<b>Gastrointestinal adverse effects</b>	4918 (13 studies)	<b>0.72 (0.60 to 0.87)</b> <b>SS</b> <b>(less adverse effects with short course)</b>	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: 1 (unclear blinding, selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 (comparison; not the same antibiotics) Imprecision: ok

Tabel 41

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 kinderen in deze studies waren 1 maand tot 14 jaar oud. 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.

In 10 van de 17 studies werd hetzelfde antibioticum gebruikt in beide armen. Een sensitiviteitsanalyse die enkel deze studies includeerde werd uitgevoerd en wordt in het volgende deel besproken (zie 6.2.3.2 **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.**)

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: LOW quality of evidence*

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), **niet** in een statistisch significant verschil van *falen van de behandeling op 90 dagen.*

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

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), **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: LOW quality of evidence*

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 **afname van gastro-intestinale ongewenste effecten.**

*GRADE: LOW quality of evidence*

6.2.3.2 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 (39)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (OR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Treatment failure at 1 month or less	3311 (9 studies)	OR 1.65 [1.35, 2.01] SS (more treatment failure with short course)	⊕⊕⊕⊖: MODERATE Study quality: -1 (unclear blinding, selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Treatment failure at 8 to 19 days	2153 (6 studies)	OR 1.97 [1.54, 2.52] SS (more treatment failure with short course)	⊕⊕⊕⊕: HIGH Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Treatment failure at 20 to 30 days	1319 (4 studies)	OR 1.27 [0.92, 1.76] NS	⊕⊕⊕⊖: MODERATE Study quality: 1 (unclear blinding) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Treatment failure at 3 months or less	1492 (5 studies)	OR 1.24 [1.00, 1.53] NS	⊕⊕⊕⊕: HIGH Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Treatment failure at 90 days	207 (2 studies)	OR 1.16 [0.65, 2.06] NS	⊕⊕⊕⊖: MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
Treatment failure at 30 to 45 days	1285 (3 studies)	OR 1.25 [1.00, 1.57] NS	⊕⊕⊕⊖: MODERATE Study quality: -1 (selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 42

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 kinderen in deze studies waren 1 maand tot 14 jaar oud. 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: MODERATE quality of evidence*

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 dag 8 tot 19*.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

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), **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: MODERATE quality of evidence*

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), **niet** in een statistisch significant verschil van *falen van de behandeling op 3 maand of minder*.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

## 6.2.4 Dosis A versus dosis B

### 6.2.4.1 Een of twee dagelijkse dosissen vs drie dagelijkse dosissen amoxicilline met of zonder clavulaanzuur

<b>One or two daily doses vs three daily doses amoxicillin with or without clavulanate in acute otitis media</b>			
Bibliography: Cochrane Thanaviratnanich(40)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (RR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Clinical cure rate at the end of therapy</b>	1601 (5 studies)	RR: 1.03 (0.99 to 1.07) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision:ok
<b>Clinical cure rate during therapy</b>	448 (2 studies)	RR: 1.06 (0.85 to 1.33) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (allocation concealment, selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision:ok
<b>Clinical cure rate at post-treatment</b>	1476 (4 studies)	RR: 1.02 (0.95 to 1.09) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision:ok
<b>AOM complications: Recurrent AOM after completion of therapy</b>	1029 (3 studies)	RR: 1.21 (0.52 to 2.81) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Adverse reactions to medication (overall)</b>	878 (2 studies)	RR: 0.92 (0.52 to 1.63) NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: -1 (I <sup>2</sup> =80%) Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Specific adverse reactions to medication: Diarrhoea</b>	1563 (4 studies)	RR: 0.70 (0.49 to 1.00) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Specific adverse reactions to medication: Skin adverse events</b>	1100 (3 studies)	RR: 0.74 (0.46 to 1.18) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Compliance rate</b>	1520 (4 studies)	RR: 1.04 (0.98 to 1.10) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
------------------------	---------------------	-------------------------------	--

Tabel 43

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.

De 5 studies in deze meta-analyse includeerden kinderen van 2 maand tot 12 jaar oud. Amoxicilline met clavulaanzuur werd in 3 studies gebruikt, amoxicilline alleen in 2 studies. De behandelingsduur was 10 dagen in 4 studies, en 7-10 dagen in 1 studie.

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 ons vertrouwen 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: MODERATE quality of evidence*

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 *recurrente AOM na het voltooiën van de behandeling*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

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 *ongewenste effecten door medicatie (globaal)*.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

### 6.2.4.2 Een of twee dagelijkse dosissen versus drie dagelijkse dosissen amoxicilline alleen

<b>One or two daily doses vs three daily doses amoxicillin in acute otitis media</b>			
Bibliography: Cochrane Thanaviratnanich(40)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Clinical cure rate at the end of therapy</b>	177 (2 studies)	RR: 1.05 (0.82 to 1.34) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: ok Directness: -1 (low dose) Imprecision: ok
<b>Clinical cure rate during therapy</b>	63 (1 study)	<b>RR: 1.17 (1.01 to 1.37)</b> <b>SS</b> <b>(higher clinical cure rate during therapy with one or two daily doses versus three)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: na Directness: -1 (low dose) Imprecision: ok
<b>Clinical cure rate at post-treatment</b>	95 (1 study)	RR: 0.93 (0.85 to 1.03) NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: na Directness: -1 (low dose) Imprecision: ok
<b>AOM complications: Recurrent AOM after completion of therapy</b>	100 (1 study)	RR: 4.16 (0.48 to 35.95) NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: na Directness: -1 (low dose) Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Specific adverse reactions to medication: Diarrhoea</b>	110 (1 study)	RR: 1.00 (0.06 to 15.59) NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: na Directness: -1 (low dose) Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Specific adverse reactions to medication: Skin adverse events</b>	110 (1 study)	RR: 1.00 (0.21 to 4.74) NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: na Directness: -1 (low dose) Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Compliance rate</b>	67 (1 study)	RR: 1.00 (0.94 to 1.06) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: na Directness: -1 (low dose)

Tabel 44

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 2 studies in deze meta-analyse includeerden kinderen van 6 maand tot 12 jaar oud. 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 ons vertrouwen 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: LOW quality of evidence*

Bij kinderen met *acute otitis media*, resulteerde een behandeling met 1 of 2 dagelijkse doses amoxicilline, vergeleken met drie dagelijkse doses, in een statistisch significante **toename** van *klinische genezing gedurende de behandeling*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

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 *recurrente AOM na het voltooien van de behandeling, diarree, of ongewenste effecten van de huid*.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

6.2.4.3 Een of twee dagelijkse dosissen vs drie dagelijkse dosissen amoxicilline +clavulaanzuur

<b>One or two daily doses vs three daily doses amoxicillin/clavulanate in acute otitis media</b>			
Bibliography: Cochrane Thanaviratananich(40)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Clinical cure rate at the end of therapy</b>	1424 (3 studies)	RR: 1.03 (0.99 to 1.07) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Clinical cure rate during therapy</b>	385 (1 study)	RR: 1.00 (0.70 to 1.42) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 ( allocation concealment, risk incomplete outcome data) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Clinical cure rate at post-treatment</b>	1381 (3 studies)	RR: 1.04 (0.98 to 1.10) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>AOM complications: Recurrent AOM after completion of therapy</b>	929 (2 studies)	RR: 1.01 (0.39 to 2.60) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Adverse reactions to medication: Overall</b>	878 (2 studies)	RR: 0.92 (0.52 to 1.63) NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: -1 (I <sup>2</sup> =80%) Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Specific adverse reactions to medication: Diarrhoea</b>	1453 (3 study)	RR: 0.70 (0.48 to 1.00) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Specific adverse reactions to medication: Skin adverse events</b>	990 (2 studies)	RR: 0.72 (0.44 to 1.17) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Compliance rate</b>	1453	RR: 1.05 (0.98 to 1.13)	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b>

	(3 studies)	NS	Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
--	-------------	----	---

Tabel 45

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 geïnccludeerde 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 ons vertrouwen in de resultaten.

Bij kinderen met *acute otitis media*, resulteerde een behandeling met 1 of 2 dagelijkse doses amoxicilline+ clavulaanzur, 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: MODERATE quality of evidence*

Bij kinderen met *acute otitis media*, resulteerde een behandeling met 1 of 2 dagelijkse doses amoxicilline+ clavulaanzur, vergeleken met drie dagelijkse doses, **niet** in een statistisch significant verschil van *recurrente AOM na het voltooien van de behandeling*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij kinderen met *acute otitis media*, resulteerde een behandeling met 1 of 2 dagelijkse doses amoxicilline+ clavulaanzur, vergeleken met drie dagelijkse doses, **niet** in een statistisch significant verschil van *ongewenste effecten door medicatie (globaal)*.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

## 6.2.5 Onmiddellijk AB versus afwachtend beleid

<b>Immediate antibiotics versus expectant observation</b>			
Bibliography: Cochrane Venekamp 2015(38)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (RR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain at 3 to 7 days</b>	959 (4 studies)	RR: 0.75 (0.50 to 1.12) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (outcome assessor not blinded in 2 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain at 11 to 14 days</b>	247 (1 study)	RR: 0.91 (0.75 to 1.10) NS	⊕⊕⊕⊕: <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Tympanic membrane perforation</b>	179 (1 study)	Crude AR: 0/92 vs. 0/87 Not estimable	Insufficient data
<b>AOM recurrences</b>	209 (1 study)	RR: 1.41 (0.74 to 2.69) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Vomiting, diarrhoea or rash</b>	550 (2 studies)	<b>RR: 1.71 (1.24 to 2.63)</b> <b>SS</b> <b>(more vomiting, diarrhoea or rash with AB)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: (outcome assessor not blinded in 1 study) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 46

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

De kinderen die in de vier studies werden geïncludeerd waren 6 maand tot 16 jaar oud. 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”. In alle gevallen werd aan de ouders gevraagd om voldoende pijnstilling te voorzien.

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: MODERATE quality of evidence*

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 11 tot 14*.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

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*

Bij kinderen met *acute otitis media*, resulteerde een onmiddellijke behandeling met antibiotica, vergeleken met een afwachtend beleid, **niet** in een statistisch significant verschil van *recurrente acute otitis media*.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij kinderen met *acute otitis media*, resulteerde een onmiddellijke behandeling met antibiotica, vergeleken met een afwachtend beleid, in een statistisch significante **toename** van *braken, diarree of rash*.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

## 6.2.6 Acute behandeling van recurrenente of persisterende otitis media

### 6.2.6.1 Amoxicilline – clavulanaanzuur (10d) vs levofloxacin 10 d voor de behandeling van recurrenente or persisterende otitis media

Amoxicillin – clavulanate 10d vs levofloxacin 10 d for the treatment of recurrent or persistent AOM			
Bibliography: Shekelle 2010(3)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Clinical success (cure and improved)</b>	1650 (1 study) 17d	on day 10-17 Levoflox: 84% Amoxiclav:80% Absolute RD= -3.2% (-7.2 to 0.8) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality:-1 open label Consistency: N/A Directness: ok Imprecision:-1 minimal clinically important difference not ruled out
<b>Overall adverse events</b>	1650 (1 study) 17d	Levoflox: 54% Amoxiclav: 58% Absolute RD= -4.2% (-8 to 1.3) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality:-1 open label Consistency: N/A Directness: ok Imprecision:-1 minimal clinically important difference not ruled out
<b>Diarrhea</b>	1650 (1 study) 17d	Levoflox: 13% Amoxiclav: 20% <b>Absolute RD= -7% (-10 to -3)</b> <b>SS</b> <b>(More diarrhea with amoxicillin-clavulanate)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality:-1 open label Consistency: N/A Directness: ok Imprecision:-1 clinically unimportant difference not ruled out
<b>Musculoskeletal adverse events</b>	1650 (1 study) 17d	Levo: 2.8% Amoxiclav: 2.3% Absolute RD= 0.5%(-1 to 2) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality:--2 open label, short follow-up Consistency: N/A Directness: ok Imprecision:ok

Tabel 47

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 or persisterende otitis media. 1650 kinderen tussen 6 maand en 5 jaar werden geïncludeerd.

Bij kinderen met recurrenente or 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: LOW quality of evidence

Bij kinderen met recurrenente or persisterende otitis media, resulteerde een behandeling met amoxicilline+clavulaanzuur gedurende 10 dagen, vergeleken met levofloxacin, **niet** in een statistisch significant verschil van totale ongewenste effecten.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij kinderen met *recurrente or persisterende otitis media*, resulteerde een behandeling met amoxicilline+clavulaanzuur gedurende 10 dagen, vergeleken met levofloxacin, in een statistisch significante **toename** van *diarree*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij kinderen met *recurrente or persisterende otitis media*, resulteerde een behandeling met amoxicilline+clavulaanzuur gedurende 10 dagen, vergeleken met levofloxacin, **niet** in een statistisch significant verschil van *musculoskeletale ongewenste effecten*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

6.2.6.2 Amoxicilline – clavulanaanzuur (10d) vs azithromycine (3d) voor de behandeling van recurrenente or persisterende otitis media

<b>Amoxicillin-clavulanate (10d) vs azithromycin (3d) for the treatment of recurrent or persistent AOM</b>			
Bibliography: Shekelle 2010(3)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (95%CI)</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Treatment success</b>	296 (1 study) 16d	Success rate on day 12-16: Amoxiclav: 84% Azithromycin: 86% Absolute RD= -1.8% (-10.0 to 6.4) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: N/A Directness: ok Imprecision:-1 95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit
<b>Overall adverse events</b>	296 (1 study) 16d	Amoxiclav: 42% Azithromycin: 32% Absolute RD= 10% (-0.7 to 21) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: N/A Directness: ok Imprecision:-1 95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit
<b>Diarrhea</b>	296 (1 study) 16d	Amoxiclav: 30% Azithromycin: 20% <b>Absolute RD= 10% (0.5 to 20)</b> <b>SS more diarrhea with amoxicillin-clavulanate</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: N/A Directness: ok Imprecision:-1 95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit
<b>Other adverse events</b>	296 (1 study) 16d	NS difference in abdominal pain, anorexia, dermatitis, Rash, vomiting	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: N/A Directness: ok Imprecision:-1 95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit

Tabel 48

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 or persisterende otitis media. 296 kinderen tussen 6 maand en 6 jaar werden geïncludeerd.

Bij kinderen met recurrenente or 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: LOW quality of evidence

Bij kinderen met *recurrente or 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 *totale ongewenste effecten*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij kinderen met *recurrente or persisterende otitis media*, resulteerde een behandeling met amoxicilline+clavulaanzuur gedurende 10 dagen, vergeleken met azithromycine gedurende 3 dagen, in een statistisch significante **toename** van *diarree*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

### 6.2.7 Profylactische AB ter preventie van recurrenente AOM

In deze systematische review (Shekelle 2010(3)), 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 rapporteren we deze review niet in detail.

## 7 Acute rhinosinusitis

### 7.1 Samenvatting van de richtlijnen

#### 7.1.1 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

##### 7.1.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport, kunnen gevonden worden in onderstaande tabel.

Abbreviation	Guideline
<b>AAP sinusitis 2013(41)</b>	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 - 2013
<b>BAPCOC 2012(5)</b>	BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk; editie 2012/ Guide Belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire; édition 2012
<b>IDSA sinusitis 2012(42)</b>	Chow A., Benninger M., et al.: Infectious Disease Society of America - clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults.
<b>NHG sinusitis 2014(43)</b>	NHG- Dutch College of General Practitioners – Standaard acute rhinosinusitis - 2014

Tabel 49: De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport

##### 7.1.1.2 Grades of recommendation

De *grades of recommendation* (sterkte van de aanbeveling) en *levels of evidence* (niveaus van evidentie) zoals gedefinieerd in elke richtlijn, kunnen gevonden worden in onderstaande figuren en tabellen.

#### **AAP SINUSITIS 2013**

Evidence Quality	Preponderance of Benefit or Harm	Balance of Benefit and Harm
A. Well designed RCTs or diagnostic studies on relevant population	Strong Recommendation	Option
B. RCTs or diagnostic studies with minor limitations;overwhelmingly consistent evidence from observational studies	Recommendation	
C. Observational studies (case-control and cohort design)		
D. Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Option	No Rec
X. Exceptional situations where validating studies cannot be performed and there is a clear preponderance of benefit or harm	Strong Recommendation Recommendation	

Figuur 1 Sterkte van de aanbeveling van de AAP sinusitis-richtlijn

TABLE Guideline Definitions for Evidence-Based Statements

Statement	Definition	Implication
Strong recommendation	A strong recommendation in favor of a particular action is made when the anticipated benefits of the recommended intervention clearly exceed the harms (as a strong recommendation against an action is made when the anticipated harms clearly exceed the benefits) and the quality of the supporting evidence is excellent. In some clearly identified circumstances, strong recommendations may be made when high-quality evidence is impossible to obtain and the anticipated benefits strongly outweigh the harms.	Clinicians should follow a strong recommendation unless a clear and compelling rationale for an alternative approach is present.
Recommendation	A recommendation in favor of a particular action is made when the anticipated benefits exceed the harms but the quality of evidence is not as strong. Again, in some clearly identified circumstances, recommendations may be made when high-quality evidence is impossible to obtain but the anticipated benefits outweigh the harms.	Clinicians would be prudent to follow a recommendation, but should remain alert to new information and sensitive to patient preferences.
Option	Options define courses that may be taken when either the quality of evidence is suspect or carefully performed studies have shown little clear advantage to one approach over another.	Clinicians should consider the option in their decision-making, and patient preference may have a substantial role.
No recommendation	No recommendation indicates that there is a lack of pertinent published evidence and that the anticipated balance of benefits and harms is presently unclear.	Clinicians should be alert to new published evidence that clarifies the balance of benefit versus harm.

Figuur 2: Definities van evidence based stellingen in de AAP sinusitis 2013-richtlijn

BAPCOC 2012		
<b>Grades of recommendation:</b>	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
<b>Levels of evidence</b>	A	High degree of evidence; RCTs without limitations or strong, compelling evidence from observational studies
	B	Medium level of evidence; RCTs with limitations or strong evidence from observational studies
	C	(very) low degree of evidence; observational studies or case studies

Tabel 50 Grades of recommendation en Level of evidence van de BAPCOC 2012-richtlijn



**Table 1. Strength of Recommendations and Quality of the Evidence<sup>a</sup>**

Strength of Recommendation and Quality of Evidence	Clarity of Balance Between Desirable and Undesirable Effects	Methodological Quality of Supporting Evidence (Examples)	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or vice versa	Consistent evidence from well-performed RCTs or exceptionally strong evidence from unbiased observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or vice versa	Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from unbiased observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research (if performed) is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Strong recommendation, low-quality evidence	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or vice versa	Evidence for at least 1 critical outcome from observational studies, RCTs with serious flaws or indirect evidence	Recommendation may change when higher-quality evidence becomes available. Further research (if performed) is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Strong recommendation, very low-quality evidence (very rarely applicable)	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or vice versa	Evidence for at least 1 critical outcome from unsystematic clinical observations or very indirect evidence	Recommendation may change when higher-quality evidence becomes available; any estimate of effect for at least 1 critical outcome is very uncertain.
Weak recommendation, high-quality evidence	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Consistent evidence from well-performed RCTs or exceptionally strong evidence from unbiased observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients or societal values. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Weak recommendation, moderate-quality evidence	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from unbiased observational studies	Alternative approaches likely to be better for some patients under some circumstances. Further research (if performed) is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Weak recommendation, low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of Desirable effects, harms, and burden; desirable effects, harms, and burden may be closely balanced	Evidence for at least 1 critical outcome from observational studies, from RCTs with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Weak recommendation, very low-quality evidence	Major uncertainty in the estimates of desirable effects, harms, and burden; desirable effects may or may not be balanced with undesirable effects	Evidence for at least 1 critical outcome from unsystematic clinical observations or very indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Any estimate of effect, for at least 1 critical outcome, is very uncertain.

Abbreviation: RCT, randomized controlled trial.

<sup>a</sup> Based on the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system [1–6].

**Figuur 3 Grades of recommendation en Level of evidence van de IDSA sinusitis-richtlijn**

De NHG-richtlijnen wijzen niet expliciet *grades of recommendation* of *levels of evidence* toe aan hun aanbevelingen. Ze voeren wel een GRADE-evaluatie uit van de geïncludeerde evidentie waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd. Ze drukken ook de sterkte van de aanbeveling uit in de bewoording van de aanbeveling zelf (d.w.z. sterk of zwak aanbevolen). (zie

[https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg\\_org/uploads/handleiding\\_standaarden\\_2015.pdf](https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/handleiding_standaarden_2015.pdf)).

NHG sinusitis 2014		
<b>Grades of recommendation:</b>	Strong; Expressed in the wording of the recommendation	/
	Weak; Expressed in the wording of the recommendation	This often means there is not enough evidence to recommend a specific option and that medical professionals, together with their patient, make a choice from different options.

<b>Levels of evidence</b>	High	The true effect lies close to the estimated effect
	Moderate	The true effect probably lies close to the estimated effect, but the possibility exists that it differs substantially from it.
	Low	The true effect can differ substantially from the estimated effect.
	Very Low	The true effect probably differs substantially from the estimated effect.

Tabel 51: Grades of recommendation en Level of evidence van de NHG sinusitis 2014-richtlijn

### 7.1.1.3 Agree II score

Informatie over de Agree II score kan gevonden worden in het hoofdstuk “Methodologie”.

Een samenvatting van de beoordeling door de literatuurgroep van de individuele items van de domeinscore voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel. De totale domeinscore werd ook in deze tabel gerapporteerd.

<b>Rigour of development item</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>Total</b>	<b>Domain score</b>
AAP Sinusitis 2013	6	6	6	2	7	7	3	7	<b>44</b>	<b>79%</b>
IDSA sinusitis 2012	6	4	7	7	7	6	2	3	<b>42</b>	<b>75%</b>
NHG sinusitis 2014	6	3	5	2	6	7	7	2	<b>38</b>	<b>68%</b>

Tabel 52: AGREE-score van de geselecteerde richtlijnen op het item “Rigour of development”, zie Methodologie voor een beschrijving van de items.

### 7.1.1.4 Geïnccludeerde populaties – interventies – outcomes – ontwikkelingsgroep – doelpubliek

Voor de geïnccludeerde populaties, interventies, belangrijkste eindpunten, de ontwikkelingsgroep en het doelpubliek van de geselecteerde richtlijnen, verwijzen we naar het volledig rapport.

### 7.1.2 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.

### 7.1.3 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.

### 7.1.4 Keuze van antibioticum, dosis en duur

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.

### 7.1.5 Niet-antibiotische behandeling

De *AAP sinusitis 2013*-richtlijn stelt dat er geen evidentie is om de werkzaamheid van intranasale corticosteroiden, 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, lage tot matige LoE). Intranasale corticosteroiden worden aanbevolen als een bijkomende behandeling bovenop antibioticatherapie (zwakke aanbeveling, matige LoE). Lokale of orale decongestiva worden niet aanbevolen (sterke aanbeveling, lage tot matige LoE).

*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.

### 7.1.6 Doorverwijzing

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.

## 7.2 Samenvatting van de evidentie

### 7.2.1 Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor acute rhinosinusitis

Antibiotics versus placebo or no treatment			
Bibliography: Cronin 2013(44)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Symptom improvement at 14 days	382 (4)	OR (odds ratio): <b>2 (95% CI: 1.16 – 3.47)</b> <b>SS</b> <b>(more symptoms improvement with AB)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 53

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 (<18 jaar oud).

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: MODERATE quality of evidence*

In een andere systematische review (Smith 2013(45)) 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.

## 7.2.2 Antibiotica en neusspoeling versus neusspoeling voor acute rhinosinusitis

Antibiotics versus nasal irrigation for acute rhinosinusitis			
Bibliography: Khoshdel 2014(46)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Clinical cure on third day of treatment	100 (1)	<b>AB-group: 34/40</b> <b>Control: 15/40</b>  <b>p&gt;0.001</b> <b>SS</b>  <b>(More clinical cure with AB)</b>  (No HR given, only p value)	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1, inadequate randomization, no ITT Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1, small number of participants
Clinical cure at day 14 of treatment	100 (1)	AB-group: 39/40 Control: 38/40  p > 0.05 NS  (No HR given, only p value)	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1, inadequate randomization, no ITT Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1, small number of participants

Tabel 54

Voor deze vergelijking werd maar één RCT gevonden.

In deze RCT door Koshdel et al., werd het gebruik van amoxicilline (80 mg/kg/dag in drie doses) plus neusspoeling met een fenylefrine-zoutoplossing vergeleken met enkel de neusspoeling met fenylefrine-zoutoplossing. Honderd kinderen met een recente bovenste luchtweginfectie of een verstopte neus gedurende meer dan 10 dagen (dus kinderen met een hoge kans van een acute bacteriële rhinosinusitis) werden gerecruteerd. De gemiddelde leeftijd was 7 jaar.

Bij kinderen met een acute rhinosinusitis, resulteerde een behandeling met amoxicilline en neusspoeling, vergeleken met enkel neusspoeling, in een statistisch significante **toename van het aantal klinisch genezen patiënten op dag 3**.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij kinderen met een acute rhinosinusitis, resulteerde een behandeling met amoxicilline en neusspoeling, vergeleken met enkel neusspoeling, **niet** in een statistisch significant verschil van het aantal klinisch genezen patiënten op dag 7.

GRADE: LOW quality of evidence

### 7.2.3 Antibioticum A versus antibioticum B voor acute rhinosinusitis

<b>Antibiotic A versus antibiotic B for acute rhinosinusitis</b>
--

Bibliography: Smith 2013(45)
------------------------------

Tabel 55

In deze systematische review door Smith(45), 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(47)) vergeleek een kortdurende kuur azithromycine met een langere kuur, en zal besproken worden in deel 7.2.4, over de duur van de behandeling.

## 7.2.4 Verschillende duur van hetzelfde AB voor acute rhinosinusitis

### 7.2.4.1 Azithromycine 10 mg/kg per dag gedurende 3 days versus azithromycine 10 mg/kg op dag 1, dan 5 mg/kg op dag 2-5

Azithromycin short course vs azithromycin long course			
Bibliography: Ficar 1997(47)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI)) <i>Calculated by bibliography group</i>	Quality of the evidence (GRADE)
Clinical cure	371 (1)	RR = 0.9973 (0.96 – 1.04) p = 0.9 NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -2 (Jadad score 1) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 56

Deze open-label RCT van Ficar(47) 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: LOW quality of evidence



## 8 Acute laryngitis

### 8.1 Conclusies uit de evidentie

#### 8.1.1 Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor valse kroep bij kinderen

##### 8.1.1.1 *Summary and conclusions*

<b>Antibiotics versus placebo or no treatment for croup in children</b>
---

Bibliography: Johnson 2009(48)
--------------------------------

Tabel 57

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.

## 9 Acute tracheïtis

We vonden voor deze pathologie geen SR's of RCT's die voldeden aan onze inclusiecriteria.

## 10 Acute bronchitis

### 10.1 Samenvatting van de richtlijnen

#### 10.1.1 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

##### 10.1.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport, kunnen gevonden worden in onderstaande tabel.

Abbreviation	Guideline
<b>BAPCOC 2012(5)</b>	BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk; editie 2012/ Guide Belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire; édition 2012
<b>DM acute cough 2011(49)</b>	Domus Medica acute hoest – opvolgrapport 2011
<b>NICE Respiratory tract 2008(8)</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence – Respiratory Tract Infections – antibiotic prescribing – 2008 (reaffirmed 2012)

Tabel 58: De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport

##### 10.1.1.2 Grades of recommendation

De *grades of recommendation* (sterkte van de aanbeveling) en *levels of evidence* (niveaus van evidentie) zoals gedefinieerd in elke richtlijn, kunnen gevonden worden in onderstaande tabellen.

BAPCOC 2012		
<b>Grades of recommendation:</b>	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
<b>Levels of evidence</b>	A	High degree of evidence; RCTs without limitations or strong, compelling evidence from observational studies
	B	Medium level of evidence; RCTs with limitations or strong evidence from observational studies
	C	(very) low degree of evidence; observational studies or case studies

Tabel 59: Grades of recommendation en Level of evidence van de BAPCOC 2012-richtlijn

DM acute cough 2011	
<b>Level 1</b>	For level 1 the condition is that at least two independently executed trials with converging results exist. Trials must be of the following type: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Good quality RCTs</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• An independent blind comparison of a diagnostic test with a reference test of good quality (patients from a target group undergo both the new diagnostic test and the reference test)</li> <li>• A prospective cohort study of good quality with a follow up of 80% or more</li> </ul> <p>For this level of evidence, a systematic review or meta-analysis of those types of articles with a high degree of consistency is also sufficient.</p> <p>Conclusions from those type of studies are formulated with <i>“it is proven that”</i></p>
<b>Level 2</b>	<p>For level 2 the condition is that at least two independently executed trials with converging results exist. Trials must be of the following types:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate quality RCTs</li> <li>• An independent blind comparison or a diagnostic test with a reference test of moderate quality (a fraction of the target group has been tested, or the reference test was not performed on every patient)</li> <li>• A (retrospective) cohort study of moderate quality or patient-control study</li> </ul> <p>For this level of evidence a systematic review or meta-analysis of those types of articles with a high degree of consistency is also sufficient.</p> <p>Conclusions from those type of studies are formulated with <i>“it is probably that”</i></p>
<b>Level 3</b>	<p>When there are no comparative studies of good quality, we speak of the third level of evidence:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There are no RCTs of good quality</li> <li>• There is only one study of moderate quality and there are no meta-analyses of moderate quality available</li> <li>• The results from RCTs or meta-analyses conflict</li> </ul> <p>Opinions of at least two experts, recommendations or conclusions after surveying the available evidence and reaching a consensus in the working group are also comprised in this level.</p> <p>Conclusions are formulated with <i>“there are indications that”</i> or <i>“the working group considers that”</i></p>

Tabel 60: Grades of recommendation en Level of evidence van de DM acute hoest 2011-richtlijn

NICE respiratory tract 2008		
Levels of evidence	1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
	1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias

	1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
	2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
	4	Expert opinion

Tabel 61: Grades of recommendation en Level of evidence van de NICE respiratory tract 2008-richtlijn

### 10.1.1.3 Agree II score

Informatie over de Agree II score kan gevonden worden in het hoofdstuk “Methodologie”.

Een samenvatting van de beoordeling door de literatuurgroep van de individuele items van de domeinscore voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel. De totale domeinscore werd ook in deze tabel gerapporteerd.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
DM acute cough 2011	7	2	3	4	2	7	6	7	<b>38</b>	<b>68%</b>
NICE respiratory tract 2008	7	7	7	6	5	7	5	5	<b>49</b>	<b>88%</b>

Tabel 62: AGREE-score van de geselecteerde richtlijnen op het item “Rigour of development”, zie Methodologie voor een beschrijving van de items.

### 10.1.1.4 Geïnccludeerde populaties – interventies – outcomes – ontwikkelingsgroep – doelpubliek

Voor de geïnccludeerde populaties, interventies, belangrijkste eindpunten, de ontwikkelingsgroep en het doelpubliek van de geselecteerde richtlijnen, verwijzen we naar het volledig rapport.

### 10.1.2 Definitie

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

### 10.1.3 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 immuundepressie of bij een ernstig zieke patiënt.

### 10.1.4 Keuze van antibioticum, dosis en duur

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

### 10.1.5 Niet-antibiotische behandeling

De richtlijn *DM acute cough 2012* stelt dat er weinig evidentie is om  $\beta$ 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.

### 10.1.6 Doorverwijzing

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.

## 10.2 Samenvatting van de evidentie

### 10.2.1 Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor acute bronchitis/ hoest

Antibiotics versus placebo or no treatment for bronchitis / cough			
Bibliography: Smith 2014(4)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Mean number of days of cough	426 (1)	Mean difference in days of cough: 0.11 (-1.00, 1.23) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (open label, no ITT) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Mean number of days of feeling ill	374 (1)	Mean difference in days of feeling ill: -0.86 (-1.97,0.25) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (open label, no ITT) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Mean number of days of impaired activities	374 (1)	Mean difference in days of impaired activities: -0.57 (-1.75,0.61) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (open label, no ITT) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Number of patients with adverse effect	334 (1)	RR: 0.95 (0.61 – 1.50) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (open label, no ITT) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 63

De systematische review en meta-analyse van Smith(4) rapporteert één open-label RCT bij kinderen (Little 2005(50)), waar een kuur van 10 dagen met antibiotica (750mg/dag in 3 doses per dag, 375 mg/dag indien jonger dan 10 jaar; erythromycine 1000 mg/dag in vier doses per dag bij allergie), werd vergeleken met geen behandeling.

Bij kinderen met acute hoest, resulteerde een behandeling met antibiotica, vergeleken met geen behandeling, **niet** in een statistisch significant verschil van *gemiddeld aantal dagen met hoest*.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

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 onwel zijn*.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij kinderen met acute hoest, resulteerde een behandeling met antibiotica (amoxicilline of erythromycine), vergeleken met geen behandeling, **niet** in een statistisch significant verschil in *gemiddeld aantal dagen met verminderde activiteit*.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij kinderen met acute hoest, resulteerde een behandeling met antibiotica, vergeleken met geen behandeling, **niet** in een statistisch significant verschil in *aantal patiënten met ongewenste effecten*.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*



### 10.2.2 Antibioticum A versus antibioticum B voor acute bronchitis

De *Clinical Evidence* systematische review door Wark(51), 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.

### 10.2.3 Uitgesteld AB versus onmiddellijk AB of geen AB voor acute bronchitis

In deze systematische review van Spurling et al. (33), werd maar één studie gevonden die onmiddellijk versus uitgesteld voorschrijven van antibiotica vergeleek voor eindpunten gerelateerd aan hoest (Arroll 2002(52)). Deze studie includeerde echter zowel volwassenen als kinderen, zonder subgroepanalyse bij de pediatrische populatie. De studie vond geen verschil tussen de twee voorschrijfstrategieën voor de klinische eindpunten koorts, hoest, pijn, of malaise.

## 11 Bronchiolitis

### 11.1 Samenvatting van de richtlijnen

#### 11.1.1 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

##### 11.1.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport, kunnen gevonden worden in onderstaande tabel.

Abbreviation	Guideline
<b>BAPCOC 2012(5)</b>	BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk; editie 2012/ Guide Belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire; édition 2012
<b>NICE bronchiolitis 2015(53)</b>	National Institute for Health and Care Excellence – Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children - 2015

Tabel 64: De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport

##### 11.1.1.2 Grades of recommendation

De *grades of recommendation* (sterkte van de aanbeveling) en *levels of evidence* (niveaus van evidentie) zoals gedefinieerd in elke richtlijn, kunnen gevonden worden in onderstaande tabellen.

BAPCOC 2012		
<b>Grades of recommendation:</b>	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
<b>Levels of evidence</b>	A	High degree of evidence; RCTs without limitations or strong, compelling evidence from observational studies
	B	Medium level of evidence; RCTs with limitations or strong evidence from observational studies
	C	(very) low degree of evidence; observational studies or case studies

Tabel 65: Grades of recommendation en Level of evidence van de BAPCOC 2012-richtlijn

De kwaliteit van de evidentie werd beoordeeld volgens de GRADE-methode, maar waar GRADE een symbool of label gebruikt om de sterkte van een aanbeveling aan te duiden, doet NICE dit niet. In plaats hiervan wordt de sterkte van de aanbeveling uitgedrukt in de bewoording van de aanbeveling (zie 9.3.3 in de NICE guidelines manual 2012).

NICE bronchiolitis 2015		
<b>Recommendations that must be used</b>	There is a legal duty to apply the recommendation / intervention	Use “must” or “must not” Use the passive voice: “intervention x must be used”
<b>Recommendations that should be used</b>	The intervention will do more good than harm and will be cost-effective	Use direct instructions Prefer “ (do not) offer, refer, advise, discuss” to “should”
<b>Recommendations that could be used</b>	The intervention will do more good than harm for most patients and will be cost-effective  Other options may be similarly cost-effective  Some patients may opt for a less effective but cheaper intervention  Results of the intervention are more likely to vary	Use direct instructions Prefer “(do not) consider” to “could” Other options depending on phrasing: “think about, assess”.

Tabel 66: Grades of recommendation en Level of evidence van de NICE bronchiolitis 2015-richtlijn

### 11.1.1.3 Agree II score

Informatie over de Agree II score kan gevonden worden in het hoofdstuk “Methodologie”.

Een samenvatting van de beoordeling door de literatuurgroep van de individuele items van de domeinscore voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel. De totale domeinscore werd ook in deze tabel gerapporteerd.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
NICE bronchiolitis 2015	6	3	6	4	5	7	4	1	36	64%

Tabel 67: AGREE-score van de geselecteerde richtlijnen op het item “Rigour of development”, zie Methodologie voor een beschrijving van de items.

### 11.1.1.4 Geïnccludeerde populaties – interventies – outcomes – ontwikkelingsgroep – doelpubliek

Voor de geïnccludeerde populaties, interventies, belangrijkste eindpunten, de ontwikkelingsgroep en het doelpubliek van de geselecteerde richtlijnen, verwijzen we naar het volledig rapport.

### 11.1.2 Definitie

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

### 11.1.3 Indicaties voor een behandeling met antibiotica

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

### 11.1.4 Keuze van antibioticum, dosis en duur

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

### 11.1.5 Niet-antibiotische behandeling

De richtlijn *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.

### 11.1.6 Doorverwijzing

Volgens de richtlijn *NICE bronchiolitis 2015*, zijn alarmsymptomen voor doorverwijzing naar het ziekenhuis een ademhalingsfrequentie hoger dan 60/min en (risico op) dehydratie. 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.

## 11.2 Samenvatting van de evidentie

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

<b>Antibiotics versus placebo or no treatment for bronchiolitis in children under two years of age</b>			
Bibliography: Farley 2014(54)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Deaths</b>	543 (5 studies)	Crude AR: 0/331 vs 0/212 OR Not estimable	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (3 RCTs with methodological flaws (incl inadequate randomization, no blinding) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: na
<b>Days of supplementary oxygen</b>	350 (3 studies)	MD -0.20 (-0.72 to 0.33) NS	⊕⊕⊕⊕: <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Wheeze (day 1)</b>	104 (1 study)	Crude AR: 61/61 vs 43/43 OR Not estimable	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -2 (inadequate rando, unclear allocation concealment, unclear methodology) Consistency: na Directness: ok Imprecision: na
<b>Wheeze (day 3)</b>	104 (1 study)	<b>OR 0.27 (0.12 to 0.62)</b> <b>SS</b> <b>(less wheeze on day 3 with AB)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -2 (inadequate rando, unclear allocation concealment, unclear methodology) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Wheeze (day 5)</b>	104 (1 study)	<b>OR 5.55 (1.18 to 26.05)</b> <b>SS</b> <b>(more wheeze on day 5 with AB)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -2 (inadequate rando, unclear allocation concealment, unclear methodology) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Wheeze (day 7)</b>	295 (1 study)	OR 2.18 (0.71 to 6.68) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (no blinding) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Oxygen saturation &lt;96% (day 1)</b>	104 (1 study)	OR 1.02 (0.47 to 2.24) NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (inadequate rando, unclear allocation concealment, unclear methodology) Consistency: na Directness: ok

			Imprecision: 1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Oxygen saturation &lt;96% (day 3)</b>	104 (1 study)	OR 2.48 (0.83 to 7.44) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -2 (inadequate rando, unclear allocation concealment, unclear methodology; only one study) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Oxygen saturation &lt;96% (day 5)</b>	104 (1 study)	OR 1.83 (0.43 to 9.91) NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (inadequate rando, unclear allocation concealment, unclear methodology; only one study) Consistency: na Directness: ok Imprecision: 1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Fever</b>	295 (1 study)	OR 1.37 (0.42 to 4.41) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality:-1 (no blinding) Consistency: na Directness: ok Imprecision:-1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Duration of symptoms</b>	123 (2 studies)	MD 0.32 (-1.14 to 1.78) NS	⊕⊕⊕⊕: <b>HIGH</b> Study quality:ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 68

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 recruteerden 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: LOW quality of evidence**

Bij *kinderen met bronchiolitis*, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo, in een statistisch significante **toename** van *wheeze op dag 5*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

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*.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Bij *kinderen met bronchiolitis*, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo, **niet** in een statistisch significant verschil van *mortaliteit of wheeze op dag 7*.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij *kinderen met bronchiolitis*, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo, **niet** in een statistisch significant verschil van *wheeze op dag 1, zuurstofsaturatie <96% op dag 3, of koorts*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij *kinderen met bronchiolitis*, resulteerde een behandeling met antibiotica, in vergelijking met placebo, **niet** in een statistisch significant verschil van *zuurstofsaturatie <96% op dag 1, of op dag 5*

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*



### 11.2.2 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(54)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Length of hospital stay	350 (3 studies)	MD -0.58 (-1.18 to 0.02) NS	⊕⊕⊕⊕: HIGH Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 69

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: HIGH quality of evidence

Azithromycin versus placebo for bronchiolitis in children under two years of age
Bibliography: Farley 2014(54)

Tabel 70

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*.

### 11.2.3 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(54)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Length of hospital stay	196 (1 study)	MD 0.70 (0.22 to 1.18) SS (greater length of hospital stay with erythromycin)	⊕⊕⊕⊖: MODERATE Study quality: -1 (no blinding, high risk of selective reporting) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 71

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: MODERATE quality of evidence

## 12 Community acquired pneumonia

### 12.1 Samenvatting van de richtlijnen

#### 12.1.1 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

##### 12.1.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport, kunnen gevonden worden in onderstaande tabel.

Abbreviation	Guideline
<b>BAPCOC 2012(5)</b>	BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk; editie 2012/ Guide Belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire; édition 2012
<b>IDSA CAP 2011(55)</b>	Infectious Diseases Society of America – The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age – 2011
<b>BTS CAP 2011(56)</b>	British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011

Tabel 72: De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport

##### 12.1.1.2 Grades of recommendation

De *grades of recommendation* (sterkte van de aanbeveling) en *levels of evidence* (niveaus van evidentie) zoals gedefinieerd in elke richtlijn, kunnen gevonden worden in onderstaande tabellen.

<b>BAPCOC 2012</b>		
<b>Grades of recommendation:</b>	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
<b>Levels of evidence</b>	A	High degree of evidence; RCTs without limitations or strong, compelling evidence from observational studies
	B	Medium level of evidence; RCTs with limitations or strong evidence from observational studies
	C	(very) low degree of evidence; observational studies or case studies

Tabel 73: Grades of recommendation en Level of evidence van de BAPCOC 2012-richtlijn

#### **IDSA CAP 2011**

Strength of Recommendations and Quality of Evidence			
Strength of recommendation and quality of evidence	Clarity of balance between desirable and undesirable effects	Methodologic quality of supporting evidence (examples)	Implications
<b>Strong recommendation</b>			
High-quality evidence	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or vice versa	Consistent evidence from well-performed RCTs <sup>a</sup> or exceptionally strong evidence from unbiased observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances; further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate-quality evidence	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or vice versa	Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from unbiased observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances; further research (if performed) is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low-quality evidence	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or vice versa	Evidence for $\geq 1$ critical outcome from observational studies, RCTs with serious flaws or indirect evidence	Recommendation may change when higher quality evidence becomes available; further research (if performed) is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low-quality evidence (rarely applicable)	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or vice versa	Evidence for $\geq 1$ critical outcome from unsystematic clinical observations or very indirect evidence	Recommendation may change when higher quality evidence becomes available; any estimate of effect for $\geq 1$ critical outcome is very uncertain.
<b>Weak recommendation</b>			
High-quality evidence	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Consistent evidence from well-performed RCTs or exceptionally strong evidence from unbiased observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients or societal values; further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate-quality evidence	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from unbiased observational studies	Alternative approaches are likely to be better for some patients under some circumstances; further research (if performed) is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of desirable effects, harms, and burden; desirable effects, harms, and burden may be closely balanced	Evidence for $\geq 1$ critical outcome from observational studies, from RCTs with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable; further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low-quality evidence	Major uncertainty in estimates of desirable effects, harms, and burden; desirable effects may or may not be balanced with undesirable effects may be closely balanced	Evidence for $\geq 1$ critical outcome from unsystematic clinical observations or 2very indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable; any estimate of effect, for at $\geq 1$ critical outcome, is very uncertain.

Figuur 4: Grades of recommendation en Level of evidence van de IDSA CAP 2011-richtlijn

### BTS CAP 2011:

Elke stelling wordt eerst een evidentieniveau (Ia tot IVb) toegekend door de auteurs van ieder hoofdstuk. Dan wordt een samenvattend evidentieniveau toegekend aan iedere stelling op het eind van ieder hoofdstuk, afhankelijk van de niveaus van evidentie die deze stelling ondersteunen. Uiteindelijk werd aan iedere aanbeveling een GRADE verbonden (A tot D), gebaseerd op een beoordeling van het geheel van de evidentie.

BTS CAP 2011		
Evidence level	Definition	Guideline statement grade

Ia	A good recent systematic review of studies designed to answer the question of interest	A+
Ib	One or more rigorous studies designed to answer the question, but not formally combined	A -
II	One or more prospective clinical studies which illuminate, but do not rigorously answer, the question.	B+
III	One or more retrospective clinical studies which illuminate, but do not rigorously answer, the question	B-
IVa	Formal combination of expert views	C
IVb	Other information	D

Tabel 74: Grades of recommendation en Level of evidence van de BTS CAP 2011-richtlijn

### 12.1.1.3 Agree II score

Informatie over de Agree II score kan gevonden worden in het hoofdstuk “Methodologie”.

Een samenvatting van de beoordeling door de literatuurgroep van de individuele items van de domeinscore voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel. De totale domeinscore werd ook in deze tabel gerapporteerd.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
<b>IDSA CAP 2011</b>	3	2	2	6	3	7	3	1	<b>27</b>	<b>48%</b>
<b>BTS CAP 2011</b>	7	5	4	1	3	6	3	5	<b>34</b>	<b>61%</b>

Tabel 75: AGREE-score van de geselecteerde richtlijnen op het item “Rigour of development”, zie Methodologie voor een beschrijving van de items.

### 12.1.1.4 Geïnccludeerde populaties - interventies - outcomes - ontwikkelingsgroep - doelpubliek

Voor de geïnccludeerde populaties, interventies, belangrijkste eindpunten, de ontwikkelingsgroep en het doelpubliek van de geselecteerde richtlijnen, verwijzen we naar het volledig rapport.

### 12.1.2 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.”

### 12.1.3 Indicaties voor een behandeling met antibiotica

De *BAPCOC 2012* en *BTS CAP 2011*-richtlijnen 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). 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).

### 12.1.4 Keuze van antibioticum, dosis en duur

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-amoxiclav of macroliden; azithromycine en clarithromycine werden vermeld door zowel *BAPCOC 2012* en *BTS CAP 2011*. Macroliden moeten volgens *IDSA CAP 2011* 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.

### 12.1.5 Niet-antibiotische behandeling

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).

### 12.1.6 Doorverwijzing

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* 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.

## 12.2 Samenvatting van de evidentie

### 12.2.1 Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor CAP bij kinderen

#### 12.2.1.1 AB vs placebo of geen behandeling voor pneumonia met wheeze bij kinderen

<b>Antibiotic therapy vs placebo or no treatment for pneumonia with wheeze in children</b>
Bibliography: Lassi 2014(57)

Tabel 76

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.



### *12.2.1.2 AB vs placebo of geen behandeling voor Mycoplasma pneumoniae-infectie*

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

Bibliography: Gardiner 2015(58)
---------------------------------

Tabel 77

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 rapporteerden we deze studie niet.

## 12.2.2 Antibioticum A versus antibioticum B voor CAP bij kinderen

### 12.2.2.1 Azithromycine vs erythromycine

<b>Azithromycin vs erythromycin for CAP in children</b>			
Bibliography: Lodha 2013(59)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (95%CI)</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Cure rate</b>	363 (3 studies)	OR 1.22 [0.50, 2.94] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1(open-label; unclear rando) Consistency: ok Directness: ok Imprecision:-1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Failure rate</b>	392 (3 studies)	OR 0.73 [0.18, 2.89] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1(open-label; unclear rando) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Side effects</b> (not specified)	153 (2 studies)	OR 0.92 [0.18, 4.73] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1(open-label; unclear rando, 2/2 studies funded by Pfizer) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )

Tabel 78

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: LOW quality of evidence*

### 12.2.2.2 Clarithromycine vs erythromycine

Clarithromycin vs erythromycin for CAP in children			
Bibliography: Lodha 2013(59)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Cure rate	234 (1 study)	OR 1.61 [0.84, 3.08] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando and allocation, open label) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Clinical success rate	234 (1 study)	OR 1.92 [0.45, 8.23] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando and allocation, open label) Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
Failure rate	234 (1 study)	OR 0.52 [0.12, 2.23] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando and allocation, open label) Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
Relapse rate	226 (1 study)	OR 0.17 [0.02, 1.45] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando and allocation, open label) Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
Adverse effects (not specified)	260 (1 study)	OR 1.07 [0.60, 1.90] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando and allocation, open label) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 79

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

Er werd maar één studie gevonden. Het 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: MODERATE quality of evidence.*

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 *klinisch succes, falen*, of van *herval*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

### 12.2.2.3 Azithromycine vs amoxicilline+clavulaanzuur

Azithromycin vs amoxicillin+clavulanate for pneumonia in children			
Bibliography: Laopaiboon 2015{Laopaiboon, 2015 #224			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Clinical failure	384 (3 studies)	RR 0.93 [ 0.45, 1.94 ] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unclear randomization and allocation, no blinding in 1 study) Consistency: ok Directness: -1 (low dose) Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>SUBGROUP: pediatric studies</b>			

Tabel 80

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 pediatrische 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, éénmaal 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 éénmaal 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: VERY LOW quality of evidence

#### 12.2.2.4 Azithromycine vs amoxicilline

<b>Azithromycin vs amoxicillin for CAP in children</b>
--

Bibliography: Lodha 2013(59)
------------------------------

Tabel 81

In deze systematisch review werd een search uitgevoerd voor RCT's waar een behandeling met azithromycine werd vergeleken met amoxicilline voor CAP bij kinderen.

We rapporteerden de resultaten niet aangezien de steekproefgrootte te klein was (<40 deelnemers per arm).

### 12.2.2.5 Amoxicilline+clavulaanzuur vs amoxicilline

<b>Amoxicillin/clavulanate vs amoxicillin for CAP in children</b>			
Bibliography: Lodha 2013(59)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (95%CI)</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Poor or no response</b>	100 (1 study)	<b>OR 0.08 [0.01, 0.67]</b> <b>SS</b> <b>(less cases of poor or no response with amoxicillin/clavulanate)</b>	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: -1 (unclear allocation, open label) Consistency: na Directness: -1 (dose) Imprecision: ok
<b>Cure rate</b>	100 (1 study)	<b>OR 10.44 [2.85, 38.21]</b> <b>SS</b> <b>(increased cure rate with amoxicillin/clavulanate)</b>	<b>⊕⊖⊖⊖: VERY LOW</b> Study quality: -1 (unclear allocation, open label) Consistency: na Directness: -1 (dose) Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Complications</b>	100 (1 study)	OR 5.21 [0.24, 111.24] NS	<b>⊕⊖⊖⊖: VERY LOW</b> Study quality: -1 (unclear allocation, open label) Consistency: na Directness: -1 (dose) Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Side effects (not specified)</b>	100 (1 study)	OR 5.21 [0.24, 111.24] NS	<b>⊕⊖⊖⊖: VERY LOW</b> Study quality: -1 (unclear allocation, open label) Consistency: na Directness: -1 (dose) Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )

Tabel 82

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: LOW quality of evidence*

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 **toename** van *genezing*.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Bij *kinderen met community-acquired pneumonia*, resulteerde een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur gedurende 10 dagen, vergeleken met amoxicilline gedurende 10 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van *complicaties, of ongewenste effecten*.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

### 12.2.2.6 Co-trimoxazol vs amoxicilline

<b>Cotrimoxazole vs amoxicillin for CAP in children</b>			
Bibliography: Lodha 2013(59)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (95%CI)</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Failure rate in non-severe pneumonia</b>	1787 (3 studies)	OR 1.18 [0.91, 1.51] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (open-label; unclear rando and allocation concealment) Consistency: ok Directness: -1(low dose) Imprecision: ok
<b>Death rate</b>	2050 (2 studies)	OR 2.08 [0.22, 20.06] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (open label) Consistency: ok Directness: -1(low dose) Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Cure rate</b>	1732 (2 studies)	OR 1.03 [0.56, 1.89] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (open-label; unclear rando and allocation concealment) Consistency: ok Directness: -1(low dose) Imprecision: ok

Tabel 83

In deze meta-analyse werd een behandeling met oraal cotrimoxazol 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 cotrimoxazol 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 cotrimoxazol gedurende 5 dagen, vergeleken met amoxicilline gedurende 3-5 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van *falen*, of *genezing*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij kinderen met *niet-ernstige community-acquired pneumonia*, resulteerde een behandeling met cotrimoxazol gedurende 5 dagen, vergeleken met amoxicilline gedurende 3-5 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van *mortaliteit*.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Een bijkomende RCT (Rajesh 2013(60)) 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), cotrimoxazol 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 cotrimoxazol.

Aangezien het echter ging om een open-label studie met ondermaatse rapportering (onduidelijke randomisatie, *allocation concealment*, *follow-up*, geen berekening van betrouwbaarheidsintervallen), is ons vertrouwen in deze resultaten zeer beperkt.

### 12.2.3 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(58)

Tabel 84

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.

## 12.2.4 Kortere vs langere duur van hetzelfde antibioticum voor CAP bij kinderen

### 12.2.4.1 3 dagen vs 5 dagen amoxicilline

3 days vs 5 days amoxicillin for non-severe CAP in children aged 2 -59 months			
Bibliography: Haider 2008(61)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Clinical cure	4012 (2 studies)	RR: 0.99 (0.97 to 1.01) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (low dose) Imprecision: ok
Treatment failure	4012 (2 studies)	RR: 1.11 (0.94 to 1.33) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (low dose) Imprecision: ok
Relapse rate	3577 (2 studies)	RR: 1.05 (0.69 to 1.60) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (low dose) Imprecision: ok

Tabel 85

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 geïnccludeerd 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: MODERATE quality of evidence

### 12.2.4.2 5 dagen amoxicilline vs 10 dagen amoxicilline

5 days versus 10 days amoxicillin for CAP in children			
Bibliography: Greenberg 2014(62)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Treatment failure within 30 days(PO)	98 (1 study)	0 vs 0	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (no ITT, high attrition) Consistency: na Directness: ok Imprecision: na

Tabel 86

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 ons vertrouwen 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: MODERATE**

### 12.2.4.3 3 dagen vs 5 dagen co-trimoxazol

3 days vs 5 days cotrimoxazole for non-severe CAP in children aged 2 -59 months			
Bibliography: Haider 2008(61)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Clinical cure	1589 (1 study)	RR 1.00 (0.97 to 1.03) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando, aloocation concealment) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Treatment failure	1589 (1 study)	RR 0.97 (0.72 to 1.30) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando, aloocation concealment) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Relapse rate	1892 (2 studies)	RR 1.12 (0.80 to 1.58) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando, aloocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 87

In deze meta-analyse werd een behandeling met oraal cotrimoxazol gedurende 3 dagen vergeleken met 5 dagen behandeling met cotrimoxazol bij kinderen met niet-ernstige CAP.

De kinderen die in de studies werden geïnccludeerd, waren tussen 2 en 59 maand oud.

Het is niet duidelijk hoe de diagnose van pneumonia werd gesteld.

De dosis van cotrimoxazol 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 cotrimoxazol, vergeleken met 5 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van *klinische genezing, falen van de behandeling, of herval*.

GRADE: MODERATE quality of evidence

## 12.2.5 Verschillende doseringsschema's van hetzelfde antibioticum voor CAP

### 12.2.5.1 Dubbele dosis co-trimoxazol vs standaarddosis

Double dose cotrimoxazole versus standard dose for non-severe CAP in children between 2 and 59 months of age			
Bibliography: Lassi 2014(63)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Treatment failure	1134 (1 study)	RR 1.10 (0.87 to 1.37) NS	⊕⊕⊕⊕: <b>HIGH</b> Study quality:ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 88

In deze systematische review, werd een dosis van 16/80 mg/kg/dag cotrimoxazol 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 cotrimoxazol 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: HIGH quality of evidence*



### 12.2.5.2 2x/dag vs 3x/dag amoxicilline

#### 3x/day vs 2x/day amoxicillin for non-severe CAP in children between 2 and 59 months of age

Bibliography: Lassi 2014(63)

Tabel 89

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). Ze voerden geen meta-analyse uit. Wij rapporteerden 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(64)

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Treatment failure up to 48 h of treatment</b>	820 (1 study)	Risk Difference(%): 0.2 (-5.5 to 6.0) NS	⊕⊕⊕⊕: <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Cumulative treatment failure up to 5 days after enrolment</b>	820 (1 study)	Risk Difference(%): 1.7 (-4.3 to 7.8) NS	⊕⊕⊕⊕: <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Cumulative treatment failure up to 14 days after enrolment</b>	820 (1 study)	Risk Difference(%): -3.0 (-9.7 to 3.7) NS	⊕⊕⊕⊕: <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse reactions</b>	820 (1 study)	3x/day: 23/376 (abdominal pain (n=1) diarrhoea (n=27) and urticaria (n=1))  2x/day: 28/369 (diarrhoea (n=27) and urticaria (n=1))  NS; p=0.5	Insufficient data

Tabel 90

We vonden 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 recrutering, of tot 14 dagen na recrutering.*

*GRADE: HIGH quality of evidence*

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 *ongewenste effecten.*

*GRADE: Insufficient data to GRADE*

### 12.2.5.3 2x/dag vs 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 2014(63)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Clinical cure rate	437 (1 study)	Risk difference: 3.2% (-4.36 to 10.80) NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -2(unclear allocation concealment, unclear blinding, >20% attrition and unequal in groups) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 91

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: LOW quality of evidence*

## 12.2.6 Verschillende toedieningswijzen van antibiotica voor CAP bij kinderen

### 12.2.6.1 Orale versus parenterale AB for ernstige and niet-ernstige pneumonie

Oral vs parenteral antibiotics for treatment of pneumonia in children			
Bibliography: Lodha 2013(59)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Failure rates on day 3	3942 (3 studies)	OR 0.95 [0.78, 1.15] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (open-label) Consistency: ok Directness: -1 (injectable AB not usually recommended in Be) Imprecision: ok
Failure rates on day 6	4331 (6 studies)	OR 0.84 [0.56, 1.24] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (open-label) Consistency: ok Directness: -1 (injectable AB not usually recommended in Be) Imprecision: ok
Failure rates in children below 5 years of age	3870 (3 studies)	OR 0.91 [0.76, 1.09] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (open-label) Consistency: ok Directness: -1 (injectable AB not usually recommended in Be) Imprecision: ok
Failure rates in children receiving oral amoxicillin or injectable antibiotics	4112 (4 studies)	OR 0.92 [0.77, 1.10] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (open-label) Consistency: ok Directness: -1 (injectable AB not usually recommended in Be) Imprecision: ok
Failure rate in children receiving cotrimoxazole or injectable penicillin	219 (2 studies)	OR 0.31 [0.03, 3.29] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (open-label) Consistency: -1 (I <sup>2</sup> =82%) Directness: -1 (injectable AB not usually recommended in Be) Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
Hospitalisations	458 (3 studies)	OR 1.13 [0.38, 3.34] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (open-label) Consistency: ok Directness: -1 (injectable AB not usually recommended in Be) Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
Relapse rates	2076 (2 studies)	OR 1.28 [0.34, 4.82] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (open-label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable

			harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Death rates</b>	3942 (3 studies)	<b>OR 0.15 [0.03, 0.87]</b> <b>SS</b> <b>(fewer deaths with oral treatment)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (open-label) Consistency: ok Directness: -1 (injectable AB not usually recommended in Be) Imprecision: ok
<b>Cure rate</b>	334 (2 studies)	<b>OR 5.05 [1.19, 21.33]</b> <b>SS</b> <b>(higher cure rate with oral treatment)</b>	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (open-label) Consistency: ok Directness: -1 (injectable AB not usually recommended in Be) Imprecision: ok

Tabel 92

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 cotrimoxazol.

De parenterale antibiotica die in de studies werden gebruikt waren IM procaïne penicilline, IV benzyl penicilline, 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: LOW quality of evidence*

Bij *kinderen met community-acquired pneumonia*, resulteerde een behandeling met orale antibiotica, vergeleken met parenterale antibiotica (IM of IV) in een statistisch significante **toename** van *genezing*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij *kinderen 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 op dag 3 of dag 6, of herval*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij *kinderen met community-acquired pneumonia*, resulteerde een behandeling met orale antibiotica, vergeleken met parenterale antibiotica (IM of IV), **niet** in een statistisch significant verschil van *ziekenhuisopnames*.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

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: LOW quality of evidence*

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: LOW quality of evidence*

Bij kinderen met *community-acquired pneumonia*, resulteerde een behandeling met oraal cotrimoxazol, vergeleken met injecteerbare antibiotica, **niet** in een statistisch significant verschil van *falen van de behandeling*.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

## 13 Urineweginfecties

### 13.1 Samenvatting van de richtlijnen

#### 13.1.1 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

##### 13.1.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport, kunnen gevonden worden in onderstaande tabel.

Abbreviation	Guideline
<b>AAP UTI 2011(65)</b>	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
<b>BAPCOC 2012(5)</b>	BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk; editie 2012/ Guide Belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire; édition 2012
<b>NHG UWI 2013(66)</b>	NHG - Dutch College of General Practitioners: Urineweginfecties (M05) - 2013

Tabel 93: De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport

##### 13.1.1.2 Grades of recommendation

De *grades of recommendation* (sterkte van de aanbeveling) en *levels of evidence* (niveaus van evidentie) zoals gedefinieerd in elke richtlijn, kunnen gevonden worden in onderstaande tabellen.

Evidence Quality	Preponderance of Benefit or Harm	Balance of Benefit and Harm
A. Well designed RCTs or diagnostic studies on relevant population	Strong Recommendation	Option
B. RCTs or diagnostic studies with minor limitations;overwhelmingly consistent evidence from observational studies	Recommendation	
C. Observational studies (case-control and cohort design)		
D. Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Option	No Rec
X. Exceptional situations where validating studies cannot be performed and there is a clear preponderance of benefit or harm	Strong Recommendation Recommendation	

Figuur 5 sterkte van de evidentie van de AAP-richtlijn

**TABLE** Guideline Definitions for Evidence-Based Statements

Statement	Definition	Implication
Strong recommendation	A strong recommendation in favor of a particular action is made when the anticipated benefits of the recommended intervention clearly exceed the harms (as a strong recommendation against an action is made when the anticipated harms clearly exceed the benefits) and the quality of the supporting evidence is excellent. In some clearly identified circumstances, strong recommendations may be made when high-quality evidence is impossible to obtain and the anticipated benefits strongly outweigh the harms.	Clinicians should follow a strong recommendation unless a clear and compelling rationale for an alternative approach is present.
Recommendation	A recommendation in favor of a particular action is made when the anticipated benefits exceed the harms but the quality of evidence is not as strong. Again, in some clearly identified circumstances, recommendations may be made when high-quality evidence is impossible to obtain but the anticipated benefits outweigh the harms.	Clinicians would be prudent to follow a recommendation, but should remain alert to new information and sensitive to patient preferences.
Option	Options define courses that may be taken when either the quality of evidence is suspect or carefully performed studies have shown little clear advantage to one approach over another.	Clinicians should consider the option in their decision-making, and patient preference may have a substantial role.
No recommendation	No recommendation indicates that there is a lack of pertinent published evidence and that the anticipated balance of benefits and harms is presently unclear.	Clinicians should be alert to new published evidence that clarifies the balance of benefit versus harm.

**Figuur 6** Definities voor de Evidence-based stellingen van de AAP-richtlijn

BAPCOG 2012		
<b>Grades of recommendation:</b>	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
<b>Levels of evidence</b>	A	High degree of evidence; RCTs without limitations or strong, compelling evidence from observational studies
	B	Medium level of evidence; RCTs with limitations or strong evidence from observational studies
	C	(very) low degree of evidence; observational studies or case studies

**Tabel 94** Grades of recommendation en Level of evidence van de BAPCOG 2012-richtlijn

De NHG-richtlijnen wijzen niet expliciet *grades of recommendation* of *levels of evidence* toe aan hun aanbevelingen. Ze voeren wel een GRADE-evaluatie uit van de geïncorporeerde evidentie waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd. Ze drukken ook de sterkte van de aanbeveling uit in de bewoording van de aanbeveling zelf (d.w.z. sterk of zwak aanbevolen). (zie [https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg\\_org/uploads/handleiding\\_standaarden\\_2015.pdf](https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/handleiding_standaarden_2015.pdf)).

De richtlijn NHG UWI 2013 werd echter geschreven vóór de publicatie van de handleiding. Het is dus niet duidelijk of deze *grades of recommendation* zijn toegepast in deze richtlijn.

NHG UWI 2013		
<b>Grades of recommendation:</b>	Strong; Expressed in the wording of the recommendation	/



	Weak; Expressed in the wording of the recommendation	This often means there is not enough evidence to recommend a specific option and that medical professionals, together with their patient, make a choice from different options.
<b>Levels of evidence</b>	High	The true effect lies close to the estimated effect
	Moderate	The true effect probably lies close to the estimated effect, but the possibility exists that it differs substantially from it.
	Low	The true effect can differ substantially from the estimated effect.
	Very Low	The true effect probably differs substantially from the estimated effect.

Tabel 95 Grades of recommendation en Level of evidence van de NHG UWI 2013-richtlijn

### 13.1.1.3 Agree II score

Informatie over de Agree II score kan gevonden worden in het hoofdstuk “Methodologie”.

Een samenvatting van de beoordeling door de literatuurgroep van de individuele items van de domeinscore voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel. De totale domeinscore werd ook in deze tabel gerapporteerd.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
NHG Urineweginfecties 2013	5	2	3	2	4	1	7	2	26	46%
AAP UTI 2011	7	7	5	7	7	7	5	4	49	88%

Tabel 96: AGREE-score van de geselecteerde richtlijnen op het item “Rigour of development”, zie Methodologie voor een beschrijving van de items.

### 13.1.1.4 Geïnccludeerde populaties – interventies – outcomes – ontwikkelingsgroep – doelpubliek

Voor de geïnccludeerde populaties, interventies, belangrijkste eindpunten, de ontwikkelingsgroep en het doelpubliek van de geselecteerde richtlijnen, verwijzen we naar het volledig rapport.

### 13.1.2 Definitie

Twee van de drie richtlijnen definiëren wat verstaan wordt onder urineweginfectie. De *AAP UTI 2011* definieert het als pyurie en bacteriurie, de *NHG UWI 2013* als bacteriurie met klinische symptomen. De hoeveelheid colony-forming units/mL is verschillend bij beide.

### 13.1.3 Diagnosis

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 aantoont. De urine voor de kweek zou moeten worden bekomen door catheterisatie 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 catheterisatie 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.

### 13.1.4 Indicaties voor een behandeling met antibiotica

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 heeft. 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.

### 13.1.5 Keuze van antibioticum, dosis en duur

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 in cotrimoxazol.

### 13.1.6 Niet-antibiotische behandeling

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.

### 13.1.7 Doorverwijzing

Als een urinestaal door middel van catheterisatie 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*.

## 13.2 Cystitis: Samenvatting van de evidentie

### 13.2.1 Antibiotica versus placebo of geen behandeling

#### *13.2.1.1 Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor lage urineweginfecties*

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.

### 13.2.1.2 Antibiotics versus placebo of geen behandeling voor asymptomatische bacteriurie

Antibiotics versus no treatment for covert bacteriuria in children			
Bibliography: Fitzgerald 2012b(67)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Cystitis (lower UTI)</b>	205 (1 study)	RR= 1.67 [ 0.50, 5.52 ] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group
<b>Pyelonephritis</b>	247 (2 studies)	RR= 0.55 [0.15, 1.97] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group
<b>Renal growth</b> (as a marker for parenchymal damage)	355 (2 studies)	MD= 0.62 [-0.43, 1.68] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group

Tabel 97

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 behandeling werden voorgeschreven afhankelijk van de gevoeligheid van het pathogeen voor antibiotica en omvatte cotrimoxazol, 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 ons vertrouwen 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*, *pyelonephritis*, of *renale groei*.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

## 13.2.2 Antibioticum A versus antibioticum B

### 13.2.2.1 Trimethoprim (10d) vs trimethoprim+sulfamethoxazol (10d)

Trimethoprim (10d) versus trimethoprim+sulfamethoxazole (10d) for lower urinary tract infection			
Bibliography: Cochrane Fitzgerald 2012a(68)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Persistent symptoms	59 (1 study)	RR: 4.84 [ 0.24, 96.66 ] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group
Recurrence	59 (1 study)	RR: 2.90 [ 0.12, 68.50 ] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group

Tabel 98

In deze meta-analyse werd een behandeling met trimethoprim vergeleken met een behandeling met trimethoprim en 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 ons vertrouwen 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 en sulfamethoxazol gedurende 10 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van *persisterende symptomen*, of *herhal*.

GRADE: *VERY LOW quality of evidence*

### 13.2.2.2 Cefadroxil (10d) vs ampicilline(10d)

Cefadroxil (10d) versus ampicillin (10d) for lower urinary tract infection			
Bibliography: Cochrane Fitzgerald 2012a(68)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Persistent symptoms	32 (1 study)	RR: 0.33 [ 0.01, 7.62 ] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group

Tabel 99

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 ons vertrouwen 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: VERY LOW quality of evidence

### 13.2.3 Duur van de AB behandeling

#### 13.2.3.1 Eenmalige dosis versus conventionele 10d behandeling

Single dose versus conventional 10 day treatment for lower urinary tract infection			
Bibliography: Cochrane Fitzgerald 2012a(68)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Persistent symptoms	30 (1 study)	RR: 0.33 [ 0.01, 7.62 ] NS	⊕⊕⊕⊕: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group
Recurrence	79 (2 studies)	1.38 [0.55, 3.50] NS	⊕⊕⊕⊕: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group

Tabel 100

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 – 1500 mg/dag in 3 doses). Eén studie vergeleek een enkele dosis IM amikacine-sulfaat met 10 dagen sulfisoxazole.

De meta-analyses 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 ons vertrouwen 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. We hebben dit eindpunt echter niet gerapporteerd omdat we ons beperkten 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: VERY LOW quality of evidence*



### 13.2.3.2 Eenmalige dosis versus korte kuur (3-7d)

Single dose versus short course (3-7 days) for lower urinary tract infection			
Bibliography: Cochrane Fitzgerald 2012a(68)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Recurrence	145 (2 studies)	RR: 1.50 [0.43, 5.26] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group
Re-infection	45 (1 study)	RR: 0.16 [ 0.02, 1.26 ] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group

Tabel 101

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 beperkt ons vertrouwen 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. We hebben dit eindpunt echter niet gerapporteerd omdat we ons beperkten 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: VERY LOW quality of evidence

### 13.2.3.3 Korte kuur (3-7d) versus lange kuur (10-14d)

Short course (3-7 days) versus long course (10 -14 days) treatment for lower urinary tract infection			
Bibliography: Cochrane Fitzgerald 2012a(68)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Recurrence	328 (4 studies)	RR: 1.25 [0.74, 2.13] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group
Re-infection	211 (2 studies)	RR: 0.88 [0.44, 1.74] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group

Tabel 102

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, sulfisoxazol, cefalexine, nitrofurantoïne, pivmecillinam en sulfamethizol. Sulfisoxazol, 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 ons vertrouwen 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 lagere kuur van 10-14 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van *herval* of *herinfectie*.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

## 13.3 Pyelonefritis: Samenvatting van de evidentie

### 13.3.1 Antibiotica versus placebo of geen behandeling

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.

### 13.3.2 Toedieningswijze van antibiotica

#### 13.3.2.1 Orale versus IV gevolgd door orale (11 dagen) therapie

<b>Oral versus IV followed by oral (11 days) antibiotic therapy for pyelonephritis in children</b>			
Bibliography: Cochrane Strohmeier 2014(69)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (95%CI)</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Time to fever resolution</b>	808 (2 studies)	MD: 2.05 [-0.84, 4.94] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> As assessed by Cochrane group
<b>Number with persistent UTI at 72 hours</b>	542 (2 studies)	RR: 1.10 [0.07, 17.41] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (no blinding, incomplete outcome data) Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Recurrent symptomatic UTI within 6 months</b>	287 (1 study)	RR: 0.67 [ 0.27, 1.67 ] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality:-1 (unclear rando, allocation concealment, no blinding, 11% no followup) Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Persistent kidney damage at 6-12 months (all included patients with acute pyelonephritis)</b>	943 (4 studies)	RR: 0.82 [0.59, 1.12] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> As assessed by Cochrane group
<b>Persistent kidney damage at 6-12 months (patients with kidney parenchymal damage on initial DMSA)</b>	681 (4 studies)	RR: 0.79 [0.61, 1.03] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> As assessed by Cochrane group

Tabel 103

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: MODERATE quality of evidence*

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 *aantal met persisterende urineweginfectie na 72 uur, of recurrenente symptomatische urineweginfectie binnen 6 maanden*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

### 13.3.2.2 Eenmalige dosis parenterale behandeling plus orale behandeling versus orale behandeling alleen

<b>Single dose IM ceftriaxone and oral therapy versus oral therapy alone for pyelonephritis in children</b>			
Bibliography: Cochrane Strohmeier 2014(69)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies)</b>	<b>Results (95%CI)</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Treatment failure after 48 hours of therapy</b>	69 (1 study)	RR: 0.82 [ 0.24, 2.81 ] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (no placebo, small sample size) Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Recurrent UTI within 1 month</b>	69 (1 study)	Crude AR: 0/34 vs 0/35 RR: Not estimable	Insufficient data
<b>Total adverse events</b>	69 (1 study)	RR: 1.37 [ 0.33, 5.68 ] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (no placebo, small sample size) Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Gastrointestinal adverse events</b>	69 (1 study)	RR: 1.03 [ 0.22, 4.75 ] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (no placebo, small sample size) Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )

Tabel 104

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 ons vertrouwen 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 ongewenste effecten*.

*GRADE: LOW quality of evidence*

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 *recurrente urineweginfectie binnen 1 maand*.

*GRADE: Insufficient data*

### 13.3.2.3 Eenmalige 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(69)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
UTI relapse or reinfection within 6 weeks	35 (2 studies)	RR: 0.24 [0.03, 1.97] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (no blinding, unclear allocation concealment, unclear randomisation in 1 study) Consistency: na (no events in one trial) Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )

Tabel 105

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 cefotaxime 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 ons vertrouwen 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: LOW quality of evidence



## 13.4 Profylaxis van recurrenente urineweginfecties: Samenvatting van de evidentie

### 13.4.1 AB profylaxis versus placebo of geen behandeling

#### 13.4.1.1 AB profylaxis versus placebo of geen behandeling bij kinderen met risico op recurrenente urineweginfecties

<b>Antibiotic prophylaxis versus placebo/no treatment in children at risk of recurrent urinary tract infection</b>			
Bibliography: Williams 2011(70)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (RR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Recurrence of symptomatic UTI (Children with and without VUR)</b>	1024 (4 studies)	RR 0.75 [0.36, 1.53] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, unclear allocation concealment, open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision:-1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Recurrence of symptomatic UTI (Children without VUR)</b>	491 (3 studies)	RR 0.56 [ 0.15, 2.12 ] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear allocation concealment, open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: 1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>All adverse events</b>	914 (2 studies)	RR 2.31 [0.03, 170.67] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (open label) Consistency: -1 (I <sup>2</sup> =88%) Directness: ok Imprecision: 1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )
<b>Discontinuation of treatment due to adverse events</b>	576 (1 study)	RR 0.4 [0.13, 1.26] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: 1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )

Tabel 106

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, refereren we naar een meer recente meta-analyse, beschreven in het volgende deel (zie 13.4.1.2).

*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: LOW quality of evidence*

*Bij kinderen met een risico op recurrenente urineweginfectie, 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: LOW quality of evidence*

*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 ongewenste effecten.*

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

*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 stoppen van de behandeling omwille van ongewenste effecten.*

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

### 13.4.1.2 AB profylaxis versus placebo of geen behandeling bij kinderen met vesico-ureterale reflux

Prophylactic treatment with antibiotics versus placebo or no treatment in children with VUR			
Bibliography: Wang 2015(71)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (OR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Febrile or symptomatic UTI	1594 (8 studies)	OR: 0.63 (0.42 to 0.96) SS (fewer UTIs with profylactic antibiotics)	⊕⊕⊕⊖: <b>LOW</b> Study quality:-1 (no blinding in 5 studies) Consistency: -1 (previous MA (same studies without RIVUR trial) showed NS result) Directness: ok Imprecision: ok
New renal scarring	1342 (7 studies)	25/710 (3,5%) vs 33/632 (5,2%) OR not reported NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (no blinding in 4 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: na
Adverse events	963 (3 studies)	155/479 (32,4%) vs 170/484 (35,1%) OR not reported NS	⊕⊕⊕⊕: <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: na

Tabel 107

In deze meta-analyse werd een profylactische behandeling met antibiotica vergeleken met placebo of geen behandeling bij kinderen met vesico-ureterale reflux.

De kinderen die in de studies werden geïncludeerd 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 significante **afname** van *symptomatische urineweginfectie of urineweginfectie met koorts*.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij kinderen met vesico-ureterale reflux, resulteerde een profylactische behandeling met antibiotica, vergeleken met placebo of geen behandeling, **niet** in een statistisch significant verschil van *nieuwe renale littekens*.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij kinderen met vesico-ureterale reflux, resulteerde een profylactische behandeling met antibiotica, vergeleken met placebo of geen behandeling, **niet** in een statistisch significant verschil van *ongewenste effecten*.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Eén kleine RCT (Hari 2015(72)) 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*.

## 13.4.2 Antibioticum A versus antibioticum B

### 13.4.2.1 Nitrofurantoïne versus cotrimoxazol bij kinderen met risico op recurrenente urineweginfecties

Prophylactic nitrofurantoin versus cotrimoxazole in children at risk for recurrent urinary tract infection			
Bibliography: Williams 2011(70)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Recurrence of symptomatic UTI	132 (1 study)	RR 0.57 [ 0.35, 0.92 ] SS (lower recurrence of symptomatic UTI with nitrofurantoin)	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -2 (unclear randomization, allocation concealment, blinding, possible incomplete outcome data) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 108

In deze meta-analyse werd een profylactische behandeling met nitrofurantoïne vergeleken met cotrimoxazol 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 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 ons vertrouwen 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: LOW quality of evidence**

### 13.4.2.2 Cotrimoxazol vs cefadroxil bij kinderen met risico op recurrenente urineweginfecties

Prophylactic cotrimoxazole versus cefadroxil in children at risk for recurrent urinary tract infection			
Bibliography: Williams 2011(70)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Recurrence of symptomatic UTI	46 (1 study)	RR 1.79 [ 0.33, 9.70 ] NS	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (unclear rando, allocation concealment, no blinding) Consistency: na Directness: ok Imprecision: -1 (95%-CI crosses both the point of appreciable harm AND the point of appreciable benefit )

Tabel 109

In deze meta-analyse werd een profylactische behandeling met cefadroxil vergeleken met cotrimoxazol 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 ons vertrouwen in de resultaten in sterke mate beperkt.

Bij kinderen met risico op recurrenente urineweginfecties en zonder vesico-ureterale reflux, resulteerde een profylactische behandeling met cotrimoxazol gedurende 3 maanden, vergeleken met cefadroxil gedurende 3 maanden, **niet** in een statistisch significant verschil van *recurrenente symptomatische urineweginfecties*.

GRADE: *VERY LOW quality of evidence*

### 13.4.2.3 Nitrofurantoïne versus trimethoprim bij kinderen met risico op recurrente urineweginfecties

Prophylactic nitrofurantoin versus trimethoprim in children at risk for recurrent urinary tract infection			
Bibliography: Williams 2011(70)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Adverse events	120 (1 study)	RR 2.18 [ 1.39, 3.41 ] SS (more adverse events with nitrofurantoin) (nausea, vomiting or stomach ache)	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality: -2 (only one study, unclear rando, selective reporting) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 110

In deze meta-analyse werd een profylactische behandeling met nitrofurantoïne vergeleken met trimethoprim bij kinderen met een risico op recurrente 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 ons vertrouwen in de resultaten beperkt.

Bij kinderen met een risico op recurrente 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: LOW quality of evidence

### 13.4.3 Duur van de profylactische AB-behandeling bij kinderen met risico op recurrenente urineweginfecties

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.



## 14 Acute gastro-enteritis

### 14.1 Samenvatting van de richtlijnen

#### 14.1.1 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

##### 14.1.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport, kunnen gevonden worden in onderstaande tabel.

Abbreviation	Guideline
<b>BAPCOC 2012(5)</b>	BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk; editie 2012/ Guide Belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire; édition 2012
<b>DM acute GE 2010(73)</b>	Domus Medica - Acute gastro-enteritis; 2010
<b>ESPGHAN-ESPID AGE 2014(74)</b>	ESPGHAN/ESPID - Evidence-based guidelines for the management of acute gastro-enteritis in children in Europe; 2014
<b>NHG acute diarrhea 2014(75)</b>	Nederlands Huisartsen Genootschap "NHG-standaard acute diarree" 2014

Tabel 111: De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport

##### 14.1.1.2 Grades of recommendation

De *grades of recommendation* (sterkte van de aanbeveling) en *levels of evidence* (niveaus van evidentie) zoals gedefinieerd in elke richtlijn, kunnen gevonden worden in onderstaande tabellen.

<b>BAPCOC 2012</b>		
<b>Grades of recommendation:</b>	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
<b>Levels of evidence</b>	A	High degree of evidence; RCTs without limitations or strong, compelling evidence from observational studies
	B	Medium level of evidence; RCTs with limitations or strong evidence from observational studies
	C	(very) low degree of evidence; observational studies or case studies

Tabel 112= Grades of recommendation en Level of evidence van de BAPCOC 2012-richtlijn

DM Acute GE 2010				
Grades of recommendation		Advantages, disadvantages and risks	Methodological quality of the studies	Implications
1A	Strong recommendation, high level of evidence	Advantages clearly outweigh the disadvantages or risks	RCTs without limitations or cogent evidence from observational studies	Strong recommendation, can be applied to most patients in most circumstances
1B	Strong recommendation, moderate level of evidence	Advantages clearly outweigh the disadvantages or risks	RCTs with limitations or strong evidence from observational studies	Strong recommendations, can be applied to most patients in most circumstances
1C	Strong recommendation (very) low level of evidence	Advantages clearly outweigh the disadvantages or risks	Observational studies or case reports	Strong recommendation, but are prone to change should new evidence arise
2A	Weak recommendation, strong level of evidence	Advantages and disadvantages are balanced	RCTs without limitations or cogent evidence from observational studies	Weak recommendation, the best course of action can differ based on circumstances, patients or societal values
2B	Weak recommendation, moderate levels of evidence	Advantages and disadvantages are balanced	RCTs with limitations or strong evidence from observational studies	Weak recommendation, the best course of action can differ based on circumstances, patients or societal values
2C	Weak recommendation, (very) low levels of evidence	Uncertainty about advantages or disadvantages – they could be balanced	Observational studies or case reports, or RCTs with major limitations	Very weak recommendation, alternatives can be just as valid

Tabel 113: Grades of recommendation en Level of evidence van de DM acute GE 2010-richtlijn

## ESPGHAN/ESPID AGE 2014

TABLE 1. Strength of evidence and grade of recommendations in support of the recommendations formulated in the 2008 ESPGHAN/ESPID guidelines for the management of AGE in children in Europe

Strength of evidence	
I	Strong evidence from $\geq 1$ systematic review(s) of well-designed RCTs
II	Strong evidence from $\geq 1$ properly designed RCT(s) of appropriate size
III	Evidence from well-designed trials without randomization, single group pre–post, cohort, time series, or matched case–control studies
IV	Evidence from well-designed trials, nonexperimental studies from $>1$ center or research group
Va	Opinion of respected authorities
Vb	Clinical evidence, descriptive studies, or reports of expert committees
Grade of recommendation	
A	Supported by level I evidence, highly recommended
B	Supported by level II evidence, recommended
C	Supported by level III evidence, recommended
D	Supported by level IV and level V evidence; the consensus route would have to be adopted

AGE = acute gastroenteritis; ESPGHAN = European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; ESPID = European Society for Pediatric Infectious Diseases; RCT = randomized controlled trial.

Figuur 7: Grades of recommendation en Level of evidence van de ESPGHAN/ESPIC AGE 2014-richtlijn

TABLE 2. GRADE system

Quality of evidence	
High quality	Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low quality	Further research is extremely likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low quality	Any estimate of effect is extremely uncertain
Grade of recommendation	
Strong	When the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects, or they clearly do not
Weak	When the tradeoffs are less certain (either because of the low quality of evidence or because the evidence suggests that desirable and undesirable effects are closely balanced)

GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations.

**Figuur 8: Grades of recommendation en Level of evidence van de ESPGHAN/ESPID 2014-richtlijn**

De NHG-richtlijnen wijzen niet expliciet *grades of recommendation* of *levels of evidence* toe aan hun aanbevelingen. Ze voeren wel een GRADE-evaluatie uit van de geïnccludeerde evidentie waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd. Ze drukken ook de sterkte van de aanbeveling uit in de bewoording van de aanbeveling zelf (d.w.z. sterk of zwak aanbevelen). (zie [https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg\\_org/uploads/handleiding\\_standaarden\\_2015.pdf](https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/handleiding_standaarden_2015.pdf)).

#### 14.1.1.3 Agree II score

Informatie over de Agree II score kan gevonden worden in het hoofdstuk “Methodologie”.

Een samenvatting van de beoordeling door de literatuurgroep van de individuele items van de domeinscore voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel. De totale domeinscore werd ook in deze tabel gerapporteerd.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
DM acute GE 2010	7	7	3	3	7	6	4	2	<b>39</b>	<b>70%</b>
ESPGHAN/ESPID AGE 2014	6	6	6	4	1	3	4	6	<b>36</b>	<b>64%</b>
NHG Acute diarrhea 2014	6	3	2	2	3	4	7	2	<b>29</b>	<b>52%</b>

Tabel 114: AGREE-score van de geselecteerde richtlijnen op het itme “Rigour of development”, zie Methodologie voor een beschrijving van de items.

#### 14.1.1.4 Geïnccludeerde populaties – interventies – outcomes – ontwikkelingsgroep – doelpubliek

Voor de geïnccludeerde populaties, interventies, belangrijkste eindpunten, de ontwikkelingsgroep en het doelpubliek van de geselecteerde richtlijnen, verwijzen we naar het volledig rapport.

### 14.1.2 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.

### 14.1.3 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.

Pathogen	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	/

Tabel 115

### 14.1.4 Keuze van antibioticum, dosis en duur

De *BAPCOC 2012*-richtlijn doet enkel specifieke aanbevelingen in het geval van dysenterie.

*DM acute GE 2010* doet enkel aanbevelingen voor volwassenen.

Pathogen	BAPCOC 2012	ESPGHAN/ ESPID AGE 2014	NHG acute diarrhea2014 (no LoE)
	Recommendation for 1 <sup>st</sup> choice	Recommendation for 1 <sup>st</sup> choice	Recommendation for 1 <sup>st</sup> choice
Shigella	No specific AB recommended SoR/LoE: /	<b>Azithromycin</b> Day 1: 12 mg /kg/d Day 2-5: 50 mg /kg/d SoR/LoE: STRONG, mod	<b>Ciprofloxacin</b> 30 mg/kg/d in 2 doses /d max 1500 mg/d /

Salmonella	No specific AB recommended SoR/LoE: /	<b>Ceftriaxone</b> 50-10mg /kg/d SoR/LoE: /	<b>Ciprofloxacin</b> 30 mg/kg/d in 2 doses /d max 1500 mg/d /
Campylobacter	<b>Quinolone</b> during 3 days  then according to antibiogram  Cave AB resistance (in that case: <b>azithromycine</b> )  SoR/LoE: STRONG, (very) weak	<b>Azithromycine</b> 10 mg /kg/d during 3 days OR Single dose: 30 mg/kg  Cave resistance  SoR/LoE: WEAK, low	<b>Azithromycine</b> 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: : /	<b>Cotrimoxazol</b> : 30/6 mg/kg/d in 2 doses max 1600/320 mg/d SoR/LoE: /
ETEC	No specific AB recommended SoR/LoE: /	<b>Azithromycine</b> 10mg / kg /d during 3 days SoR/LoE: /	No SoR/LoE: /
Yersinia	No specific AB recommended /	/	<b>Ciprofloxacin</b> 30 mg/kg/d in 2 doses /d max 1500 mg/d /

Tabel 116

## 14.1.5 Niet-antibiotische behandeling

### 14.1.5.1 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 dehydratie 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).

### 14.1.5.2 Andere niet-antibiotische behandelingen

Alle vier richtlijnen vermelden het belang van preventie en correctie van dehydratie.

*ESPGHAN/ESPID AGE 2015*, *DM acute GE 2010* en *NHG acute diarrhea 2014* 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*.

#### 14.1.6 Doorverwijzing

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).

## 14.2 Samenvatting van de evidentie

### 14.2.1 Antibiotica versus placebo of geen behandeling

#### 14.2.1.1 AB vs placebo of geen behandeling zonder het vooraf identificeren van het pathogeen

<b>AB vs placebo or no treatment without prior identification of pathogen</b>
---

Bibliography: NICE 2009(76)
-----------------------------

Tabel 117

NICE vond 4 RCT's voor deze vergelijking. Ze voerden geen meta-analyse uit. Van de 4 RCT's hadden er drie steekproefgroottes van minder dan 40 deelnemers per arm. We rapporteerden enkel de ene RCT die voldeed aan onze inclusiecriteria.

Deze studie, Oberhelman 1987(77), onderzocht het effect van oraal trimemethoprim/sulfamethoxazol (10/50 mg/kg/dag in twee doses gedurende 5 dagen) versus placebo. 141 kinderen tussen 3-84 maand oud werden geïncludeerd. 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: VERY LOW quality of evidence

### 14.2.1.2 AB vs placebo of geen behandeling bij Salmonella-infectie

<b>AB vs placebo or no treatment in Salmonella infection</b>
--

Bibliography: NICE 2009(76)
-----------------------------

Tabel 118

NICE vond 4 RCT's voor deze vergelijking. Ze voerden geen meta-analyse uit. Van de 4 RCT's hadden er drie steekproefgroottes van minder dan 40 deelnemers per arm. We rapporteerden enkel de ene RCT die voldeed aan onze inclusiecriteria.

Deze studie, de Olarte 1974(78), 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: LOW quality of evidence



### *14.2.1.3 AB versus placebo of geen behandeling bij Campylobacte- infectie*

<b>AB vs placebo or no treatment in Campylobacter infection</b>
---

Bibliography: NICE 2009(76)
-----------------------------

Tabel 119

NICE vond 3 RCT's voor deze vergelijking. Ze voerden geen meta-analyse uit. Alle studies hadden steekproefgroottes van minder dan 40 deelnemers per arm. Daarom rapporteerden we deze RCT's niet.

#### *14.2.1.4 AB versus placebo bij Yersinia-infectie*

<b>AB vs placebo or no treatment in Yersinia infection</b>
--

Bibliography: NICE 2009(76)
-----------------------------

Tabel 120

NICE vond maar 1 RCT voor deze vergelijking. De studie had een steekproefgrootte van minder dan 40 deelnemers per arm. Daarom rapporteerden we deze RCT niet.

### 14.2.1.5 AB 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(79)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Diarrhoea on follow up (at 6 d)  (cotrimoxazole versus no drug)	76 (1 study)	RR 0.30 [0.15, 0.59] SS (less diarrhoea with cotrimoxazole)	⊕⊖⊖⊖: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group

Tabel 121

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 ons vertrouwen in de resultaten zeer beperkt.

Bij kinderen met vermoedelijke Shigella-dysenterie, resulteerde een behandeling met cotrimoxazol, vergeleken met geen medicatie, in een statistisch significante **afname** van *diarree op het tijdstip van follow-up (op dag 6)*.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

## 14.2.2 Antibioticum A versus antibioticum B

### 14.2.2.1 Chinolonen versus beta-lactamantibiotica voor een vermoeden van Shigella-dysenterie

Fluoroquinolones versus beta-lactams in for suspected Shigella dysentery			
Bibliography: Christopher 2010(79)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (HR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Diarrhoea on follow up (at 5-180 d)</b>  <b>(SUBGROUP CHILDREN)</b>	559 (5 studies)	RR 1.46 [0.64, 3.34] NS	⊕⊕⊕⊕: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group
<b>Relapse</b>	357 (3 studies)	RR 0.91 [ 0.11, 7.55 ] NS	⊕⊕⊕⊕: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group
<b>Serious adverse events</b>  (those that are life-threatening or require hospitalization)	221 (1 study)	RR 10.90 [0.61, 194.82] NS	⊕⊕⊕⊕: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group
<b>Other adverse events</b>  (not specified)	570 (4 studies)	RR 1.03 [0.77, 1.39] NS	⊕⊕⊕⊕: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group

Tabel 122

In deze meta-analyse werd een behandeling met chinolonen vergeleken met beta-lactamantibiotica voor een vermoeden van Shigella-dysenterie.

De kinderen die in de studies werden geïnccludeerd 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 ciprofloxacine (20 mg/kg/dag, in twee doses per dag gedurende 3-5 dagen.)

De beta-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 chinolone, in vergelijking met een beta-lactamantibioticum, **niet** in een statistisch significant verschil van *diarree op het tijdstip van follow-up, herval, ernstige ongewenste effecten of andere ongewenste effecten.*

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

### 14.2.2.2 Cotrimoxazol versus beta-lactamantibiotica voor een vermoeden van Shigella-dysenterie

Cotrimoxazole versus beta-lactams in for suspected Shigella dysentery			
Bibliography: Christopher 2010(79)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Diarrhoea on follow up (at 11-21 days)	89 (2 studies)	RR 0.59 [ 0.23, 1.49 ] NS	⊕⊕⊕⊕: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group
Other adverse events (not specified)	89 (2 studies)	RR 0.81 [ 0.27, 2.45 ] NS	⊕⊕⊕⊕: <b>VERY LOW</b> As assessed by Cochrane group

Tabel 123

In deze meta-analyse werd een behandeling met cotrimoxazol vergeleken met beta-lactamantibiotica voor een vermoeden van Shigella-dysenterie.

De kinderen die in de studies werden geïncludeerd 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 beta-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 cotrimoxazol, vergeleken met een beta-lactamantibioticum, **niet** in een statistisch significant verschil van *diarree tijdens de follow-up, of andere ongewenste effecten*.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

## 14.2.3 Probiotica voor acute infectieuze diarree

### 14.2.3.1 *S. boulardii* vs placebo of geen behandeling voor acute infectieuze diarree bij kinderen

<b>S. Boulardii vs placebo or no treatment for acute infectious diarrhoea in children</b>			
Bibliography: Feizizadeh 2014(80)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (95%CI)</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mean duration of diarrhoea (hours)</b>	3133 (17 studies)	<b>SE= -19.70 (-26.05 to -13.34)</b> <b>SS</b> <b>(shorter duration of diarrhoea with S. Boulardii)</b>	<b>⊕⊕⊕⊖: MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment, blinding) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Mean stool frequency on day 2</b>	1277 (5 studies)	<b>SE= -0.74 (-1.38 to -0.10)</b> <b>SS</b> <b>(lower stool frequency with S. boulardii)</b>	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment, blinding) Consistency: -1 (I <sup>2</sup> = 91.6%) Directness: ok Imprecision:ok
<b>Mean stool frequency on day 3</b>	1386 (6 studies)	<b>SE= -1.24 (-2.13 to -0.35)</b> <b>SS</b> <b>(lower stool frequency with S. boulardii)</b>	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment, blinding) Consistency: -1 (I <sup>2</sup> =93.9%) Directness: ok Imprecision:ok
<b>Risk of diarrhoea on day 4</b>	1247 (9 studies)	<b>RR= 0.38 (0.24 to 0.59)</b> <b>SS</b> <b>(lower risk of diarrhoea with S. boulardii)</b>	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment, blinding) Consistency: -1 (I <sup>2</sup> =71.1%) Directness: ok Imprecision:ok
<b>Risk of diarrhoea on day 3</b>	1248 (8 studies)	<b>RR 0.41 (0.27 to 0.60)</b> <b>SS</b> <b>(lower risk of diarrhoea with S. boulardii)</b>	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment, blinding) Consistency: -1 (I <sup>2</sup> =84.7%) Directness: ok Imprecision:ok

Tabel 124

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: MODERATE quality of evidence

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 stoelgangsfrequentie op dag 2 en op dag 3, en van risico op diarree op dag 3 en dag 4.

GRADE: LOW quality of evidence



### 14.2.3.2 *Lactobacillus acidophilus* LB vs placebo of geen behandeling voor acute gastro-enteritis bij kinderen

<b>Lactobacillus acidophilus LB vs placebo or no treatment for acute gastroenteritis in children</b>			
Bibliography: Szajewska 2014(81)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (95%CI)</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Duration of diarrhoea (hours)</b>	224 (4 studies)	<b>MD -21.57 (-26.54 to -16.61)</b> <b>SS</b> <b>(shorter duration with L. acidophilus)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment, blinding) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Cure on day 3</b>	144 (2 studies)	RR 1.03 (0.88 to 1.21) NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear allocation concealment, blinding) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Cure on day 4</b>	153 (2 studies)	<b>RR 1.44 (1.20 to 1.73)</b> <b>SS</b> <b>(more cured with L. acidophilus)</b>	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear rando, allocation concealment, blinding) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 125

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 gastroenteritis, 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: MODERATE quality of evidence

Bij kinderen met acute gastroenteritis, resulteerde een behandeling met *L. acidophilus* gedurende 2-4 dagen, in vergelijking met placebo of geen behandeling, in een statistisch significante **toename** van genezing op dag 4.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij kinderen met acute gastroenteritis, resulteerde een behandeling met *L. acidophilus* gedurende 2-4 dagen, in vergelijking met placebo of geen behandeling, **niet** in een statistisch significant verschil van genezing op dag 3.

GRADE: MODERATE quality of evidence

## 14.2.4 Probiotica voor de preventie van diarree na een behandeling met antibiotica

### 14.2.4.1 *S. boulardii* vs placebo of geen behandeling voor de preventie van diarree na een behandeling met antibiotica

<b>S. boulardii vs placebo or no treatment for prevention of diarrhoea following antibiotic treatment</b>			
Bibliography: Cochrane Goldenberg 2015(82)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results (HR(95%CI))</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Incidence of diarrhoea</b>	1611 (4 studies)	<b>RR 0.40 [ 0.17, 0.96 ] SS (lower incidence of diarrhoea with <i>S. boulardii</i>)</b>	<b>⊕⊕⊖⊖: LOW</b> Study quality: -1(unclear allocation concealment, open label in 1 study) Consistency: -1 (I <sup>2</sup> =85%) Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 126

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: LOW quality of evidence*

*14.2.4.2 L. acidophilus vs 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(82)

**Tabel 127**

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.

We rapporteerden de resultaten niet, aangezien er maar één RCT werd gevonden met een erg kleine steekproefgrootte (<40 deelnemers per arm).

## 15 Impetigo

### 15.1 Samenvatting van de richtlijnen

#### 15.1.1 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

##### 15.1.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport, kunnen gevonden worden in onderstaande tabel.

Abbreviation	Guideline
<b>BAPCOC 2012(5)</b>	BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk; editie 2012/ Guide Belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire; édition 2012

Tabel 128: De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport

##### 15.1.1.2 Grades of recommendation

De *grades of recommendation* (sterkte van de aanbeveling) en *levels of evidence* (niveaus van evidentie) zoals gedefinieerd in elke richtlijn, kunnen gevonden worden in onderstaande tabel.

BAPCOC 2012		
<b>Grades of recommendation:</b>	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
<b>Levels of evidence</b>	A	High degree of evidence; RCTs without limitations or strong, compelling evidence from observational studies
	B	Medium level of evidence; RCTs with limitations or strong evidence from observational studies
	C	(very) low degree of evidence; observational studies or case studies

Tabel 129: Grades of recommendation en Level of evidence van de BAPCOC 2012- richtlijn

##### 15.1.1.3 Agree II score

Informatie over de Agree II score kan gevonden worden in het hoofdstuk "Methodologie".

#### ***15.1.1.4 Geïnccludeerde populaties – interventies – outcomes – ontwikkelingsgroep – doelpubliek***

Voor de geïnccludeerde populaties, interventies, belangrijkste eindpunten, de ontwikkelingsgroep en het doelpubliek van de geselecteerde richtlijnen, verwijzen we naar het volledig rapport.

### 15.1.2 Definitie

Geen informatie.

### 15.1.3 Indicaties voor een behandeling met antibiotica

De *BAPCOG 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).

### 15.1.4 Keuze van antibioticum, dosis en duur

De *BAPCOG 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 flucloxacillin (sterke aanbeveling, matig niveau van evidentie). Bij IgE-gemedieerde penicilline-allergie kunnen tweede keuzes clarithromycine, azithromycin of roxythromycine zijn (sterke aanbeveling, laag niveau van evidentie).

### 15.1.5 Niet-antibiotische behandeling

Er werd hierover geen informatie gevonden in de richtlijn.

### 15.1.6 Doorverwijzing

Er werd hierover geen informatie gevonden in de richtlijn.

## 15.2 Samenvatting van de evidentie

### 15.2.1 Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor impetigo

#### 15.2.1.1 *Orale antibiotica versus placebo of geen behandeling voor niet-bulleuze impetigo*

<b>Oral Antibiotics vs placebo or no treatment for non-bullous impetigo</b>
---

Bibliography: Koning 2012(83)
-------------------------------

Tabel 130

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 onze inclusiecriteria.

### 15.2.1.2 Lokale antibiotica versus placebo of geen behandeling voor niet-bulleuze impetigo

Topical antibiotics vs placebo or for non-bullous impetigo			
Bibliography: Koning 2012(83)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Cure/improvement	575 (6 studies)	RR 2.24 [ 1.61, 3.13 ] SS (more cure/improvement with topical AB)	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality:-1 (unclear rando in 3, inadequate blinding in 3) Consistency: ok Directness: -1 (mixed adults and children) Imprecision: ok

Tabel 131

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: LOW quality of evidence



## 15.2.2 Antibioticum A versus antibioticum B

### 15.2.2.1 Oraal cefalexine vs oraal cefadroxil voor niet-bulleuze impetigo

Oral cephalixin vs oral cefadroxil for non-bullous impetigo			
Bibliography: Koning 2012(83)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Cure/improvement	96 (1 study)	RR 0.99 [ 0.88, 1.12 ] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality:-1 (open label, unclear rando and allocation concealment) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 132

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: MODERATE quality of evidence

### 15.2.2.2 Oraal erythromycine vs oraal amoxicilline voor niet-bulleuze impetigo

Oral erythromycin vs oral amoxicillin for non-bullous impetigo			
Bibliography: Koning 2012(83)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Cure/improvement	129 (1 study)	RR 1.00 [ 0.89, 1.13 ] NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality:-1 (open label) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 133

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: MODERATE quality of evidence

### 15.2.2.3 Oraal co-trimoxazol vs IM benzathine benzylpenicilline

#### Oral cotrimoxazole versus intramuscular benzathine benzylpenicillin for impetigo in a highly endemic region

Bibliography: Bowen 2012(84)

Tabel 134

Bij deze open-label, non-inferioriteitstudie, werd een behandeling met oraal cotrimoxazol 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 million units]).

Het primair eindpunt was succes van de behandeling op dag 7; cotrimoxazol 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: LOW quality of evidence*

#### 15.2.2.4 Lokaal mupirocine vs oraal erythromycine voor niet-bulleuze impetigo

Topical mupirocin vs oral erythromycin for non-bullous impetigo			
Bibliography: Koning 2012(83)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Cure/improvement	581 (10 studies)	RR 1.07 [ 1.01, 1.13 ] SS (more cure/improvement with topical AB)	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality:-1 (inadequate blinding in 8 trials, unclear randomization in 7) Consistency: ok Directness: -1 (adults and children) Imprecision: ok

Tabel 135

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.

Mupirocin 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: LOW quality of evidence*

### 15.2.2.5 Lokaal mupirocine vs lokaal fusidinezuur voor niet-bulleuze impetigo

Topical mupirocin vs topical fusidic acid for non-bullous impetigo in adults and children			
Bibliography: Koning 2012(83)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Cure/improvement	440 (4 studies)	RR 1.03 [ 0.95, 1.11 ] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality:-1 (unclear rando, blinding) Consistency: ok Directness: -1 (adults and children) Imprecision: ok

Tabel 136

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: LOW quality of evidence*

### 15.2.2.6 Lokaal fusidinezuur vs tetracycline/polymyxine B voor niet-bulleuze impetigo

Topical fusidic acid vs topical tetracycline/polymyxin B for non-bullous impetigo			
Bibliography: Koning 2012(83)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Cure/improvement	87 (1 study)	RR 1.06 [ 0.75, 1.52 ] NS	⊕⊕⊖⊖: <b>LOW</b> Study quality:-1 (unclear rando, allocation concealment, blinding) Consistency: na Directness: -1 (adults and children) Imprecision: ok

Tabel 137

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: LOW quality of evidence*

## 16 Cellulitis and erysipelas

### 16.1 Samenvatting van de richtlijnen

#### 16.1.1 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

##### 16.1.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport, kunnen gevonden worden in onderstaande tabel.

Abbreviation	Guideline
<b>BAPCOC 2012(5)</b>	BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk; editie 2012/ Guide Belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire; édition 2012

Tabel 138: De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport

##### 16.1.1.2 Grades of recommendation

De *grades of recommendation* (sterkte van de aanbeveling) en *levels of evidence* (niveaus van evidentie) zoals gedefinieerd in elke richtlijn, kunnen gevonden worden in onderstaande tabellen.

BAPCOC 2012		
<b>Grades of recommendation:</b>	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
<b>Levels of evidence</b>	A	High degree of evidence; RCTs without limitations or strong, compelling evidence from observational studies
	B	Medium level of evidence; RCTs with limitations or strong evidence from observational studies
	C	(very) low degree of evidence; observational studies or case studies

Tabel 139: Grades of recommendation en Level of evidence van de BAPCOC 2012-richtlijn

##### 16.1.1.3 Agree II score

Informatie over de Agree II score kan gevonden worden in het hoofdstuk "Methodologie".

Een samenvatting van de beoordeling door de literatuurgroep van de individuele items van de domeinscore voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel. De totale domeinscore werd ook in deze tabel gerapporteerd.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
										%

Tabel 140: AGREE-score van de geselecteerde richtlijnen op het itme "Rigour of development", zie Methodologie voor een beschrijving van de items.

#### ***16.1.1.4 Geïnccludeerde populaties - interventies - outcomes - ontwikkelingsgroep - doelpubliek***

Voor de geïnccludeerde populaties, interventies, belangrijkste eindpunten, de ontwikkelingsgroep en het doelpubliek van de geselecteerde richtlijnen, verwijzen we naar het volledig rapport.



### 16.1.2 Definitie

Geen informatie.

### 16.1.3 Indicaties voor een behandeling met antibiotica

De *BAPCOC 2012*-richtlijn beveelt altijd een antibiotische behandeling aan.

### 16.1.4 Keuze van antibioticum, dosis en duur

De *BAPCOC 2012*-richtlijn stelt dat, omdat het moeilijk is om de verwekker te identificeren, experts 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).

### 16.1.5 Niet-antibiotische behandeling

Er werd geen informatie gevonden in de richtlijn.

### 16.1.6 Doorverwijzing

*BAPCOC 2012* beveelt een ziekenhuisopname aan bij achteruitgang van de algemene toestand.

## 16.2 Samenvatting van de evidentie

### 16.2.1 Antibiotica versus placebo of geen behandeling voor cellulitis of erysipelas

<b>Antibiotics vs placebo or no treatment for cellulitis or erysipelas</b>
Bibliography: Morris 2008 (85)

Tabel 141

Deze systematische review vond geen directe informatie over of antibiotica al dan niet effectiever zijn dan geen actieve behandeling.

## 16.2.2 Antibioticum A versus antibioticum B voor cellulitis en erysipelas

### 16.2.2.1 Clindamycine vs trimethoprim-sulfamethoxazol

Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections			
Bibliography: Miller 2015(86)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
clinical cure 7 to 10 days after the end of treatment	155 (1 study)	Risk difference: -5.3 (-18.6 to 7.9)  NS	⊕⊕⊕⊖: <b>MODERATE</b> Study quality:-1 (unclear rando, allocation concealment) Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 142

In deze dubbelblinde RCT werd een behandeling met clindamycine vergeleken met cotrimoxazol 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.

Cotrimoxazol 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 cotrimoxazol gedurende 10 dagen, **niet** in een statistisch significant verschil van klinische genezing 7 tot 10 dagen na het einde van de behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

## 17 Conjunctivitis

### 17.1 Samenvatting van de richtlijnen

#### 17.1.1 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

##### 17.1.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport, kunnen gevonden worden in onderstaande tabel.

Abbreviation	Guideline
<b>BAPCOC 2012(5)</b>	BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk; editie 2012/ Guide Belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire; édition 2012
<b>AAoO conjunctivitis 2013(87)</b>	American Academy of Ophthalmology – Preferred Practice Pattern Conjunctivitis ; 2013

Tabel 143: De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport

##### 17.1.1.2 Grades of recommendation

De *grades of recommendation* (sterkte van de aanbeveling) en *levels of evidence* (niveaus van evidentie) zoals gedefinieerd in elke richtlijn, kunnen gevonden worden in onderstaande tabellen.

<b>BAPCOC 2012</b>		
<b>Grades of recommendation:</b>	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
<b>Levels of evidence</b>	A	High degree of evidence; RCTs without limitations or strong, compelling evidence from observational studies
	B	Medium level of evidence; RCTs with limitations or strong evidence from observational studies
	C	(very) low degree of evidence; observational studies or case studies

Tabel 144: Grades of recommendation en Level of evidence van de BAPCOC 2012-richtlijn

<b>AAoO conjunctivitis 2013</b>	
Individual studies are rated on a scale based on SIGN	
<b>I++</b>	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
<b>I+</b>	Well-conducted meta-analysis, systematic reviews of randomized

	controlled trials, or RCT with a low risk of bias
<b>I-</b>	Meta-analysis, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
<b>II++</b>	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies
<b>II+</b>	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is casual
<b>II-</b>	case-control or cohort study with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not casual
<b>III</b>	Nonanalytic studies (e.g. case reports, case series)
Recommendations for care are formed based on the body of evidence. The body of evidence quality ratings are defined by GRADE as follows:	
<b>Good quality</b>	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
<b>Moderate quality</b>	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
<b>Insufficient quality</b>	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any estimate of effect is very uncertain.
Key recommendations for care are defined by GRADE as follows:	
<b>Strong recommendation</b>	Used when the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects or clearly not
<b>Discretionary recommendation</b>	Used when the trade-offs are less certain – either because of low-quality evidence or because evidence suggest that desirable and undesirable effects are closely balanced.

Tabel 145: Grades of recommendation en Level of evidence van de AAoO conjunctivitis 2013-richtlijn

### 17.1.1.3 Agree II score

Informatie over de Agree II score kan gevonden worden in het hoofdstuk “Methodologie”.

Een samenvatting van de beoordeling door de literatuurgroep van de individuele items van de domeinscore voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel. De totale domeinscore werd ook in deze tabel gerapporteerd.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
AAoO Conjunctivitis 2013	6	2	4	5	5	5	5	4	36	64%

Tabel 146: AGREE-score van de geselecteerde richtlijnen op het item “Rigour of development”, zie Methodologie voor een beschrijving van de items.

#### ***17.1.1.4 Geïnccludeerde populaties – interventies – outcomes – ontwikkelingsgroep – doelpubliek***

Voor de geïnccludeerde populaties, interventies, belangrijkste eindpunten, de ontwikkelingsgroep en het doelpubliek van de geselecteerde richtlijnen, verwijzen we naar het volledig rapport.

### 17.1.2 Definitie

De richtlijn *AAoO conjunctivitis 2013* definieert de term als een inflammatie van de conjunctivae.

### 17.1.3 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).

### 17.1.4 Keuze van antibioticum, dosis en duur

De *AAoO conjunctivitis*-richtlijn beveelt geen specifieke optie aan maar stelt dat het meest praktische lokale breed spectrum-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.

### 17.1.5 Niet-antibiotische behandeling

De *AAoO conjunctivitis 2013*-richtlijn vermeldt spoelingen met zoutoplossing bij gonokokkenconjunctivitis.

Kunsttranen, lokale antihistaminica of koude kompressen kunnen worden gebruikt om de symptomen van adenovirale conjunctivitis te verlichten.

### 17.1.6 Doorverwijzing

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.

## 17.2 Samenvatting van de evidentie

### 17.2.1 Antibiotica versus placebo of geen behandeling conjunctivitis

#### 17.2.1.1 *Orale antibiotica versus placebo of geen behandeling voor conjunctivitis*

<b>Oral antibiotics versus placebo or no treatment for suspected or confirmed bacterial conjunctivitis</b>
--

Bibliography: Epling 2012(88)
-------------------------------

Tabel 147

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.



### 17.2.1.2 Lokaal chlooramfenicol versus placebo of geen behandeling voor conjunctivitis

Chloramphenicol versus placebo for suspected bacterial conjunctivitis			
Bibliography: Sheikh 2012(89)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (RR(95%CI))	Quality of the evidence (GRADE)
Clinical remission (early)	326 (1 study)	RR: 1.15 (1.00 to 1.32) NS	⊕⊕⊕⊕:HIGH Study quality:ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok
Clinical remission (late)	326 (1 study)	RR: 1.09 (0.99 to 1.21) NS	⊕⊕⊕⊕:HIGH Study quality:ok Consistency: na Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 148

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 chlooramphenicol, vergeleken met placebo, **niet** in een statistisch significant verschil van *vroege of late klinische remissie*.

GRADE: HIGH quality of evidence

## 17.2.2 Lokaal AB A versus lokaal AB B voor vermoedelijk bacteriële conjunctivitis

### 17.2.2.1 Moxifloxacin vs ofloxacin voor vermoedelijk bacteriële conjunctivitis

<b>Topical moxifloxacin versus topical ofloxacin for suspected bacterial conjunctivitis</b>
---

Bibliography: Epling 2012(88)
-------------------------------

Tabel 149

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%CI 0.38 tot 4.12)).

De review van Clinical Evidence rapporteerde geen verdere details, en we konden noch deze systematische review, noch de RCT waarnaar werd gerefereerd, terugvinden in de bibliotheken van Ugent, KUL of ULB. We weten dus niet of deze RCT ook kinderen includeerde, en we kunnen de methodologie niet beoordelen.

### 17.2.2.2 Fusidinezuur vs chlooramfenicol voor vermoedelijk bacteriële conjunctivitis

<b>Topical fusidic acid versus topical chloramphenicol for suspected bacterial conjunctivitis</b>
---

Bibliography: Epling 2012(88)
-------------------------------

Tabel 150

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 subgroepanalyses 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 we konden deze RCT's niet terugvinden in de bibliotheken van Ugent, KUL of ULB. We konden de methodologie dus niet beoordelen.

### 17.2.3 Lokaal AB A versus lokaal AB B voor bevestigde bacteriële conjunctivitis

#### 17.2.3.1 Ciprofloxacin vs tobramycine voor bevestigde bacteriële conjunctivitis

Topical ciprofloxacin versus topical tobramycin for confirmed bacterial conjunctivitis			
Bibliography: Epling 2012(88)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Clinical cure rate on day 7	141 (1 study)	87% vs 90% NS P=0.6	<i>Insufficient data</i>
Adverse effects	257 (1 study)	3 people in each group had adverse effects (dry eye, pruritus, lid oedema, leukoderma, hyperaemia) 2 people using tobramycin withdrew as a result	<i>Insufficient data</i>

Tabel 151

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 pediatrie 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 we konden deze RCT niet terugvinden in de bibliotheken van Ugent, KUL of ULB. We konden 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*

### 17.2.3.2 Fusidinezuur vs chlooramfenicol voor bevestigde bacteriële conjunctivitis

Topical fusidic acid versus topical chloramphenicol for confirmed bacterial conjunctivitis			
Bibliography: Epling 2012(88)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Clinical cure rate	139 (1 study)	85% vs 48% SS P<0.0001 (Higher clinical cure rate with fusidic acid)	Insufficient data
Adverse effects	139 (1 study)	No adverse events associated with treatment reported by participants	Insufficient data

Tabel 152

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 pediatrie 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 we konden deze RCT niet terugvinden in de bibliotheken van Ugent, KUL of ULB. We konden 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

## 18 Veiligheid van chinolonen bij kinderen

We vonden enkele systematische reviews die de veiligheid van chinolonen bij kinderen evalueerden.

- Een systematische review door Adefurin 2011(1) 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(90) 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 2011(91) 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.

We vonden 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 (92). 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".

We vonden ook bijkomende informatie over veiligheid van levofloxacin uit RCT's. Een gepoolde analyse van 3 RCT's met in totaal 2523 kinderen door Noel 2007(93) 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(94)). 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.)

## 19 Ongewenste effecten van antibiotica and probiotica

- Alle antibacteriële middelen: diarree en gist- en schimmelinfecties<sup>10</sup>
- Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridium difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, frequenter met lincomycine en clindamycine<sup>1</sup>

### 19.1 Bèta-lactamantibiotica

- Acute interstitiële nefritis<sup>2</sup>

#### 19.1.1 Penicillines

- Allergische reacties, diarree en candidose<sup>10</sup>
- Penicilline-allergie:
  - Anafylactische shock: 0.04% van alle patiënten behandeld met penicilline. Minder na orale dan na parenterale administratie.<sup>11</sup>
  - 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 worden<sup>10</sup>
  - Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.
  - Andere, niet-levensbedreigende reacties zijn overgevoelighedsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte), en idiopathische reacties (maculopapulaire of morbilliforme rash)<sup>10</sup>
  - 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 worden<sup>10</sup>

##### 19.1.1.1 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.<sup>11</sup>

##### 19.1.1.2 Oxacilline

- Oxacilline kan hepatotoxiciteit veroorzaken. Incidentie niet gekend.<sup>11</sup>

##### 19.1.1.3 Aminopenicillines

- Maaglast en diarree, vooral met hoge doses per os.<sup>10</sup>
- Patiënten met allergie voor de andere penicillines zijn ook allergisch voor aminopenicillines maar het tegenovergestelde is niet noodzakelijk waar.<sup>10</sup>
- 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.<sup>10</sup>



#### 19.1.1.3.1 Ampicilline

- Kristalprecipitatie met obstructie en mogelijke interstitiële reactie met ampicilline<sup>2</sup>

#### 19.1.1.3.2 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 amoxicilline<sup>3</sup>.

### 19.1.2 Cefalosporines

- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met aminoglycosiden of lisdiuretica: zeldzaam.<sup>10</sup>
- Disulfiramreactie met vele cefalosporines bij associëren met alcohol.<sup>10</sup>
- 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.<sup>11</sup>
- 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.<sup>11</sup>

#### 19.1.2.1.1 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.<sup>11</sup>
- 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 hyperbilirubinemie<sup>4</sup>
- 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.<sup>4</sup>

## 19.2 Macroliden

### 19.2.1 Erythromycine

- Maaglast, buikpijn.<sup>10</sup>
- Allergische reacties: zelden.<sup>10</sup>
- Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.<sup>10</sup>
- Ototoxiciteit bij gebruik van hoge doses.<sup>10</sup>
- Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries).<sup>10</sup>

- QT-verlenging, met risico van torsades de pointes, vooral bij te snelle intraveneuze inspuiting van erythromycine<sup>10</sup>
- 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.<sup>11</sup>

### 19.2.2 Neomacroliden

- De ongewenste effecten van de neomacroliden lijken op deze van erythromycine maar de gastro-intestinale ongewenste effecten zijn minder uitgesproken.<sup>10</sup>
- Verlenging van het QT-interval en torsades de pointes werden beschreven met clarithromycine, en kunnen niet uitgesloten worden voor de andere neomacroliden<sup>10</sup>

#### 19.2.2.1 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.<sup>11</sup>
- 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.<sup>11</sup>

#### 19.2.2.2 Clarithromycine

- Ongewenste effecten op het zenuwstelsel (bij 3% van de patiënten).<sup>11</sup>
- Ongewone smaak (17 van de 175 patiënten behandeld met clarithromycine 250 mg 2x/dag gedurende 10 dagen).<sup>11</sup>
- Gastro-intestinale ongemakken: mild (bij 13%) tot matig (bij 11%)<sup>11</sup>
- Abnormale leverfunctietests (5%) en hepatomegalie.<sup>11</sup>
- *Fixed drug eruptions* en hypersensitiviteitsreacties.<sup>11</sup>
- 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.<sup>5</sup>

#### 19.2.2.3 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).<sup>11</sup>
- 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.<sup>5</sup>

### 19.2.3 Andere macroliden

#### 19.2.3.1 Spiramycine

- De ongewenste effecten van erythromycine<sup>10</sup>
- Hematologische toxiciteit, waaronder onderdrukking van het beenmerg en hemolyse, werd geobserveerd, vooral tijdens gecombineerde behandeling met spiramycine en pyrimethamine voor toxoplasmose.<sup>11</sup>

#### 19.2.3.2 Telithromycine

- De ongewenste effecten van erythromycine<sup>10</sup>
- 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 raden<sup>5</sup>

## 19.3 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.<sup>10</sup>
- Leverstoornissen, vooral bij bestaan van nierinsufficiëntie en bij zwangere vrouwen.<sup>10</sup>
- 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.<sup>11</sup>
- Fotodermatose, vooral met doxycycline.<sup>10</sup>
- Benigne intracranieële hypertensie, vooral met minocycline<sup>10</sup>

### 19.3.1 Doxycycline

- Doxycycline: oesofageale ulcera met alle vaste vormen, vooral na niet-correcte inname (bv. liggend, zonder drank).<sup>10</sup>
- 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.<sup>11</sup>

### 19.3.2 Lyme cycline

- Lyme cycline: verslechtering van een reeds verminderde nierfunctie.<sup>10</sup>

### 19.3.3 Minocycline

- Minocycline: vestibulaire stoornissen, die verdwijnen bij stopzetten van de therapie, vooral bij jonge vrouwen<sup>10</sup>
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)-syndroom en lupusachtige reacties met arthralgieën bij langdurige behandeling (bv. bij acne)<sup>10</sup>. 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.<sup>11</sup>

- Minocycline- en nicotinamidetherapie voor bulleus pemphigoid zijn geassocieerd met ernstige pneumonitis.<sup>11</sup>
- Minocycline werd geassocieerd met acute pancreatitis.<sup>11</sup>

#### 19.4 Clindamycine and lincomycine

- Gastro-intestinale aandoeningen: nausea, braken en vooral diarree (10-20% van de patienten).<sup>11</sup>
- Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van Clostridium difficile, ook na parenterale toediening.<sup>10</sup>

#### 19.5 Chinolonen

- Gastro-intestinale last.<sup>10</sup>
- Allergische manifestaties (zelden anafylaxie).<sup>10</sup>
- Arthralgieën, tendinitis en peesruptuur (vooral bij ouderen en bij gelijktijdig gebruik van corticosteroiden).<sup>10</sup>
- Fotosensibilisatie (1.03%)<sup>11</sup>
- Centrale klachten (vooral vertigo, agitatie, zelden convulsies).<sup>10</sup>
- Acute verslechtering van myasthenia gravis<sup>6</sup>
- Hematologische en hepatische toxiciteit: zeldzaam.<sup>10</sup>
- QT-verlenging, met risico van torsades de pointes, vooral met moxifloxacin en levofloxacin, in mindere mate met ciprofloxacin, norfloxacin en ofloxacin.<sup>10</sup>
- Moxifloxacin: ook hartfalen bij ouderen, ernstige huidreacties, fulminante hepatitis.<sup>10</sup>

##### 19.5.1 Ciprofloxacin

- Verlenging van het QT-interval; 0.3 gevallen van torsade de pointes/10 miljoen voorschriften (retrospectieve databank-analyse)<sup>11</sup>
- Hoofdpijn (bij 8% van de patiënten), duizeligheid (bij 6%)<sup>11</sup>
- Verwardheid en algemene convulsies, dyskinesie van het gezicht.<sup>11</sup>
- Partiële of volledige tendinitis. (Van 72 patiënten met een longtransplantatie die ciprofloxacin kregen, hadden er 20 aantasting van de Achillespees (tendinitis 15, ruptuur 5)).<sup>11</sup>
- 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.<sup>11</sup>

##### 19.5.2 Levofloxacin

- Anafylactische en anafylactoïde reacties zijn zeldzame ongewenste effecten na de toediening van chinolonen (ongeveer 0.46-1.2 per 100 000 patiënten).<sup>11</sup>
- 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.<sup>11</sup>

- Levofloxacin kan convulsies veroorzaken. In één studie kwamen 2 convulsies voor per miljoen voorschriften.<sup>11</sup>
- 5.4 gevallen van torsade de pointes/10 miljoen voorschriften (retrospectieve databank-analyse).<sup>11</sup>
- 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).<sup>11</sup>
- Peesruptuur (minder dan vier per miljoen voorschriften).<sup>11</sup>

### 19.5.3 Moxifloxacin

- Duizeligheid (geobserveerd bij 2.8% van de patiënten).<sup>11</sup>
- Hartfalen bij ouderen, ernstige huidreacties, fulminante hepatitis<sup>10</sup>

### 19.5.4 Norfloxacin

- Acute hepatitis<sup>11</sup>
- Pancreatitis<sup>11</sup>

### 19.5.5 Ofloxacin

- Hoofdpijn (9%)<sup>11</sup>
- Kan fataal leverfalen veroorzaken<sup>11</sup>
- Acute nierinsufficiëntie<sup>11</sup>

## 19.6 Co-trimoxazol (sulfamethoxazol + trimethoprim)

- Allergische reacties met rash, hematologische afwijkingen en serumziekte; kruisallergie met de hypoglykemiërende sulfamiden.<sup>10</sup>
- Lever- en nierafwijkingen: zeldzaam.<sup>10</sup>
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)-syndroom<sup>10</sup>
- Syndroom van Stevens-Johnson en syndroom van Lyell met mogelijk fatale afloop: zeldzaam.<sup>10</sup>
- Interferentie van trimethoprim met het metabolisme van foliumzuur, met hematologische afwijkingen.<sup>10</sup>
- Hyperkaliëmie<sup>10</sup> (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)<sup>11</sup>
- De ongewenste effecten zijn frequenter bij patiënten besmet met het HIV-virus.<sup>10</sup> Nausea en mogelijk braken komen voor bij enkele tot 20% van de volwassen patiënten die normale doses cotrimoxazol nemen.<sup>11</sup>

## 19.7 Urinaire antibacteriële middelen

### 19.7.1 Nitrofuranen

- Nausea en braken.<sup>10</sup>

- Allergische huidreacties (1-2%). De frequentie van ernstige huidreacties (erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, of toxische epidermale necrolyse) na nitrofurantoïne werd geschat op 7 gevallen per 100 000 blootgesteld individuen.<sup>11</sup>
- Longfibrose en cholestatische icterus bij langdurige toediening<sup>7</sup>
- Perifere neuropathie bij langdurig gebruik<sup>10</sup>. (zelden)<sup>8</sup>

#### 19.7.1.1 Nitrofurantoin

- Acute respiratoire reacties op nitrofurantoïne zijn dyspnoe, hoest, interstitiële pneumonitis, en pleura-uitstorting, terwijl interstitiële 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.<sup>11</sup>
- 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.<sup>11</sup>
- Ongeveer 20 gevallen van een *lupus-like* syndroom zijn beschreven.<sup>11</sup>

#### 19.7.2 Trimethoprim

- Nausea en braken<sup>10</sup>.
- Allergische huidreacties<sup>10</sup>.
- Hematologische afwijkingen, bijvoorbeeld macrocytaire anemie, door interferentie met het metabolisme van foliumzuur: zeldzaam<sup>10</sup>.
- Lichte verhoging van het serumcreatinine door inhibitie van de tubulaire secretie van creatinine<sup>10</sup>.
- Hyperkaliëmie<sup>10</sup>.

### 19.8 Probiotica

#### 19.8.1 Saccharomyces boulardii

- Systemische infecties met Saccharomyces boulardii, bij ernstig zieke patiënten die een centraal veneuze katheter hadden en behandeld waren met hoge doses (zeldzaam).<sup>9</sup>

### 19.9 Lokale AB (oftalmologie)

#### Algemeen : oftalmologische middelen

- Allergische reacties op oftalmologische middelen zijn frequent<sup>10</sup>.
- 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.<sup>10</sup>
- 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.<sup>10</sup>
- Oogzalven kunnen interfereren met de stabiliteit van de traanfilm en droogheid van de ogen verslechteren.<sup>10</sup>

## Lokale antibiotica voor oftalmologisch gebruik

- Allergie (vooral met neomycine).<sup>10</sup>
- De notie dat bij lokale toepassing van chlooramfenicol er een risico van aplastische anemie zou zijn, is verlaten.<sup>10</sup>

### 19.9.1 Chlooramfenicol

- Erythema multiforme veroorzaakt door lokale behandeling met chlooramfenicol oogdruppels werd beschreven.<sup>11</sup>

### 19.9.2 Tobramycine

- Allergische contactdermatitis, welke conjunctivitis en blefaritis veroorzaakte, werd gerapporteerd met lokale, oftalmologische tobramycine.<sup>11</sup>

### 19.9.3 bacitracine + neomycine

- Bacitracine is een van de meest belangrijke klinische allergenen. Anafylaxis komt zeldzaam voor na lokaal aanbrengen van bacitracinezalf.<sup>11</sup>

### 19.9.4 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.<sup>11</sup>

## 19.10 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.<sup>10</sup>
- De notie dat bij lokale toepassing van chlooramfenicol er een risico van aplastische anemie zou zijn, is verlaten.<sup>10</sup>

### 19.10.1 Mupirocine

- Mupirocinezalf kan occasioneel allergische contactdermatitis veroorzaken.<sup>11</sup>

## 19.11 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](http://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.

## 20 Referenties

1. 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.
2. Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clinical therapeutics* 2011;33:48-58.
3. 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.
4. Smith Susan M, Fahey T, Smucny J, Becker Lorne A. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
5. BAPCOC. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. 2012.
6. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;55:e86-102.
7. NHG - Dutch College of General Practitioners. Acute keelpijn (M11) [Guideline]. 2015. Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/acute-keelpijn>.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Respiratory tract infections - antibiotic prescribing. 2008.
9. 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>.
10. Spinks A, Glasziou Paul P, Del Mar Chris B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
11. el-Daher NT, Hijazi SS, Rawashdeh NM, al-Khalil IA, Abu-Ektaish FM, Abdel-Latif DI. Immediate vs. delayed treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *The Pediatric infectious disease journal* 1991;10:126-30.
12. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *Jama* 1985;253:1271-4.
13. Nelson JD. The effect of penicillin therapy on the symptoms and signs of streptococcal pharyngitis. *Pediatric infectious disease* 1984;3:10-3.
14. Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, Green JL, Francis AB, Roghmann KJ, et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *The Pediatric infectious disease journal* 1987;6:635-43.
15. Siegel AC, Johnson EE, Stollerman GH. Controlled Studies of Streptococcal Pharyngitis in a Pediatric Population. *New England Journal of Medicine* 1961;265:559-66.
16. Taylor B, Abbott GD, Kerr MM, Fergusson DM. Amoxycillin and co-trimoxazole in presumed viral respiratory infections of childhood: placebo-controlled trial. *British medical journal* 1977;2:552-4.
17. Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, Hoes AW. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2003;327:1324.
18. Bennike T, Brochner-Mortensen K, Kjaer E, Skadhauge K, Trolle E. Penicillin therapy in acute tonsillitis, phlegmonous tonsillitis and ulcerative tonsillitis. *Acta medica Scandinavica* 1951;139:253-74.
19. Chapple PA, Franklin LM, Paulett JD, Tuckman E, Woodall JT, Tomlinson AJ, et al. Treatment of acute sore throat in general practice; therapeutic trial, with observations on symptoms and bacteriology. *British medical journal* 1956;1:705-8.



20. Dagnelie CF, van der Graaf Y, De Melker RA. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 1996;46:589-93.
21. De Meyere M, Mervielde Y, Verschraegen G, Bogaert M. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *European journal of clinical pharmacology* 1992;43:581-5.
22. Landsman JB, Grist NR, Black R, Mc FD, Blair W, Anderson T. "Sore throat" in general practice. *British medical journal* 1951;1:326-9.
23. Leelarasamee A, Leowattana W, Tobunluepop P, Chub-upakarn S, Artavetakun W, Jarupoonphol V, et al. Amoxicillin for fever and sore throat due to non-exudative pharyngotonsillitis: beneficial or harmful? *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2000;4:70-4.
24. Little P, Williamson I, Warner G, Gould C, Gantley M, Kinmonth AL. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ (Clinical research ed)* 1997;314:722-7.
25. Middleton DB, D'Amico F, Merenstein JH. Standardized symptomatic treatment versus penicillin as initial therapy for streptococcal pharyngitis. *The Journal of pediatrics* 1988;113:1089-94.
26. Whitfield MJ, Hughes AO. Penicillin in sore throat. *The Practitioner* 1981;225:234-9.
27. 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.
28. Reed BD, Huck W, Zazove P. Treatment of beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with cefaclor or penicillin. Efficacy and interaction with beta-lactamase-producing organisms in the pharynx. *The Journal of family practice* 1991;32:138-44.
29. O'Doherty B. Azithromycin versus penicillin V in the treatment of paediatric patients with acute streptococcal pharyngitis/tonsillitis. Paediatric Azithromycin Study Group. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 1996;15:718-24.
30. 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.
31. Kuroki H, Ishiwada N, Inoue N, Ishikawa N, Suzuki H, Himi K, et al. Comparison of clinical efficacy between 3-day combined clavulanate/ amoxicillin preparation treatment and 10-day amoxicillin treatment in children with pharyngolaryngitis or tonsillitis. *Journal of infection and chemotherapy* 2013;19:12-9.
32. 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.
33. Spurling Geoffrey KP, Del Mar Chris B, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
34. 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.
35. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013;131:e964-99.
36. 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>.
37. University of Michigan Health System. Otitis Media. 2013.
38. 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.

39. Kozyrskyj A, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. The Cochrane database of systematic reviews 2010;Cd001095.
40. 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.
41. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics* 2013;132:e262-80.
42. 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.
43. NHG - Dutch College of General Practitioners. Acute rhinosinusitis (M33) [Guideline]. 2014. Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/acute-rhinosinusitis>.
44. 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.
45. Smith MJ. Evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic review. *Pediatrics* 2013;132:e284-96.
46. 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.
47. 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.
48. Johnson D. Croup. *BMJ clinical evidence* 2009;2009.
49. Coenen S., Van Royen P., Van Poeck K., Michels J., Dieleman P., Lemoine S., et al. Acute Hoest. 2008.
50. 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.
51. Wark P. Bronchitis (acute). *BMJ clinical evidence* 2015;2015.
52. 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.
53. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children. 2015.
54. 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.
55. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. Executive summary: 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. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2011;53:617-30.
56. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66 Suppl 2:i1-23.
57. 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.
58. 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.
59. Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. The Cochrane database of systematic reviews 2013;6:Cd004874.

60. 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.
61. Haider Batoool 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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;128:595-610.
66. NHG - Dutch College of General Practitioners. Urineweginfecties (M05) [Guideline]. 2013. Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/urineweginfecties>.
67. Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M. Interventions for covert bacteriuria in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;2:Cd006943.
68. 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.
69. 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.
70. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011:Cd001534.
71. 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.
72. 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.
73. Van Winckel M, Chevalier P, De Loof G, Van Lierde S, Petrovic M. DM-Acute Gastro-enteritis. 2010.
74. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2014;59:132-52.
75. NHG - Dutch College of General Practitioners. Acute diarrhea (M34) [Guideline]. 2014. Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/acute-diarree>.
76. 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.
77. 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.
78. 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.

79. Christopher Prince RH, David Kirubah V, John Sushil M, Sankarapandian V. Antibiotic therapy for Shigella dysentery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010.
80. Feizizadeh S, Salehi-Abargouei A, Akbari V. Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii for acute diarrhea. Pediatrics 2014;134:e176-91.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Morris AD. Cellulitis and erysipelas. BMJ clinical evidence 2008;2008.
86. 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.
87. American Academy of Ophthalmology. Conjunctivitis. 2013.
88. Epling J. Bacterial conjunctivitis. BMJ clinical evidence 2012;2012.
89. 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.
90. 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.
91. Rosanova MT, Lede R, Capurro H, Petrungaro 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.
92. Bradley JS, Jackson MA, Committee on Infectious D, American Academy of P. The use of systemic and topical fluoroquinolones. Pediatrics 2011;128:e1034-45.
93. 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.
94. 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.



Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,  
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV