



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering - 2 juni 2016

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



Réunion de consensus - 2 juin 2016

L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury	7
Methodologie	11
Wetenschappelijk programma	31
Teksten van de deskundigen	39

Sommaire

Préface	4
Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury	7
Méthodologie	11
Programme scientifique	31
Textes des experts	39

Voorwoord

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van deskundigen. Deze consensusvergadering is ondertussen de 35^{ste} in de reeks en richt zich op het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg.

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

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

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

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

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

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

Bovendien heeft het organisatiecomité van deze consensusvergadering beslist om het thema strikt te beperken tot het rationeel gebruik van antibiotica bij kinderen voor de meest courante infecties binnen de ambulante praktijk. Aspecten rond diagnostische op puntstelling en de bredere therapeutische aanpak van deze aandoeningen, hoe belangrijk ook in de dagelijkse klinische praktijk, komen niet aan bod tijdens deze consensusvergadering. De deelnemers aan deze consensusvergadering dienen hiertoe dan ook nog steeds beroep te doen op de bestaande praktijkrichtlijnen.

Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden georganiseerd volgens een welbepaalde methodologie. Een consensusvergadering is een methode die tot doel heeft medische en professionele richtlijnen op te stellen voor het vastleggen van een consensueel standpunt in een debat over een medische procedure met als uiteindelijke doelstelling de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusconclusies op als antwoord op een aantal vragen. Daarbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuronderzoek dat opgemaakt wordt door een onafhankelijke bibliografiegroep, en anderzijds op uiteenzettingen van experts, die de gegevens van de literatuur toelichten en aanvullen. De deskundigen moeten de waaier en de diversiteit aan meningen die over het thema bekend zijn, weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats, waarin elke deelnemer (juryleden en publiek) de kans krijgt zijn standpunt naar voor te brengen. De jury trekt zich daarna terug om in volle onafhankelijkheid een antwoord te formuleren op de voorliggende vragen. De jury legt deze antwoorden binnen een redelijke termijn neer in een rapport waarvan de conclusies “praktisch” moeten zijn en “rechtstreeks in de klinische praktijk moeten worden geïntegreerd”.

Deze specifieke methodologie werd gekozen om het maximum aan beschikbare evidentie te kunnen opnemen in de consensusbesluiten van de jury rekening houdende met het advies van de klinisch deskundigen in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury garanderen relevante conclusies voor de klinische praktijk in het kader van de gekozen aanpak. Het gevolg van deze werkwijze kan zijn dat de conclusies die uit deze consensusconferenties voortkomen, kunnen afwijken van richtlijnen of aanbevelingen die volgens een andere methodologie tot stand zijn gekomen.

Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft, met de medewerking van al zijn leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid zodat een antwoord mogelijk is op de vragen in de dagelijkse praktijk. De precieze vragen die aan de jury gesteld worden, gaan eveneens in die richting.

Met dank aan iedereen voor de inspanningen om deze consensusvergadering te doen slagen.

Prof. Dr. Guy Hans

Voorzitter van het organisatiecomité van deze consensusvergadering

Préface

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis. Cette réunion de consensus est la 35^e dans la série et concerne l'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire.

L'émergence de souches bactériennes multirésistantes aux antibiotiques a conduit de nombreux pays à veiller à une utilisation plus réservée et plus ciblée des antibiotiques. D'autres effets indésirables sont également attribuables à ces médicaments par ailleurs indispensables dans des infections graves.

A un niveau national, les prescriptions d'antibiotiques restent (trop) fréquentes par rapport à leur intérêt potentiel prouvé dans de nombreuses infections parmi les fréquentes, infections à évolution spontanée vers la guérison dans la majorité des cas. Le public des enfants (0 à 15 ans) est plus particulièrement celui qui reçoit de nombreux traitements antibiotiques.

La réunion de consensus du 2 juin 2016 s'intéressera aux différentes questions concernant un usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant (en dehors de soins hospitaliers). Elle devra apporter des réponses consensuelles en fonction des meilleures preuves scientifiques actuellement disponibles dans les domaines suivants :

- Dans quelles situations cliniques précises un antibiotique est-il efficace (en termes de guérison, de prévention des complications, des récurrences) et sûr ?
- Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?
- Quelle est la bonne dose ; quelles sont les meilleures fréquence et durée d'administration ?
- L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte personnel (traitement récent,...) et environnemental (crèche) ?
- Dans quels cas faut-il référer ?

Ces questions seront débattues pour les infections les plus courantes : mal de gorge, otite moyenne aiguë, rhinosinusite, laryngite, trachéite, bronchite, pneumonie, cystite, pyélonéphrite, gastro-entérite, infections cutanées et conjonctivite.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et la CEM, celle-ci cible la première ligne de soins. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués dans un cadre hospitalier ne sont donc pas abordés.

Certains sujets ne seront volontairement pas abordés, faute de temps. Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature.

Le Comité organisateur de ce consensus a décidé de limiter son thème à l'usage rationnel des antibiotiques en pédiatrie dans les infections les plus courantes en pratique ambulatoire. Les aspects, indispensables dans la pratique, de la prise en charge diagnostique et thérapeutique plus large (en dehors du seul recours ou non à un antibiotique) n'est pas abordé dans ce consensus. La consultation des guides de pratique qui abordent ces autres aspects reste indispensable pour une prise en charge optimale des infections/situations cliniques abordées lors de ce consensus.

Méthodologie

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise. Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. A cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et des directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

Remerciements

Le comité d'organisation du présent consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne. Les questions précises posées au jury vont également dans ce sens.

Que chacun soit remercié pour l'investissement placé dans la réussite de ce consensus.

Prof. Dr Guy Hans

Président du Comité d'organisation de cette réunion de consensus.

Samenstelling
organisatiecomité,
bibliografiegroep en jury



Composition du comité
d'organisation,
groupe bibliographique et jury

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Organisatiecomité

Voorzitter: Guy Hans

Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)

Deskundigen: Petra Schelstraete, David Tuerlinckx

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Dominique Boudry, Corinne Boüüaert, Bérengère Couneson, Griet Goesaert, Natasja Mortier

Lid CEG: Kris Van haecht

RIZIV : Pierre Chevalier

Bibliografiegroep

vzw Farmaka asbl + Leescomité (Corinne Boüüaert (ULg), An De Sutter (UGent), Germaine Hanquet (KCE), Mark Wojciechowski (UA))

Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- Pierre Drielsma (huisarts) Vicevoorzitter
- Marieke Lemiengre (huisarts)
- Michel Pletincx (specialist)
- Dimitri Van der Linden (specialist)
- Myriam Van Winckel (specialist)
- Jan Verbakel (huisarts) Voorzitter

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Heidi Goethals
- Anne Vergison

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Chantal Leirs
- Joris Maesschalk

Vertegenwoordigers van de paramedici

- Vinciane Laurent
- Ann Raman

Vertegenwoordigers van het publiek

- Edith Klapwijk
- Maurice Vanbellinghen

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Comité d'organisation

Président : Guy Hans

Secrétaire : Herman Beyers (INAMI)

Experts : Petra Schelstraete, David Tuerlinckx

Représentants du groupe bibliographique : Dominique Boudry, Corinne Bouüaert, Bérengère Couneson, Griet Goesaert, Natasja Mortier

Membre du CEM : Kris Van haecht

INAMI : Pierre Chevalier

Groupe bibliographique

vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Corinne Bouüaert (ULg), An De Sutter (UGent), Germaine Hanquet (KCE), Mark Wojciechowski (UA))

Jury

Représentants des médecins

- Pierre Drielsma (médecin généraliste) Vice-président
- Marieke Lemiengre (médecin généraliste)
- Michel Pletincx (spécialiste)
- Dimitri Van der Linden (spécialiste)
- Myriam Van Winckel (spécialiste)
- Jan Verbakel (médecin généraliste) Président

Représentants des organismes assureurs

- Heidi Goethals
- Anne Vergison

Représentants des pharmaciens

- Chantal Leirs
- Joris Maesschalk

Représentants des paramédicaux

- Vinciane Laurent
- Ann Raman

Représentants du public

- Edith Klapwijk
- Maurice Vanbellinghen

Methodologie



Méthodologie

Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een **Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité)** bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controversie betreffende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

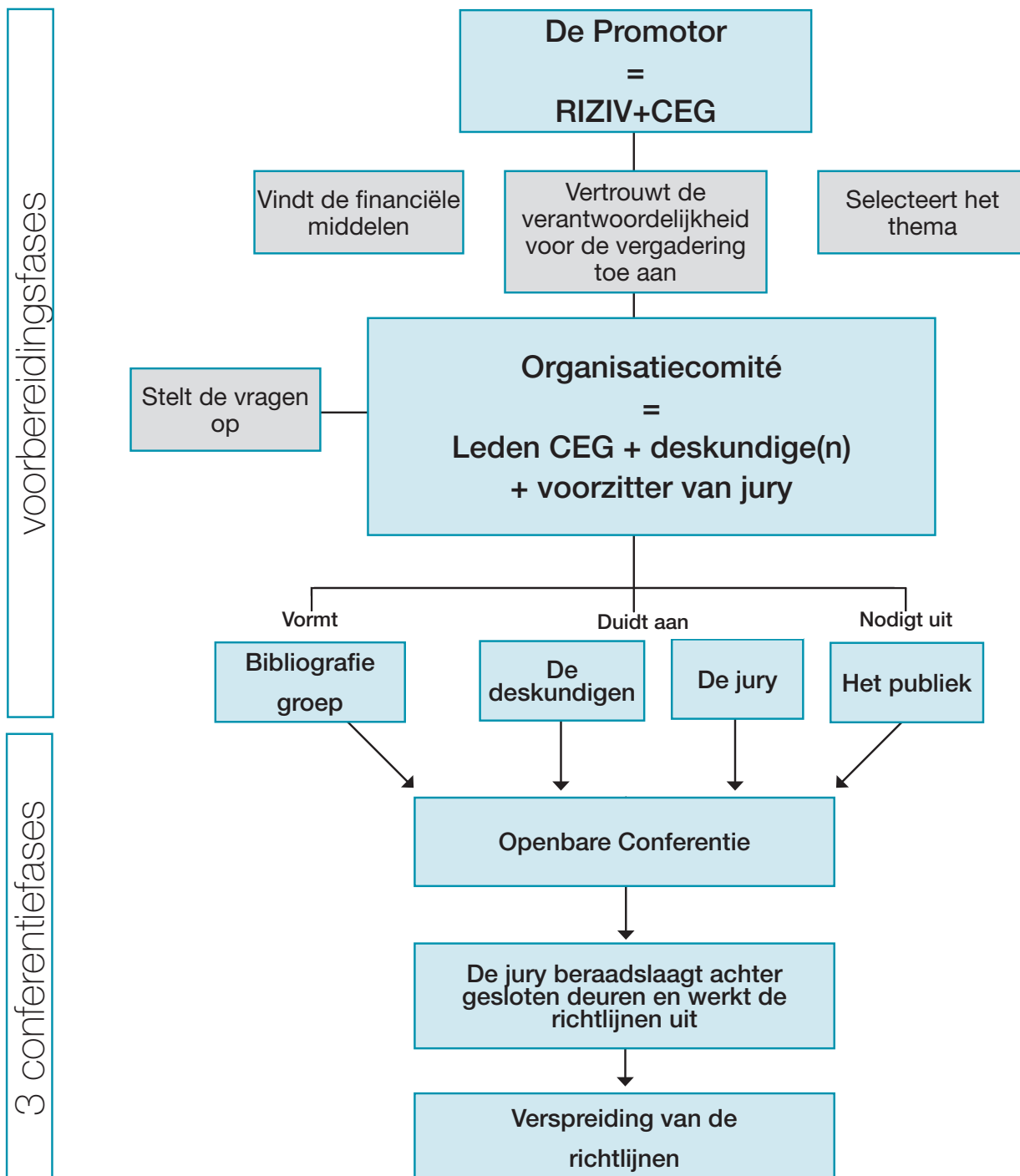
- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo'n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;
- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;
- De controversie spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering



II. Wie is hierbij betrokken?

1. De promotor

a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

2. Het Organisatiecomité

a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.

Het is volledig onafhankelijk van de promotor.

De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.

De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)

- definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)
- helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- organiseert het publieke debat.

3. De Jury

a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- methodologen
- vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- 6 artsen
- 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- 2 apothekers
- 2 verplegers
- 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- ervaring hebben met het werken in groep
- geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.
De voorzitter coördineert de jury.

PROFIEL

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en gengageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering “achter gesloten deuren”** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de “korte tekst” genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de “lange tekst”, die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De “korte tekst” en de “lange tekst” worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury geven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.
- **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdOCUMENTEN worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

5. De deskundigen

a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.

Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten, geruggensteund door werk en recente publicaties.

Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

→ De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

→ De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

1. Het schrijven van de richtlijnen

a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- algemeenheden vermijden
- in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensusvergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, "relaisbestemmingen" (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verskillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroepspraktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270**: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271**: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273**: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un **Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments** stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

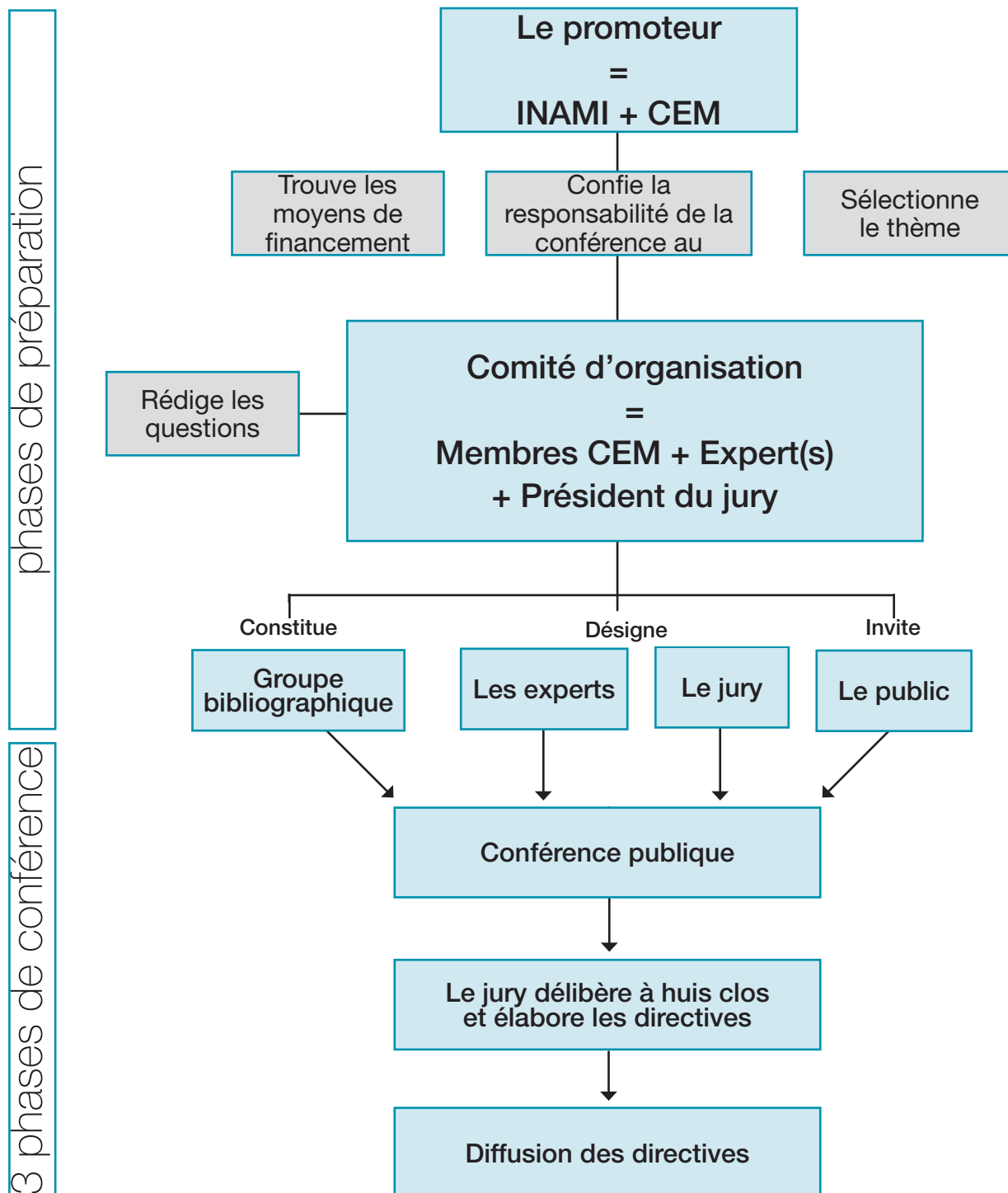
- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public
- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle
- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

Organisation d'une conférence de consensus



II. Qui est concerné?

1. Le promoteur

a. Qui est le promoteur?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

b. Quel est le rôle du promoteur?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

2. Le Comité d'organisation

a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.

Le Comité est totalement indépendant du promoteur.

Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.

En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation déléguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

b. Quel est le rôle du Comité d'organisation?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

3. Le jury

a. De qui est-il composé?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

b. Le Président du jury

Le président du jury est nommé par la Comité d'organisation.
Le président coordonne le jury.

PROFIL

Le président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

c. Quel est le rôle du jury?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel - les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- **Avant la conférence publique**, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions **pendant la conférence publique**. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

- **Lors de la session de "travail à huis clos"**, le jury procède à la rédaction d'un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées "texte court". Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé "texte long", qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le "texte court" et le "texte long" sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l'issue de la conférence publique); le travail est intensif.
- **A l'issue de la conférence**, le texte des directives est rendu public.

4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres: ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l'analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d'organisation

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l'une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d'organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d'information. Le travail analytique se base sur des principes d'analyse de littérature (4-16) et permet d'identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

5. Les experts

a. Qui sont les experts?

Ils sont choisis par le Comité d'organisation.

Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.

Le Comité d'organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

→ Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

b. Quel rôle jouent les experts?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d'organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d'organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d'organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

→ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l'expérience.

III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

1. Rédiger les directives

a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autres termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

IV. Références

La présente liste est tirée de "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270** : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271** : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273** : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medecine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Wetenschappelijk programma



Programme scientifique

Wetenschappelijk programma

08u30	Onthaal
09u15	Inleiding Dr. Michel Vermeylen, Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
09u20	Toespraak Vertegenwoordiger van mevrouw Maggie De Block, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid
09u25	Methodologie van de consensusvergaderingen Prof. Guy Hans, UA – Voorzitter van het Organisatiecomité
09u35	Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen Bibliografiegroep (*)
09u45	Cijfers over de terugbetaling van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg Prof. Marc Van de Castele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV
09u55	Pathogenen en resistentie aan antibiotica in de ambulante praktijk Prof. Jan Verhaegen, UZ Leuven, KU Leuven
<p>1. NKO infecties: acute otitis media, keelpijn en rhinosinusitis</p>	
10u20	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
10u35	Commentaar van de deskundige Prof. Ingeborg Dhooge / Dr. Helen Van Hoecke, UZ Gent, UGent
11u00	Discussie
11u15	Pauze

2. Onderste luchtweginfecties: laryngitis, tracheïtis, bronchitis, bronchiolitis en pneumonie

11u35 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Bibliografiegroep (*)

11u50 Commentaar van de deskundige
Dr. Marc Raes, Jessa Ziekenhuis Hasselt, UZ Leuven

12u15 Discussie

12u30 Lunch

3. Urinaire infecties

13u30 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Bibliografiegroep (*)

13u45 Commentaar van de deskundige
Dr. Julie Frère, CHR La Citadelle Liège, ULg

14u10 Discussie

4. Acute gastro-enteritis

14u25 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Bibliografiegroep (*)

14u40 Commentaar van de deskundige
Prof. Stefaan Van Lierde, Regionaal Ziekenhuis Heilig Hart Tienen

15u05 Discussie

15u20 Pauze

5. Huidinfecties en conjunctivitis

15u40	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
15u55	Commentaar van de deskundige Prof. Pierre Smeesters, HUDERF Bruxelles, ULB
16u20	Discussie
16u35	Einde
18u30	Vergadering van de jury

(*) Bibliografiegroep: vzw Farmaka asbl + Leescomité (Prof. Corinne Boüüaert (ULg), Prof. An De Sutter (UGent), Dr. Germaine Hanquet (KCE), Prof. Mark Wojciechowski (UA))

Programme scientifique

08h30	Accueil
09h15	Introduction Dr Michel Vermeylen, Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
09h20	Allocution Représentant de Mme Maggie De Block, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique
09h25	Méthodologie des réunions de consensus Prof. Guy Hans, UA - Président du Comité d'organisation
09h35	Méthodologie de la recherche bibliographique et réflexions critiques Groupe bibliographique (*)
09h45	Chiffres sur le remboursement des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire Prof. Marc Van de Casteele, Service des soins de santé INAMI
09h55	Germes pathogènes et résistance aux antibiotiques en pratique ambulatoire Prof. Jan Verhaegen, UZ Leuven, KU Leuven
1. Pathologies de la sphère ORL : otite moyenne aiguë, mal de gorge, rhinosinusite	
10h20	Résumé de la recherche bibliographique Groupe bibliographique (*)
10h35	Commentaires de l'expert Prof. Ingeborg Dhooge / Dr Helen Van Hoecke, UZ Gent, UGent
11h00	Discussion
11h15	Pause

2. Pathologies des voies respiratoires inférieures : laryngite, trachéite, bronchite, bronchiolite, pneumonie

11h35 **Résumé de la recherche bibliographique**
Groupe bibliographique (*)

11h50 **Commentaires de l'expert**
Dr Marc Raes, Jessa Ziekenhuis Hasselt, UZ Leuven

12h15 **Discussion**

12u30 **Lunch**

3. Infections urinaires

13h30 **Résumé de la recherche bibliographique**
Groupe bibliographique (*)

13h45 **Commentaires de l'expert**
Dr Julie Frère, CHR La Citadelle Liège, ULg

14h10 **Discussion**

4. Gastro-entérite résidentielle

14h25 **Résumé de la recherche bibliographique**
Groupe bibliographique (*)

14h40 **Commentaires de l'expert**
Prof. Stefaan Van Lierde, Regionaal Ziekenhuis Heilig Hart Tienen

15h05 **Discussion**

15h20 **Pause**

5. Infections cutanées et conjonctivite

15h40	Résumé de la recherche bibliographique Groupe bibliographique (*)
15h55	Commentaires de l'expert Prof. Pierre Smeesters, HUDERF Bruxelles, ULB
16h20	Discussion
16h35	Fin
18h30	Réunion du jury

(*) Groupe bibliographique : vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Prof. Corinne Boüüaert (ULg), Prof. An De Sutter (UGent), Dr Germaine Hanquet (KCE), Prof. Mark Wojciechowski (UA))

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



Chiffres sur le remboursement des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire

Prof. Marc Van de Castele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

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

Marc Van de Castele, internist PhD

Afdeling Farmaceutisch Beleid RIZIV-INAMI; Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten UZ-KU Leuven

Inleiding

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

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

Aantallen patiënten in 2014

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

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

Het totaal aantal kinderen voor beide types antibiotica is niet de optelsom van beide klassen aangezien het om unieke patiënten gaat en er geen dubbeltellingen plaats vinden. Met andere woorden, vele kinderen die oftalmologische antibiotica namen,

hebben eveneens systemische antibiotica ingenomen. De cijfers zijn afkomstig van het jaar 2014.

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

		Aantallen kinderen met antibiotica, proportioneel t.o.v. het aantal kinderen met en zonder antibiotica (%)					
ATC code	Type antibioticum	0 jaar	1 jaar	2 – 6 jaar	7 – 11 jaar	12 – 15 jaar	Totaal
J01	Systemische antibiotica	24	62	51	31	28	38
S01	Oftalmologische antibiotica	22	42	18	3	1	11
J01+S01	Beide samen	35	72	55	33	28	41

100 % = alle Belgische kinderen van die leeftijdsgroep

Welke zijn de meest gebruikte klassen van antibiotica in 2014 ?

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

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

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

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

Evolutie over de voorbije jaren

Aantallen patiënten

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

¹ amoxicilline met clavulaanzuur

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

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

⁴ Deze groep omvat eveneens trimethoprim

⁵ Macroliden: grotendeels ZITROMAX en generieken van azithromycine (zie aparte lijn) en BICLAR en generieken van clarithromycine

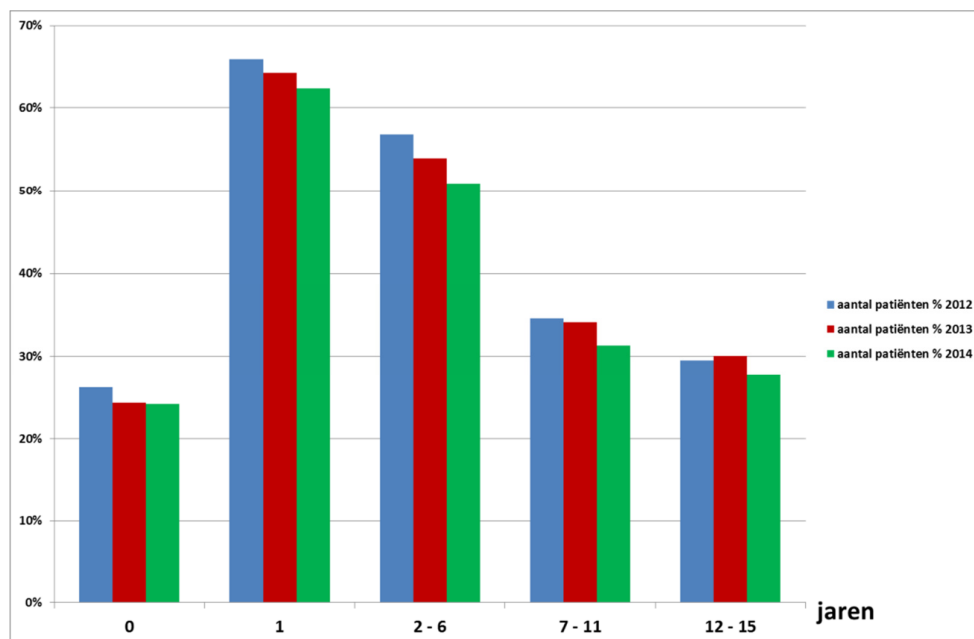
⁶ Fluorochinolonen: grotendeels CIPROXINE en generieken van ciprofloxacin en generieken van norfloxacin

⁷ Nitrofuranen: grotendeels FURADANTINE nitrofurantoïne

⁸ De associatie van bacitracine+neomycine is internationaal geklasseerd als oftalmologisch preparaat maar is ook geregistreerd voor nasaal, auriculair en cutaan gebruik.

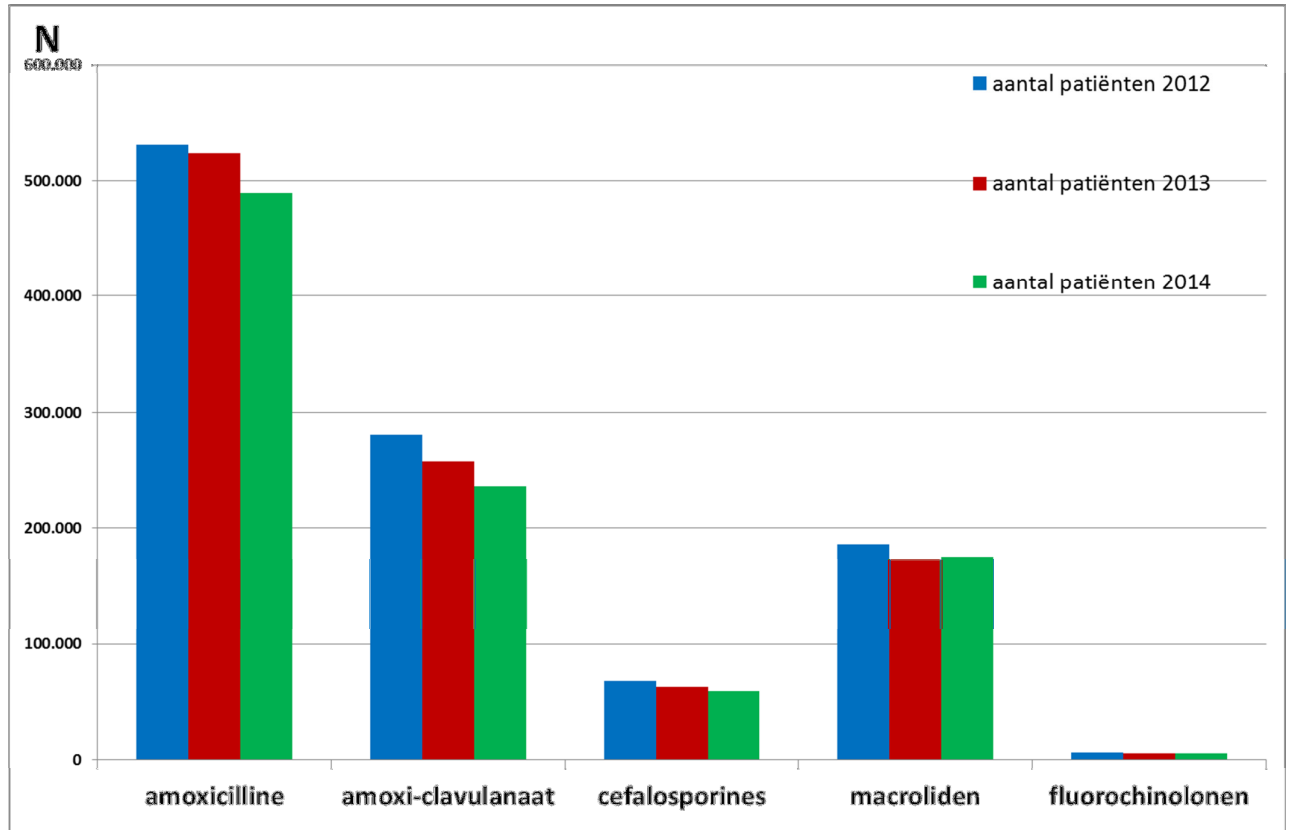
		Aantallen kinderen (0-15 jaar) met antibiotica, absolute aantallen (N)		
ATC code	Type antibioticum	2012	2013	2014
J01	Systemische antibiotica	828.305	809.919	765.231
J01C	Penicillines	692.726	676.425	629.167
J01CA04	amoxicilline	530.730	523.425	489.394
J01CE02	penicilline V	1.162	721	1.128
J01CR02	amoxycilline+clavulaanzuur	280.262	257.826	236.779
J01DB	Cefalosporines 1 ^{ste} generatie	47.392	43.277	40.475
J01DC	Cefalosporines 2 ^{de} generatie	22.538	21.274	20.117
J01E	Sulfonamiden	40.571	37.956	34.053
J01FA	Macroliden	185.815	172.970	175.315
J01FF	Lincosamiden	5.529	5.212	5.652
J01MA	Fluoroquinolonen	6.174	5.712	5.316
J01XE	Nitrofuranen	8.484	8.259	7.345
S01	Oftalmologische antibiotica	245.492	184.829	223.287
S01AA01	chloramfenicol	4.450	4.820	3.948
S01AA02	chloortetracycline	7.765	5.986	6.638
S01AA12	tobramycine	49.774	49.724	44.614
S01AA13	fusidinezuur	20	13	15
S01AE01	ofloxacin	18.638	17.839	15.410
S03AA30	bacitracine + neomycine	196.373	128.906	179.023
J01 + S01	Alle klassen samen	891.716	861.031	828.813

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



100 % = alle Belgische kinderen van die leeftijdsgroep

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



Aantallen verpakkingen

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

		Aantallen verpakkingen antibiotica (n) voor kinderen van 0-15 jaar		
ATC code	Type antibioticum	2012	2013	2014
J01	Systemische antibiotica	1.902.674	1.797.997	1.665.980
J01C	Penicillines	1.385.119	1.314.058	1.195.280
J01CA04	amoxicilline	898.670	873.030	803.878
J01CE02	penicilline V	2.988	2.857	2.730
J01CR02	amoxicilline+clavulaanzuur	450.622	406.700	370.636
J01DB	Cefalosporines 1 ^{ste} generatie	60.960	55.529	52.002
J01DC	Cefalosporines 2 ^{de} generatie	35.978	32.087	29.684
J01E	Sulfonamiden&trimethoprim	55.322	51.633	47.759
J01FA	Macroliden	128.117	112.070	110.442
J01FF	Lincosamiden	7.977	7.351	8.291
J01MA	Fluorochinolonen	8.505	8.310	7.440
J01XE	Nitrofuranen	13.055	12.415	10.558
S01	Oftalmologische antibiotica	412.039	278.365	369.632
S01AA01	chloramfenicol	4.744	5.190	4.223
S01AA02	chloortetracycline	8.121	6.289	7.069
S01AA12	tobramycine	60.244	59.926	53.543
S01AA13	fusidinezuur	20	13	15
S01AE01	ofloxacin	23.062	21.818	18.917
S03AA30	bacitracine + neomycine	315.835	185.110	285.848
J01 + S01	Alle klassen samen	2.314.713	2.076.362	2.035.612

Referenties

Infospot Geneesmiddelengebruik bij kinderen, RIZIV 2012.

Holstiege J et al. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *European Journal of Pediatrics* 2013;172:787-795.

Holstiege J et al. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC Pediatrics* 2014;14:174.

Chiffres sur le remboursement des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire

Marc Van de Castele, interniste PhD

Dépt. Politique Pharmaceutique INAMI-RIZIV; dépt. Gastro-entéro-hépatologie UZ-KU Leuven

Introduction

Dans cet exposé, l'utilisation des antibiotiques chez l'enfant est donnée, pour les âges entre 0 et 15 ans inclus. Les données proviennent de la banque de données Pharmanet de l'INAMI et contiennent les données sur les conditionnements remboursés et délivrés par les pharmacies ouvertes au publique. Aucune utilisation à l'hôpital n'est reprise. Nous avons sélectionné les antibiotiques à usage systémique et à usage ophtalmique. Nous n'avons pas pu reprendre les données des antibiotiques à usage dermatologique, qui ne sont pas remboursables. Pour des raisons de brièveté, nous nous sommes limités aux spécialités pharmaceutiques, ce qui fait écarter les préparations magistrales. Pour indiquer l'âge du patient, l'âge de l'anniversaire de l'enfant à été pris pour l'année calendrier au cours de laquelle le pharmacien a délivré l'antibiotique.

La banque de données Pharmanet est anonymisée mais suffisamment détaillée pour fournir en détails l'âge et l'utilisation individuelle du patient. Les patients ne sont donc pas doublement comptés en cas de 2 délivrances pendant la même année. Le Code pharmacologique ATC (càd anatomique-thérapeutique-chimique) établi par l'OMS Organisation Mondiale de la Santé a été appliqué. Par contre, le DDD (defined daily dose) établi par l'OMS n'est pas utilisé comme paramètre vu son problème d'interprétation chez les enfants. Nous avons utilisé dans la banque de données les paramètres 'nombre de patients' et 'nombre de conditionnements'.

Nombre de patients en 2014

En 2014 le nombre d'enfants qui ont pris (au moins) un antibiotique s'élève à N=828.813 que ce soit un antibiotique à usage systémique et/ou à usage ophtalmique. Ce nombre représente 41% de tous les enfants dans la population belge. La répartition selon le type d'antibiotique et la tranche d'âge est donnée dans les Tableaux ci-dessous.

		Nombre d'enfants ayant pris un antibiotique, nombres absolus (N)					
Code ATC	Type d'antibiotique	0 ans	1 an	2 – 6 ans	7 – 11 ans	12 – 15 ans	Au total
J01	à usage systémique	28.921	77.327	329.733	194.558	134.692	765.231
S01	à usage ophtalmique	26.565	52.053	116.233	21.666	6.770	223.287
J01+S01	Ensemble	42.459	88.570	356.737	203.216	137.831	828.813

Le nombre total d'enfants ayant pris les deux types d'antibiotiques n'est pas l'addition des deux totaux pour chaque type d'antibiotique. En fait, il s'agit de patients uniques et aucun double comptage n'a été fait. En d'autres termes, beaucoup d'enfants qui ont

pris un antibiotique à usage ophtalmique en 2014, ont également pris un antibiotique systémique.

Dans le Tableau suivant la proportion d'enfants, exprimée en pourcentage, qui a pris un antibiotique est donnée par rapport à l'ensemble d'enfants belges pour cet âge. Une fois de plus, aucun enfant n'a été compté deux fois s'il a pris deux fois un antibiotique en 2014. Il s'agit toujours de patients uniques.

		Nombre d'enfant ayant pris un antibiotique, exprimé en proportion (%) de tous les enfants belges, avec ou sans antibiotiques					
Code ATC	Type d'antibiotique	0 ans	1 an	2 – 6 ans	7 – 11 ans	12 – 15 ans	Au total
J01	à usage systémique	24	62	51	31	28	38
S01	à usage ophtalmique	22	42	18	3	1	11
J01+S01	Ensemble	35	72	55	33	28	41

100 % = le total des enfants belges dans la tranche d'âge

Quelles étaient les classes d'antibiotiques les plus utilisées en 2014 ?

Le Tableau à la page suivante contient une répartition de patients selon la classe d'antibiotique, exprimée en nombres absolus d'enfants. Pour quelques classes d'antibiotiques, certaines molécules sont données en détails. Pour raison de brièveté il n'est pas possible de fournir toutes les molécules ni toutes les marques d'antibiotiques avec leurs conditionnements.

Par rapport aux données fournies par des registres pédiatriques à l'étranger, il s'avère que l'utilisation de pénicillines à spectre étroit en Belgique est nettement plus faible, comparable à la situation italienne ; pour des enfants allemands et néerlandais, par contre, l'utilisation de pénicillines à spectre étroit s'avère être dans le top-4. L'utilisation de macrolides en Belgique présente une diminution chez des enfants au-delà de 6 ans, contrairement à la situation allemande où plus de macrolides sont utilisés lorsque l'âge augmente. Les références se trouvent à la fin du texte.

code ATC	Type d'antibiotique	Nombre d'enfants ayant pris un antibiotique, nombres absolus (N)					
		0 ans	1 an	2 – 6 ans	7 – 11 ans	12 – 15 ans	Au total
J01	à usage systémique						
J01A	Tétracyclines	4	17	113	795	15.718	16.647
J01AA08	minocycline	2	7	26	265	7.160	7.460
J01C	Pénicillines	25.797	71.828	285.930	154.038	91.574	629.167
J01CA04	amoxicilline	22.702	64.130	229.044	112.567	60.951	489.394
J01CE02	pénicilline V	2	5	95	286	740	1.128
J01CR02	amoxiclavulanate ¹	6.311	25.528	113.955	55.972	35.013	236.779
J01D	Céphalosporines	1.226	5.279	29.059	14.800	9.031	59.395
J01DB	1 ^{ère} génération ²	671	3.463	22.125	10.385	3.831	40.475
J01DC	2 ^{ème} génération ³	581	1.970	7.606	4.650	5.310	20.117
J01E	Sulfamidés ⁴	980	4.422	18.058	8.054	2.539	34.053
J01FA	Macrolides ⁵	4.781	16.543	79.531	43.472	30.988	175.315
J01FA10	azithromycine	2.522	9.033	43.661	24.248	19.949	99.413
J01FF	Lincosamides	21	164	1.249	1.482	2.736	5.652
J01MA	Fluoroquinolones ⁶	33	142	589	932	3.620	5.316
J01XE	Dérivés nitrofuranes ⁷	114	329	1.626	2.950	2.326	7.345
S01	à usage ophtalmique						
S01AA01	chloramphénicol	349	1.005	1.840	487	267	3.948
S01AA02	chlortétracycline	679	1.488	3.060	927	484	6.638
S01AA12	tobramycine	5.954	12.783	19.447	4.194	2.236	44.614
S01AA13	acide fucidique	8	2	4	1	0	15
S01AE01	ofloxacin	1.466	3.621	7.191	2.081	1.051	15.410
S03AA30	bacitracine + néomycine ⁸	21.726	43.713	96.024	14.636	2.924	179.023

Exprimé en nombres proportionnels, il s'avère que 24 % des enfants belges ont pris au cours de l'année 2014 de l'amoxicilline, 12 % de l'amoxiclavulanate, 5 % de l'azithromycine et 9 % des gouttes de bacitracine plus néomycine. Les autres molécules antibiotiques ont été utilisées chez moins de 1% des enfants.

L'évolution au cours des dernières années

Nombre d'enfants

Au cours des années 2012 – 2014 le nombre d'enfants belges traités par des antibiotiques est en baisse.

¹ L'association d'amoxicilline et l'acide clavulanate

² 1^{ère} génération de céphalosporines: principalement DURACEF et génériques de céfadroxil

³ 2^{ème} génération de céphalosporines: principalement ZINNAT et génériques de céfuroxime

⁴ Ce groupe contient les sulfamidés et triméthoprime

⁵ Macrolides: principalement ZITROMAX et les génériques d'azithromycine (voir ligne séparée) et BICLAR et les génériques de clarithromycine

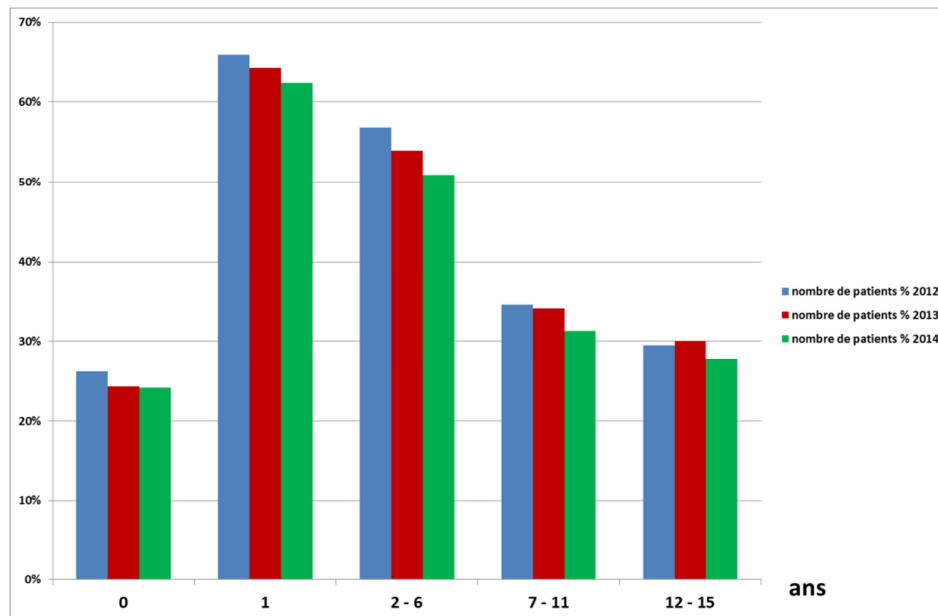
⁶ Fluoroquinolones: principalement CIPROXINE et les génériques de ciprofloxacine et les génériques de norfloxacine

⁷ Les dérivés nitrofuranes: principalement FURADANTINE nitrofurantoïne

⁸ L'association fixe de bacitracine+néomycine est internationalement classée comme une préparation ophtalmologique mais elle est également enregistrée à usage nasal, auriculaire et dermique.

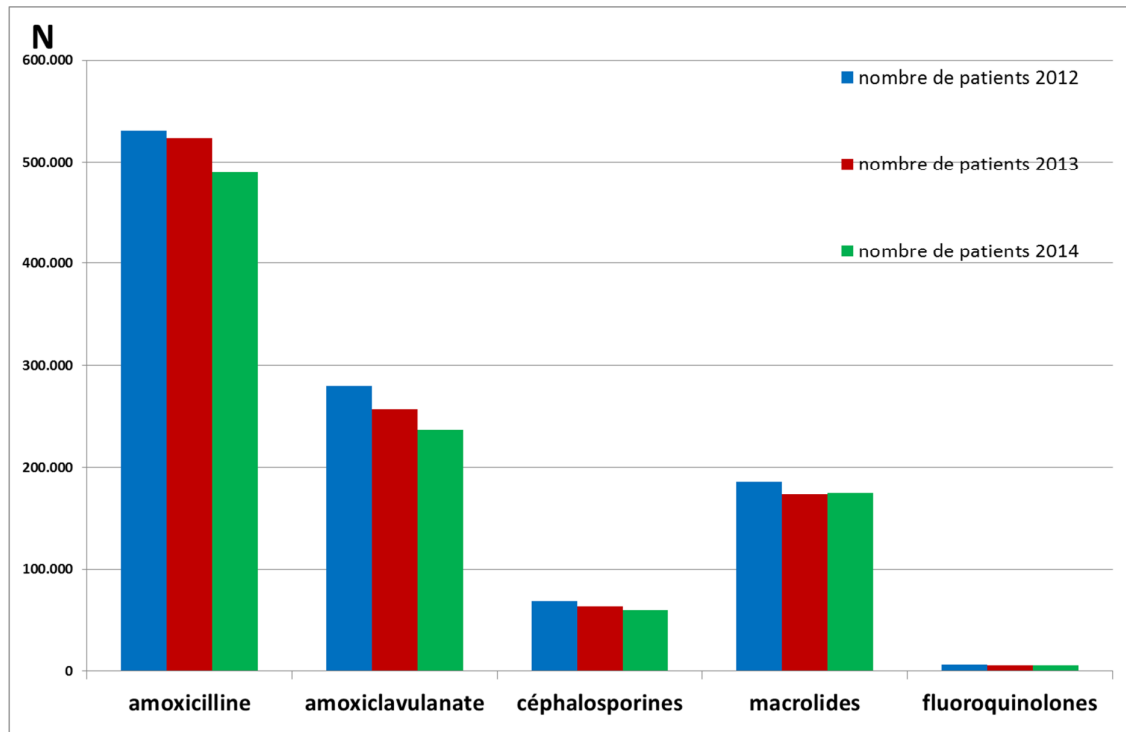
		Nombre d'enfants (0-15 ans) avec antibiotiques, nombres absolus (N)		
Code ATC	Type d'antibiotique	2012	2013	2014
J01	A usage systémique	828.305	809.919	765.231
J01C	Pénicillines	692.726	676.425	629.167
J01CA04	amoxicilline	530.730	523.425	489.394
J01CE02	pénicilline V	1.162	721	1.128
J01CR02	amoxiclavulanate	280.262	257.826	236.779
J01DB	Céphalosporines 1 ^{ère} génération	47.392	43.277	40.475
J01DC	Céphalosporines 2 ^{ème} génération	22.538	21.274	20.117
J01E	Sulfamidés	40.571	37.956	34.053
J01FA	Macrolides	185.815	172.970	175.315
J01FF	Lincosamides	5.529	5.212	5.652
J01MA	Fluoroquinolones	6.174	5.712	5.316
J01XE	Dérivés nitrofurances	8.484	8.259	7.345
S01	A usage ophtalmique	245.492	184.829	223.287
S01AA01	chloramphénicol	4.450	4.820	3.948
S01AA02	chlortétracycline	7.765	5.986	6.638
S01AA12	tobramycine	49.774	49.724	44.614
S01AA13	acide fucidique	20	13	15
S01AE01	ofloxacine	18.638	17.839	15.410
S03AA30	bacitracine + néomycine	196.373	128.906	179.023
J01 + S01	Total des classes	891.716	861.031	828.813

La tranche d'âge qui a contribué le plus à la baisse globale d'antibiotiques chez l'enfant était ceux entre 2 ans et 6 ans (données non fournies). Exprimées en pourcentage par rapport à l'ensemble des enfants belges, les baisses du nombre d'enfants traités pendant la période 2012 - 2014 sont données dans le graphique suivant:



100 % = tous les enfants belges dans la tranche d'âge

Une diminution importante a été observée pour l'amoxicilline, l'amoxiclavulanate et les céphalosporines pendant la période 2012 - 2014. Les autres classes d'antibiotiques ont connu une utilisation stable ou une légère diminution. Le graphique suivant donne le nombre d'enfants, en nombre absolu, pour bien indiquer la diminution dans les classes d'antibiotiques courantes.



Nombre de conditionnements

Les données avec les nombres de conditionnements d'antibiotiques chez l'enfant donnent, non sans surprise, la même tendance que celle exprimée en nombre de patients. Il s'agit d'une baisse de l'utilisation globale ainsi que d'une diminution pour plusieurs classes d'antibiotiques et d'une stabilisation pour les autres classes d'antibiotiques.

Code ATC	Type d'antibiotique	Nombre de conditionnements (n) pour des enfants de 0-15 ans		
		2012	2013	2014
J01	A usage systémique	1.902.674	1.797.997	1.665.980
J01C	Pénicillines	1.385.119	1.314.058	1.195.280
J01CA04	amoxicilline	898.670	873.030	803.878
J01CE02	pénicilline V	2.988	2.857	2.730
J01CR02	amoxiclavulanate	450.622	406.700	370.636
J01DB	Céphalosporines 1 ^{ère} génération	60.960	55.529	52.002
J01DC	Céphalosporines 2 ^{ème} génération	35.978	32.087	29.684
J01E	Sulfamidés	55.322	51.633	47.759
J01FA	Macrolides	128.117	112.070	110.442
J01FF	Lincosamides	7.977	7.351	8.291
J01MA	Fluoroquinolones	8.505	8.310	7.440
J01XE	Dérivés nitrofurances	13.055	12.415	10.558
S01	A usage ophtalmique	412.039	278.365	369.632
S01AA01	chloramphénicol	4.744	5.190	4.223
S01AA02	chlortétracycline	8.121	6.289	7.069
S01AA12	tobramycine	60.244	59.926	53.543
S01AA13	acide fucidique	20	13	15
S01AE01	ofloxacin	23.062	21.818	18.917
S03AA30	bacitracine + néomycine	315.835	185.110	285.848
J01 + S01	Total des classes	2.314.713	2.076.362	2.035.612

Références

Infospot. L'utilisation des médicaments chez les enfants. INAMI 2012.

Holstiege J et al. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *European Journal of Pediatrics* 2013;172:787-795.

Holstiege J et al. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC Pediatrics* 2014;14:174.

Pathogenen en resistentie aan antibiotica in de ambulante praktijk



Germes pathogènes et résistance aux antibiotiques en pratique ambulatoire

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Jan Verhaegen, UZ Leuven, KU Leuven

Overzicht van de voornaamste pathogenen in de ambulante praktijk in de resistentie tegen antibiotica

Prof. Dr. Jan Verhaegen
Dienst Laboratoriumgeneeskunde – Microbiologie
UZ Leuven
Herestraat 49
3000 Leuven

Deze bijdrage tracht een overzicht te geven van de microorganismen die een rol spelen bij infecties van het kind. Voor elk van de beschreven microorganismen wordt een korte oplistings gemaakt van de voornaamste infectielocalisaties en de actuele situatie van hun in-vitro gevoeligheid voor antimicrobiële geneesmiddelen.

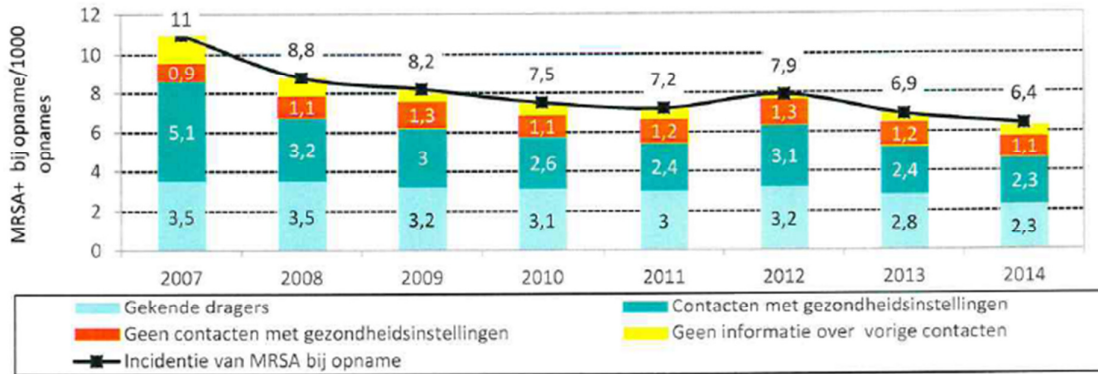
1. Staphylococcus aureus

De mens is een natuurlijke gastheer van *S. aureus*. Ongeveer 15% van de bevolking is langdurig of intermitterend drager vooral ter hoogte van het slijmvlies van het vestibulum nasi. Hogere incidentie van dragerschap vindt men o.a. bij patiënten in het ziekenhuis, medisch personeel en patiënten met huideczeem. De overdracht van mens op mens gebeurt rechtstreeks via respiratoire droplets of handen of onrechtstreeks door stof en voorwerpen.

S. aureus is een belangrijke verwekker van lichte tot ernstige huidinfecties zoals folliculitis, furunkel, karbonkel, impetigo, wondinfecties zowel na trauma als na heelkundige ingrepen. Minder frequente infecties zijn pneumonie, bacteriëmie (met frequente metastatische abscessen), endocarditis en toxine gerelateerde infecties (toxic shock syndroom, enteritis).

Het percentage penicillinase (plasmidegebonden) producerende stammen van *S. aureus* bedraagt meer dan 90%. Op basis van de gevoeligheid voor methicilline wordt onderscheid gemaakt tussen de methicilline-gevoelige *S. aureus* (MSSA) en methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA). Deze resistentie (chromosomaalgebonden) berust op de aanwezigheid van het *mecA* gen dat codeert voor een gewijzigd penicilline bindende proteïne². Hierdoor verliezen nagenoeg al de beta-lactam antibiotica (uitzondering ceftaroline) hun activiteit. Op basis van gegevens van het nationaal referentielaboratorium (Erasmusziekenhuis ULB, Brussel) en het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid is het voorkomen van MRSA in de ambulante praktijk bij patiënten zonder contact met gezondheidsinstellingen verwaarloosbaar klein. Onderstaande figuur 1 illustreert de evolutie van de incidentie van dragerschap van MRSA bij opname in Belgische ziekenhuizen voor de periode van 2007 tot en met 2014. Hieruit blijkt dat tijdens deze periode de incidentie van MRSA bij opname (/1000 opnames) daalde van 11 naar 6.4. Bij slechts 1 van de 6.4 patiënten kon in 2014 bij opname geen enkel contact met een gezondheidsinstelling in de voorgeschiedenis genotuleerd worden (1). Dit betekent dus ook dat men in de ambulante geneeskunde zelden rekening moet houden met MRSA indien patiënt niet recent gehospitaliseerd werd.

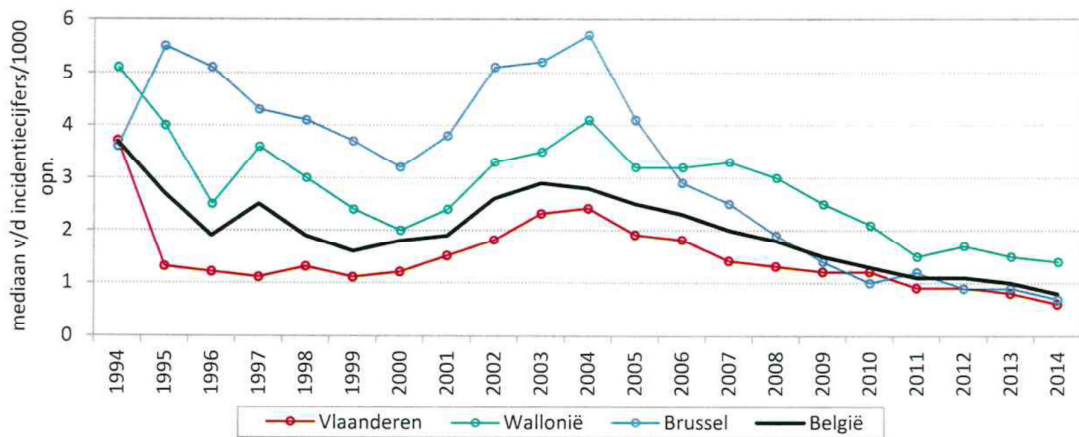
Figuur 1: Evolutie van de incidentie van MRSA aanwezig bij opname: verdeling volgens



voorgeschiedenis en vorige contacten met zorginstellingen

Ook in de Belgische acute ziekenhuizen stelt men een spectaculaire daling vast van de incidentie van de nosocomiaal verworven MRSA. In 2003 was de incidentie driemaal hoger dan in 2014 (zie figuur 2). Deze gunstige evolutie is toe te schrijven aan een combinatie van betere handhygiëne, rationeler antibioticagebruik en een doorgedreven screeningsbeleid bij opname.

Figuur 2: Evolutie van de mediaan van de incidentie van n-MRSA (/1000 opn.) volgens regio: min. 5 deelnames: 1994-2014



MRSA zijn dikwijls multiresistent (fluorochinolones, clindamycine, macroliden). Deze stammen blijven wel gevoelig voor glycopeptiden, linezolid en tigecycline. Deze antibiotica kunnen echter moeilijk in de ambulante praktijk gebruikt worden.

2. *Streptococcus pyogenes*

Bij 15 tot 20% van de gezonde kinderen kan men *S. pyogenes* isoleren vanop het nasofaryngeale slijmvlies. Kolonisatie met deze bacterie is transiënt en wordt bepaald enerzijds door de al dan niet aanwezigheid van specifieke antilichamen tegen het M-proteïne van de streptokok en anderzijds door de aanwezige commensale flora. De overdracht van mens op mens gebeurt

meestal rechtstreeks door speekseldruppels. De transmissie verloopt bijgevolg intens in gesloten gemeenschappen tijdens de wintermaanden.

Deze bacterie is een belangrijke oorzaak van acute suppuratieve infecties ter hoogte van de bovenste luchtwegen (angina, otitis media, sinusitis) en de huid (impetigo, erysipelas, lymfangitis, necrotiserende fasciitis). Roodvonk is een complicatie van een faryngitis met een pyrogeen toxine producerende streptokok. Post streptococcal disease (acuut gewrichtsreuma, acute glomerulonefritis) treedt op 2 tot 3 weken na de lokale infectie. Deze complicaties treden echter zeer uitzonderlijk op.

Resistentie tegen de groep penicillines (penicilline, amoxicilline, 1^e generatie cefalosporines) werd nog niet vastgesteld. Deze antibiotica blijven bijgevolg de eerste keuze therapie. Amoxicilline-clavulaanzuur is uiteraard ook actief tegen *S. pyogenes* maar is niet actiever dan orale penicilline en amoxicilline. Bij penicillineallergie kan een macrolide gebruikt worden. In België zijn ongeveer 5% van de stammen resistent tegen macroliden; de helft van deze stammen zijn ook resistent tegen clindamycine. Deze gecombineerde macroliden-clindamycine resistentie berust op methylatie van het 23SrRNA, de target voor deze antibiotica. De tetracycline resistentie is sedert 2009 meer dan verdubbeld van 7.1% tot 16.7% (2). Deze resistentie berust vooral op aanwezigheid van genen die coderen voor 'ribosomale protectie'.

3. *Streptococcus pneumoniae*

S. pneumoniae behoort tot de commensale flora van de mondholte en de nasofarynx. Pneumokokkendragerschap bereikt zijn hoogste prevalentie tijdens de eerste levensjaren. Dragerschap wordt vooral bepaald door de al dan niet aanwezigheid van antilichamen tegen de kapselpolysacchariden waarvan er 93 verschillende typen beschreven zijn. De epidemiologie van *S. pneumoniae* wordt ook in belangrijke mate bepaald door het gebruik en de keuze van de pneumokokkenvaccins in de kinderopulatie. Transmissie gebeurt door respiratoire droplets. Bij besmetting met een pneumokok –waartegen men geen antilichamen heeft- volgt meestal een asymptomatisch dragerschap. Een endogene infectie kan echter ook optreden. Infecties van de luchtwegen treden dikwijls op bij virale aantasting van de respiratoire mucosae, chronische longaandoeningen of veralgemeende verzwakking van het individu. Bij kinderen zijn frequente ziektebeelden: sinusitis, otitis media, bronchopneumonie en meningitis; bij volwassenen acute exacerbaties van chronische bronchitis, lobaire pneumonie en meningitis.

In figuur 3 wordt de evolutie van de gevoeligheid voor penicilline, erythromycine, tetracycline en levofloxacin geïllustreerd. Uitsluitend zogeheten 'invasieve stammen' werden geïncludeerd. Er bestaan echter geen duidelijke verschillen in resistentiepercentages tussen invasieve pneumokokken en niet-invasieve pneumokokken. De laatste jaren zijn ongeveer 10% van de pneumokokken in België wat minder gevoelig voor penicilline ($0.12 < MIC < 2 \text{ mg/L}$). De meeste experts menen echter dat infecties met dergelijke pneumokokken perfect behandeld kunnen worden met hoog gedoseerde eenvoudige penicillines (penicilline G, amoxicilline, 1^e en 2^e generatie cefalosporines) zolang er geen sprake is van meningitis. Wanneer het echter gaat om duidelijke resistentie ($MIC > 4 \text{ mg/L}$) - maar deze stammen circuleren voorlopig niet in België - of om meningitis, zijn deze penicillines geen goede keuze.

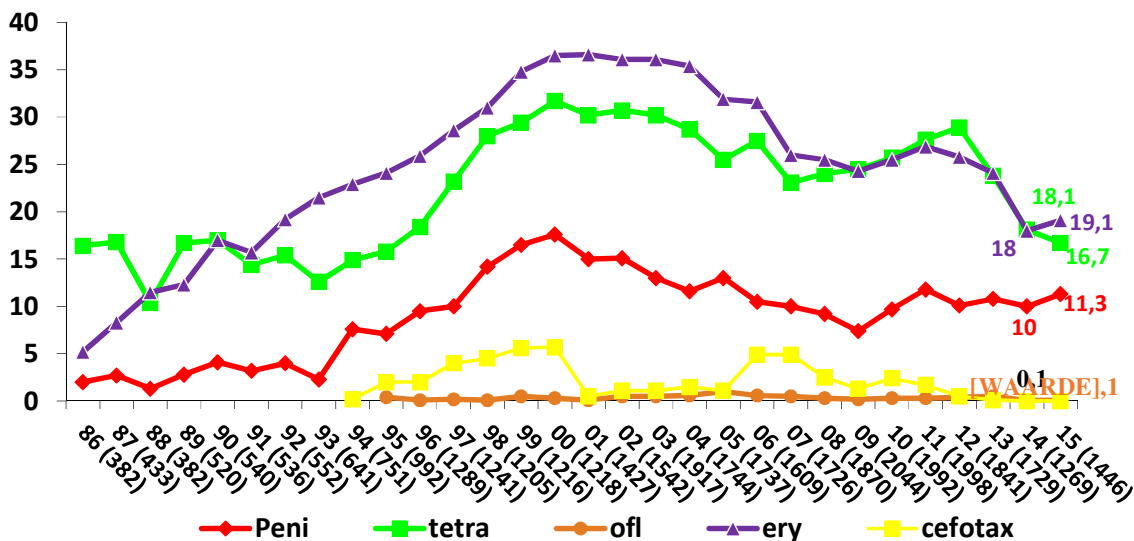
Deze vermindering van de activiteit van de penicillines is het gevolg van kleine veranderingen in de penicilline bindende proteïnen. Deze veranderingen tasten de activiteit van de 3^e generatie

cefalosporines (cefotaxime, ceftriaxone) weinig tot niet aan; zodat deze cefalosporines ook dankzij hun goede penetratie doorheen de bloedhersbarrière de eerste keuze preparaten zijn voor de behandeling van pneumokokkenmeningitis. Toevoegen van clavulaanzuur aan amoxicilline leidt niet tot een betere antibacteriële werking maar kan wel meer intestinale nevenwerkingen bij de patiënten veroorzaken.

De laatste jaren zijn ongeveer een vijfde van de pneumokokken resistent tegen macroliden (erythromycine, clarithromycine, azithromycine ...). Deze resistentie berust bij meer dan 90% van de stammen op methylering van het 23S rRNA, de doelwitmolecule van macroliden in het bacteriële ribosoom waardoor ook gecombineerde resistentie tegen clindamycine verschijnt. Omwille van de hoge resistentie tegen macroliden zijn deze geen goed alternatief voor de empirische therapie bij penicillineallergie. De tetracyclineresistentie situeert zich ook rond de 20%.

Ondanks het frequent gebruik van fluorochinolones bij volwassenen met lage luchtweginfecties is resistentie tegen deze groep van antibiotica een grote uitzondering (< 0.2% van de stammen). In vitro is co-trimoxazole ook een antibioticum met een vrij behoorlijke activiteit en kan dus ook een bruikbare oplossing zijn bij het patiëntje waarbij gebruik van penicilline niet mogelijk is en het een niet levensbedreigende infectie is. Documentatie van de gevoeligheid is echter noodzakelijk aangezien ongeveer 25% van de pneumokokken resistent zijn tegen dit antibioticum.

Figuur 3: Evolutie van de antibioticaresistentie in invasieve *S. pneumoniae* in België (Nationaal Referentielaboratorium, UZ Leuven)



4. *Campylobacter jejuni* en *Campylobacter coli*

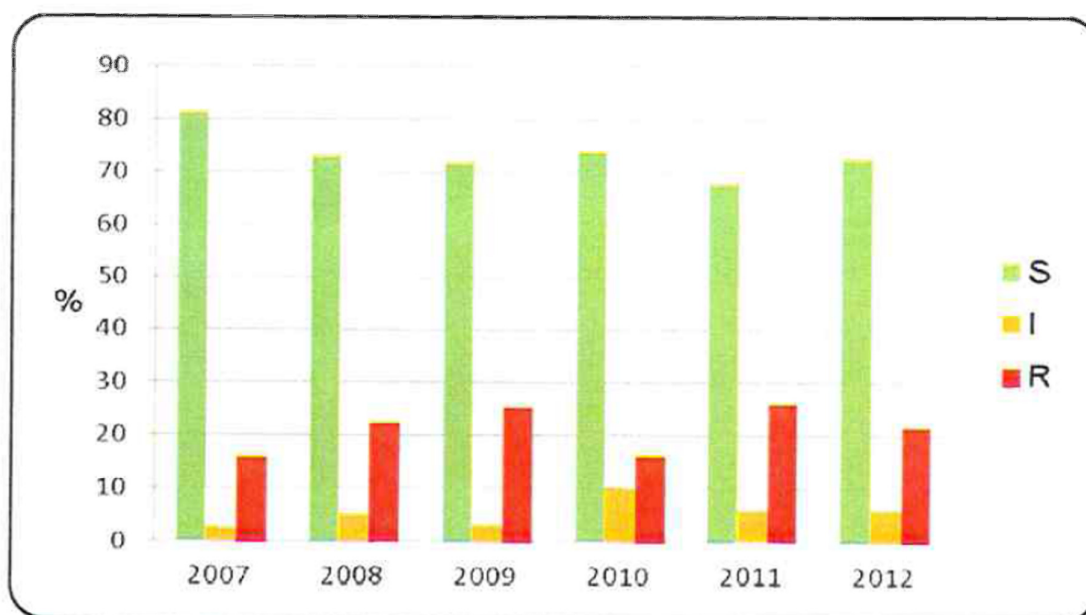
C. jejuni en *C. coli* zijn commensalen van het darmslijmvlies bij kip, varkens en runderen respectievelijk. De overdracht op de mens kan gebeuren door het eten van besmet dierlijk voedsel of via rechtstreeks contact met dieren of hun uitwerpselen. Beide *Campylobacters* zijn de frequentste oorzaak van bacteriële enteritis in België. Meestal invaderen de bacteriën de darmmucosacellen zonder verdere penetratie. Zeldzame complicaties zijn bacteriëmie, reactieve

arthritis en het Guillain-Barré syndroom. In de regel wordt de enteritis symptomatisch behandeld. Voor ernstige gevallen zijn macroliden de eerste keuze preparaten. Het nationaal referentiecentrum (3) geeft aan dat 97% van de *C. jejuni* en 88% van de *C. coli* stammen gevoelig zijn voor erythromycine (en de neomacroliden). Voor fluorochinolones moet men rekening houden met een zeer belangrijk resistentieprobleem; 62% van de *C. jejuni* en 76% van *C. coli* stammen zijn resistent. Voor stammen die resistent zijn tegen macroliden en fluorochinolones kan men opteren voor doxycycline of amoxicilline-clavulaanzuur. Beide antibiotica zijn in vitro meestal actief tegen beide species (resistentiepercentage van minder dan 5%).

5. *Haemophilus influenzae*

H. influenzae behoort tot de normale commensale flora van de slijmvliezen van de bovenste luchtwegen. Dragerschap komt voor bij 75% van de kinderen maar daalt daarna met de leeftijd. Transmissie van mens tot mens gebeurt via speekseldruppels. Vroeger was *H. influenzae* serotype b de voornaamste verwekker van bacteriële meningitis bij jonge kinderen. Sedert de systematische vaccinatie van zuigelingen met het Hib-vaccin is een uiterst sterke daling van het aantal invasieve infecties ingezet en verlaagt ook het aantal dragers van dit kapseltype. De niet-omkapselde stammen zijn een frequente oorzaak van etterige sinusitis en otitis media bij kinderen. Bij volwassenen zijn het belangrijke oorzaken van opstoten van chronische bronchitis. Iets meer dan 20% van de stammen produceren beta-lactamase die geneutraliseerd worden door clavulaanzuur.

Figuur 4: Profiel van de Ampicilline gevoeligheid voor *Haemophilus influenzae* (4)



In sommige landen en ook in België worden ook sporadisch stammen vastgesteld die niet gevoelig zijn voor amoxicilline op basis van een wijziging van hun penicilline bindende proteïne 3 (BLNAR beta-lactamase negatieve ampicilline-resistente). Deze stammen zijn dus ook niet gevoelig voor amoxicilline-clavulaanzuur. Zeer uitzonderlijk worden ook stammen geïsoleerd die zowel beta-lactamase produceren als een gewijzigde penicilline bindende proteïne 3 (BLPACR beta-lactamase positieve ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur resistent) (5). Voor niet-levensbedreigende infecties genieten amoxicilline (indien gevoelig), amoxicilline-clavulaanzuur en cefuroxime-axetil de voorkeur.

6. Neisseria meningitidis

N. meningitidis heeft uitsluitend de mens als gastheer. Bij 20% van de gezonde populatie komen meningokokken voor als commensalen van de bovenste luchtwegen. Dragerschap en infectie zijn seizoensgebonden en treden vooral op in gesloten gemeenschappen. Verspreiding gebeurt via speekseldruppeltjes en vergt nauw intermenselijk contact aangezien de bacterie slechts kortstondig overleeft in de buitenwereld. Het polysacharidenkapsel is de voornaamste virulentiefactor. Op basis van de samenstelling van het kapsel en de buitenste membraan-eiwitten kan men 13 serogroepen onderverdelen, waarvan in België vooral serogroepen B, C, Y (en in mindere mate W135) belangrijk zijn.

De meningokok is vooral pathogeen bij kinderen jonger dan 5 jaar en bij adolescenten tussen de 15 en 19 jaar. Vooral op het einde van de winter ziet men een toename van het aantal infecties. Meningokokkensepsis is de eerste fase van een invasieve infectie en kan gepaard gaan met intravasale stolling (syndroom van Waterhouse-Friderichsen). Wanneer de *N. meningitidis* vanuit de bloedbaan de hersenvliezen penetreert ontstaat meningitis.

Bij vermoeden van een meningokokkeninfectie is het snel opstarten van empirische antibiotica-therapie essentieel. In vitro blijven de meningokokken die in België geïsoleerd worden gevoelig voor cefotaxime, rifampicine, ciprofloxacine en chlooramfenicol. Slechts 65.3% van de stammen zijn gevoelig voor penicilline ($MIC \leq 0.06$ mg/L), 26.4% intermediair resistent ($0.12 \leq MIC \leq 0.25$ mg/L) en 8.3% resistent ($MIC \geq 0.25$ mg/L). 70.8% zijn gevoelig voor ampicilline ($MIC \leq 0.12$ mg/L) en 29.2% intermediair resistent ($0.25 \leq MIC \leq 1$ mg/L) (6).

7. Salmonella

In België worden de meeste zoonotische salmonellosen veroorzaakt door *S. Typhimurium* (60%) en *S. Enteritidis* (15.5%). De overdracht op de mens gebeurt meestal via besmet voedsel van dierlijke oorsprong, minder vaak via faeco-orale weg. Infectie manifesteert zich meestal als een banale darmontsteking maar kan ook aanleiding geven tot ernstige enteritis, bloederige colitis en bacteriëmie. Bij banale enteritis is zeker bij kinderen en adolescenten antibioticatherapie overbodig. Indien behandeling nodig is gebeurt de keuze best op basis van het antibiogram. *S. Typhimurium* is de laatste jaren toenemend resistent geworden voor de volgende antibiotica: ampicilline (68.4%), tetracycline (45.4%), sulfamiden (50.0%), co-trimoxazol (24.4%), chlooramfenicol (10.3%). Dit serovar blijft echter bijna steeds gevoelig voor cefotaxime, ciprofloxacine en gentamicine. *S. Enteritidis* blijft daarentegen meestal gevoelig voor al deze geteste antibiotica maar hier en daar verschijnen resistente stammen (7).

8. Shigella

Shigellae zijn obligaat menselijke pathogenen. De transmissie gebeurt via faeco-orale weg door handen, vliegen besmet water of voedsel. In België komen in gesloten gemeenschappen soms meerdere gevallen voor. Het genus *Shigella* wordt onderverdeeld in vier subgroepen die elk één of verschillende serotypen bevatten. *S. sonnei* (67.8%) is endemisch; de overige groepen *S. flexneri* (24.5%), *S. boydii* (6.2%) en *S. dysenteriae* (1.2%) worden gerekend tot de importpathologie. De meeste *Shigellae* veroorzaken een min of meer ernstige bloederige –

etterige diarree. Bij ernstige vormen zijn antibiotica noodzakelijk: ampicilline, tetracycline en cotrimoxazol waren op het einde van de vorige eeuw betrouwbare keuzes. Tegenwoordig zijn de aanbevolen antibiotica voor de behandeling van shigellose amoxicilline-clavulaanzuur, fluorochinolones en azithromycine. Een antibiogram is echter noodzakelijk aangezien resistentie nu en dan voorkomt (7).

Tabel 1: Antibioticaresistentie voor Shigella (2014)

Serotype	N	% resistente stammen												
		AMP	AMX	CTX	NAL	CIP	TET	CHL	GEN	AZI	STR	TMP	SUL	SXT
<i>S. sonnei</i>	290	15,9	5,9	2,1	20,0	13,4	61,7	1,7	0,3	0	76,6	83,8	72,4	74,8
<i>S. flexneri</i>	88	80,7	54,5	4,5	10,2	4,5	81,8	64,8	1,1	2,3	78,4	53,4	45,5	40,9
<i>S. boydii</i>	14	21,4	0	0	7,1	0	21,4	7,1	0	0	50,0	42,9	57,1	35,7
<i>S. dysenteriae</i>	7	57,1	0	0	28,6	0	57,1	14,3	0	0	71,4	85,7	85,7	71,4

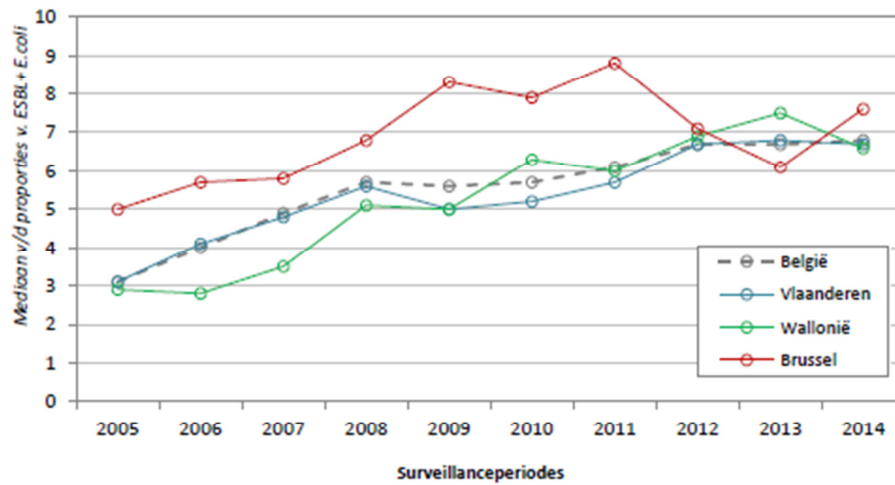
Bij *S. sonnei* is er een toenemend probleem van resistentie tegen fluorochinolone en – trimoxazole. Bij *S. flexneri* is er vooral een probleem van resistentie tegen amoxicilline-clavulaanzuur en co-trimoxazole. Beide species blijven echter gevoelig voor azithromycine.

9. Escherichia coli

E. coli is een normale commensaal van het intestinale slijmvlies. Reeds tijdens de geboorte worden de meeste zuigelingen gekoloniseerd met *E. coli* stammen van de flora van het perineum van hun moeder. De stammen kunnen vanop het darmslijmvlies gemakkelijk urethra bereiken en zijn de belangrijkste verwekkers van opstijgende urineweginfecties. Daarnaast kan ook endogene verspreiding optreden zoals peritonitis en postoperatieve wondinfecties bij darmperforaties of abdominale heelkunde. Ook bacteriemie wordt frequent door *E. coli* veroorzaakt.

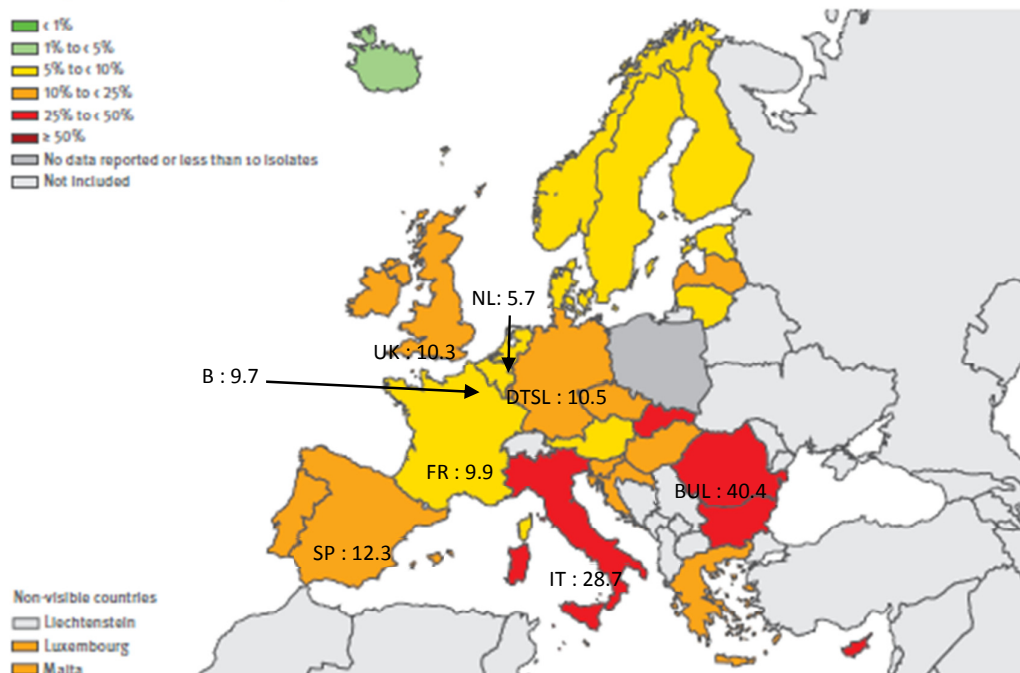
Enkele decennia geleden waren *E. coli* stammen meestal gevoelig voor ampicilline en amoxicilline. De stammen die niet gevoelig waren produceerden meestal een betalactamase (klasse TEM-1 of SHV-1) dat aminopenicillines en eerste generatie cefalosporines hydrolyseerden; deze stammen bleven echter perfect gevoelig voor de combinatiepreparaten amoxicilline-clavulaanzuur en piperacilline-tazobactam, tweede tot en met vierde generatie cefalosporines. Op het einde van de vorige eeuw verschenen stammen die veel krachtigere enzymen produceerden die naast aminopenicillines ook al de generaties van cefalosporines hydrolyseren. Deze beta-lactamasen worden daarom ook “extended spectrum bètalactamasen (ESBL)” genoemd. Men veronderstelt dat het veelvuldig gebruik van bètalactamantibiotica het uitselcteren van deze resistente mutanten heeft bevorderd. De genetische informatie vindt men terug op plasmiden zodat verspreiding naar andere stammen en species (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae* ...) door het proces van conjugatie vlot verloopt. Carbapenems zijn de meest actieve bèta-lactam antibiotica tegen deze ESBLproducerende stammen. Er bestaan ondertussen honderden verschillende varianten van deze ESBL's die onderling licht verschillen in activiteit en substraatspecificiteit. Buiten het ziekenhuis zijn het vooral de cefotaximasen (CTX-M) met sterkere hydrolyseactiviteit tegen cefotaxime dan ceftazidime, die regelmatig voor ernstige therapeutische problemen zorgen. Ongeveer 4% van de *E. coli* isolaten uit urine zijn in de ambulante praktijk resistent tegen derde generatie cefalosporines (MCH, Leuven, 2015). In de Belgische ziekenhuizen behoren gemiddeld 6.5% van de geïsoleerde *E. coli* stammen tot de categorie ESBL, ziekenhuizen kunnen onderling sterk verschillen in incidentie maar er blijkt geen verband te zijn met het aantal ziekenhuisbedden (1).

Figuur 6: Evolutie van de mediane proporties van ESBL + Escherichia coli volgens regio: ziekenhuizen met min. 3 deelnames



De incidentiecijfers van ESBL producerende *E. coli* nemen ook van jaar tot jaar toe zowel in de ziekenhuizen als in de ambulante praktijk. Ook in andere Europese landen is de resistentie tegen derde generatie cefalosporines een belangrijk probleem (8).

Figure 3.2. *Escherichia coli*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2014



Figuur 7:

Bijkomend probleem van deze ESBL producerende stammen is de gelijktijdige resistentie tegen fluorochinolones. Op basis van de gegevens van ECDC vertoonden op 52.788 invasieve

isolaten van *E. coli* er 7.3% gecombineerde resistentie tegen aminopenicillines, fluorochinolones en derde generatie cefalosporines.

Een recente metaanalyse van 58 publicaties bestudeerde wereldwijd de resistentiepercentages tegen courante antibiotica bij *E. coli* stammen geïsoleerd uit urine van kinderen in de ambulante praktijk. De prevalentie van resistentie tegen ampicilline was 53.4% (CI 46.0 – 60.8%), trimethoprim 23.6% (CI 13.9% - 32.3%), amoxicilline-clavulaanzuur 8.2% (CI 7.9 – 9.6%), ciprofloxacin 2.1% (CI 0.8 – 4.4%) en tegen nitrofurantoïne 1.3% (CI 0.8 – 1.7%) (9). Uit deze publicatie blijkt ook dat het risico voor resistentie significant toeneemt bij eerder antibioticagebruik en dat dit risico aanwezig is gedurende een periode van 6 maanden. Deze metaanalyse illustreert ook overduidelijk dat in ontwikkelingslanden het probleem van resistentie tegen antibiotica bij *E. coli* significant groter is dan in de geïndustrialiseerde landen en dit geldt voor al de onderzochte antibiotica. Auteurs veronderstellen dat dit verklaard kan worden door het feit dat in vele ontwikkelingslanden antibiotica zonder medisch voorschrift verkregen kunnen worden. In de meeste geïndustrialiseerde landen is een voorschrift noodzakelijk.

Referenties

1. WIV, Surveillance van antibioticaresistente bacteriën in Belgische ziekenhuizen, jaarrapport 2014.
2. UZA, Surveillance of invasive Group A Streptococci in Belgium (1/1/2009 – 31/12/2014).
3. Laboratoire de la Porte de Hal, Département Microbiologie, Centre National de Référence Campylobacter, Rapport d'activités pour l'année 2012.
4. Nationaal Referentiecentrum Haemophilus influenzae, Rapport 2011.
5. Gilsdorf JR, What the pediatrician should know about non-typeable *Haemophilus influenzae*, *Journal of Infection* 2015, 71, 10-14.
6. WIV, Nationaal Referentiecentrum voor *Neisseria meningitidis*, *Neisseria meningitidis* stammen afgezonderd in België in 2014.
7. WIV, Nationaal Referentiecentrum voor Salmonella en Shigella, Salmonella en Shigella stammen afgezonderd in België in 2014.
8. ECDC, Surveillance Report, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014.
9. Bryce A, Hay AD, Lane IF et al. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis, *British Medical Journal (BMJ)* 2016, 352:i939.

NKO infecties: acute otitis media, keelpijn
en rhinosinusitis



Pathologies de la sphère ORL : otite
moyenne aiguë, mal de gorge, rhinosinusite

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Ingeborg Dhooge / Dr. Helen Van Hoecke, UZ Gent, UGent

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

NKO Infecties: acute otitis media, keelpijn en
acute rhinosinusitis

Prof. Dhooge Ingeborg
Diensthofd
Dienst Neus-, Keel- en Oorheelkunde
Universitair Ziekenhuis Gent
Hoogleraar Universiteit Gent

Dr. Van Hoecke Helen
Adjunct Kliniekhoofd
Dienst Neus-, Keel- en Oorheelkunde
Universitair Ziekenhuis Gent

Volgende bijkomende verduidelijkingen zijn zinvol voor de praktijk

- Correcte definitie van een IgE gemedieerde penicilline allergie, een niet-IgE gemedieerde penicilline allergie en welke aan gebruik van penicilline gerelateerde klachten wijzen op noch een IgE, noch een niet-IgE gemedieerde penicilline allergie (en laten dus een veilig gebruik van penicilline toe)

1 Acute otitis media

1.1 Algemene opmerkingen bij de vraagstelling en literatuurstudie

Definities acute otitis media (AOM)

Bij het opstellen van richtlijnen of adviezen omtrent behandeling van acute otitis media is het hanteren van een éénduidige, volledige en klinisch bruikbare definitie van acute otitis media een eerste vereiste. De meest bruikbare definitie lijkt ons deze van de AAP AOM 2013 richtlijnen die acute otitis media definieert als 'een ontsteking met vochtuitstorting ter hoogte van het middenoor met symptomen en tekenen van een acute infectie', wat ook overeenkomt met de reeds lang bestaande en universeel gekende definitie van Charles Bluestone (1). De AAP AOM definieert 'ernstige acute otitis media' als een acute otitis media met matig tot ernstige symptomen (pijn) en/of koorts > of = 39°C. Recurrente acute otitis media wordt ook volgens de AAP AOM 2013 guidelines gedefinieerd als 3 of meer aparte goed gedocumenteerde episodes van AOM over een periode van 6 maanden of 4 of meer op 12 maanden met minstens 1 episode in de afgelopen 6 maanden.

Populatie

De bestudeerde populatie betreft kinderen tot de leeftijd van 15 jaar oud zonder onderliggende immuundeficiëntie en zonder onderliggende predisponerende anatomische malformaties. Strikt genomen vallen neonaten dus ook binnen deze groep. Gezien dit een bijzondere at risk populatie betreft, waarbij op basis van de jonge leeftijd en potentieel andere ziekteverwekkers niet de standaard aanbevelingen kunnen gevolgd worden, lijkt het ons aangewezen ook deze populatiegroep te excluseren.

Wat de onderliggende predisponerende anatomische malformaties betreft, verwijst men bij (acute) otitis media klassiek naar kinderen met craniofaciale afwijkingen met geassocieerde dysfunctie van de buis van Eustachius, in bijzonder kinderen met palatoschisis (cfr ook BAPCOC 2012). Hoewel er bij deze kinderen een duidelijk verhoogde incidentie is van otitis media met effusie is er – in afwezigheid van een onderliggende deficiëntie/immaturiteit van het immuunsysteem - slechts een heel beperkte toename van acute otitis media (2). Bovendien is er ook geen indicatie dat acute otitis media bij deze kinderen, in afwezigheid van bijkomende immuundeficiëntie, agressiever zou verlopen, wat de vraag doet stellen of we aanwezigheid van een craniofaciale malformatie of schisis op zich weerhouden moeten worden als risicofactor of als indicatie voor onmiddellijk opstarten van antibiotica bij acute otitis media.

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

Potentieel interessante bijkomende vraagstellingen

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

- Wat is de plaats en waarde van microbiologisch onderzoek in het (bij)sturen van de (antibiotische) behandeling van acute otitis media?
- Wat is de impact van het standaard invoeren van de geconjugeerde pneumokokken vaccinaties op de bacteriologie van acute otitis media en in welke mate zou dit onze antibioticakeuzes kunnen/moeten beïnvloeden? Een recent gepubliceerde Israëliëse studie toont aan dat sinds het systematisch vaccineren met 7-valent of 13-valent geconjugerd pneumococcon vaccin een significante daling wordt gezien van het aantal episodes van ernstige pneumococcon otitis (3).

- Aanbevelingen omtrent gebruik van lokale antibiotica bij acute otitis media met oorloop (doorheen spontane trommelvliesperforatie) of doorheen diablo
- Lokale antibiotica hebben geen waarde bij de behandeling van de middenoorontsteking bij AOM met oorloop doorheen spontane perforatie, maar wel een mogelijke rol bij de behandeling van secundaire otitis externa.
- Lokale antibiotica hebben wel een rol bij de behandeling van de middenoorontsteking bij AOM met oorloop doorheen diablo (4, 5)
- Van de in België beschikbare lokale preparaten zijn, kunnen, rekening houdend met de potentiële ototoxiciteit en allergische reacties, enkel de quinolones worden aangeraden, die evenwel niet het optimale spectrum hebben voor de behandeling van AOM

Opmerkingen bij de literatuurstudie

- Outcome parameters in de systematische reviews en de geïncludeerde studies die de effecten van (antibiotische) behandelingen vergelijken zijn beperkt tot 'pijn', 'succesvolle behandeling' en vergelijken van optreden van bijwerkingen. Andere potentieel interessante outcome maten om het effect van een behandeling te beoordelen komen niet aan bod: koorts, slaapkwaliteit, tevredenheid kind/ouders, maar in bijzonder ook economische impact (directe en indirecte kosten gerelateerd aan de behandeling, ziekteverlet, werkverlet ouders,...)
- In de systematisch reviews zijn vaak oudere studies opgenomen en zijn de gehanteerde doseringen bijvoorbeeld van amoxicilline lager dan de huidige aanbevolen dosissen: wat is de impact hiervan op de resultaten en de interpretatie hiervan? Deze bemerkingen werden evenwel door de bibliografiegroep zelf al geopperd.

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

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

- De keuze voor onmiddellijk initiëren van antibiotica is aangewezen bij:
 - Kinderen <6 maanden oud (AAP-AOM 2013, BAPCOC 2012, NHG AOM 2014)
Opmerking hierbij: hoewel in alle richtlijnen en ook in de klinische praktijk leeftijd<6 maanden oud wordt weerhouden als een criterium voor onmiddellijk opstarten van antibiotica, dient opgemerkt dat dit geen keuze o.b.v. evidentie is. In de systematische Cochrane review van Venekamp et al 2015 werden slechts in één van de 12 geanalyseerde studies geanalyseerd kinderen <6 maanden geïncludeerd. Bovendien betrof het een oude studie met lage patiënten aantallen (Halsted 1968, n=89). Exclusie van deze jonge kinderen is uit ethisch standpunt uiteraard logisch, maar er dient dus opgemerkt te worden dat de keuze voor antibiotica bij kinderen <6 maanden niet op evidentie gestoeld is, maar empirisch is.
 - Onderliggende risicofactoren: immuundeficiëntie, cochleair implant, binnenoorafwijkingen met verhoogd risico op meningitis, aural cerebrosпинаal vochttek (cfr ook hogere opmerking i.v.m. craniofaciale afwijkingen)
- Bij volgende symptomen stellen sommige guidelines om bij alle kinderen ook onmiddellijk antibiotica te initiëren, anderen enkel bij de groep 6m-2j oud
 - Ernstige acute otitis media ziektebeeld (cfr definities) t >39°C over de voorbije 24u, matig-ernstige otalgie (AAP-AOM 2013 bij alle kinderen, BAPCOC bij 6-24 m oud)
 - Bilateraliteit (NICE 2008, NHG 2014 bij kinderen <2j oud)
 - Aanwezigheid van oorloop (doorheen spontane trommelvliesperforatie, NIET doorheen diablo), wat een uiting is van gecompliceerd verloop (NICE 2008 en NHG 2014 bij alle kinderen, BAPCOC 2012 bij 'persistente oorloop')

Cfr ook Venekamp et al Cochrane Database Syst Rev. 2015: "Individual patient data meta-analysis of a subset of included trials found antibiotics to be most beneficial in children aged less than two years with bilateral AOM, or with both AOM and otorrhoea".

- Het criterium 'zekerheid van diagnose', dat in de AAP-AOM 2013 guidelines ook in rekening wordt gebracht in de keuze voor al dan niet onmiddellijk opstarten AB lijkt ons geen goed criterium

Besluit:

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

1.3 Welk antibioticum is het eerste keuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

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

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

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

Factoren die eerstelijns keuze beïnvloeden:

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

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

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

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

Bij IgE gemedieerde penicilline allergie raden de BAPCOC 2012 richtlijnen cotrimoxazole (25% van de pneumococci zijn resistent) of macroliden (20% van de pneumococci zijn resistent) aan. Dit zijn evenwel geen goede alternatieven gezien o.a. de hoge resistentie van pneumokokken. Mede o.b.v. de systematic review van Shekelle et al 2010, waaruit blijkt dat een éénmalige dosis ceftriaxone IM (50 mg/kg for 1 day) versus amoxicilline 40 mg/kg/d zelfde 'behandelingssucces' geeft, stellen we ons evenwel de vraag of éénmalig IM ceftriaxone geen beter alternatief is, maar dient uiteraard geëvalueerd te worden in functie van de lokale bacteriologie van AOM, het spectrum van en de resistentie t.o.v. ceftriaxone.

1.4 Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

- Frequentie van dosering van een antibioticum is in eerste instantie afhankelijk van de farmacokinetiek, de MIC (minimaal inhiberende concentratie) en MBC (minimaal bactericide concentratie) van het product, waarbij in functie van compliance best gekozen wordt voor zo weinig mogelijk toedieningen/dag.
- Duur van behandeling:

Argument om 7dagen of meer te behandelen: minder relapse binnen de maand (Cochrane Kozyrskyj 2010).
10 dagen behandeling is volgens sommigen aangewezen bij kinderen <2 jaar oud, aanwezigheid van geassocieerde rhinosinusitis, streptococce angina. (6)

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

Zie 1.2

1.6 In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

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

1.7 Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

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

Preventieve behandeling bij recurrente acute otitis media bestaat uit plaatsen van diablo's, al dan niet in combinatie met adenotomie. (7)

Effect en risico's plaatsen van diablo's

Vermindering in aantal en ernst van AOM

Risico's: Algemene narcose
 Oorloop (16% - 26%)
 Perforatie van trommelvlies na expulsie van diablo (in 2% na plaatsen van klassieke diablo's, en 17% na "permanente" diablo's).

Effect en risico's adenotomie

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

Risico's: Algemene narcose
 0.2% - 0.5% voorkomen van nabloeding
 2% voorkomen van voorbijgaande velo-pharyngeale insufficiëntie

2 Keelpijn (inbegrepen expertadvies over para- en retrofaryngeaal abces)

2.1 Algemene opmerkingen bij de vraagstelling en literatuurstudie

Literatuurstudie

- Een interessante richtlijn die niet opgenomen is in de huidige bibliografie is de 'Richtlijn ziekten van adenoïd en tonsillen in de tweede lijn' 2007 (ZATT richtlijn) (8) van de Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (zie bijlage). Deze richtlijn is weliswaar ontwikkeld om aanbevelingen te doen omtrent diagnostiek, behandelindicaties, behandeling, voorlichting en begeleiding van (ouders van) patiënten met ziekten van adenoïd en tonsillen in de tweede lijn, maar biedt, gesteund op uitgebreid literatuuronderzoek, ook heel veel relevante informatie voor de eerste lijn.
- Zoals ook aangegeven door de bibliografiegroep zijn veel van de opgenomen studies oud, daterend van toen het risico op ernstige complicatie bij keelontsteking veel hoger lag en toen de groep A beta-hemolytische streptokok (GABHS) in bijzonder veel meer gevreesd werd. Bovendien bevatten vele studies kinderen en volwassenen zonder beschikbare subgroepanalyses. Interpretatie dient dus omzichtig te gebeuren.
- Bovendien includeren sommige RCT's 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, waar bij keelpijn niet routinematig wordt nagegaan of het al dan niet een GABHS infectie betreft en dit dus een geselecteerde populatie betreft.

Ziektebeeld 'keelpijn' en definities

Keelpijn is een mogelijk symptoom van verschillende pathologieën. In dit hoofdstuk wordt keelpijn besproken in de context van acute infectieuze vormen van faryngotonsillitis. Andere (vaak irritatieve) oorzaken van keelpijn die doorgaans een beeld van 'chronische faryngotonsillitis' geven zijn niet aan de orde: keelpijn ikv blootstelling aan irritantia, gastro-oesofagale reflux, allergie, hoger gelegen infectie (adenoiditis, rhinosinusitis), iatrogene oorzaken (radiotherapie, medicatie), endocriene en andere algemene oorzaken (menopauze, hypothyroïdie, avitaminose A, diabetes, ...). Een duidelijkere terminologie voor dit hoofdstuk lijkt ons dan ook 'acute infectieuze faryngotonsillitis'.

Volgende definities leunen het meest aan bij de klinische praktijk

Tonsillitis is een infectie van het slijmvlies en parenchym van de tonsilla palatina. *Faryngitis* is een infectie van de slijmvliesen van de farynx. Tonsillitis kan geïsoleerd voorkomen of als onderdeel van een algehele faryngitis. Het onderscheid tussen deze twee entiteiten is echter zowel klinisch als in de literatuur vaak onduidelijk. Daarom wordt er vaak gesproken van "*acute faryngotonsillitis*" (NHG Standaard Keelpijn 2015). Symptomen van acute faryngotonsillitis omvatten één of meer van volgende: koorts, keelpijn, slikklachten en pijnlijke cervicale lymfklieren met mogelijke luchtwegobstructie die tot uiting komt in mondademhaling, snurken en/of apneus (ZATT richtlijn). Wanneer indicatie tot tonsillectomie wordt overwogen of gesteld obv recidiverende acute faryngotonsillitiden is het evenwel belangrijk te documenteren of de tonsillen betrokken zijn in de ontstekingsprocessen, aangezien tonsillectomie uiteraard niet zinvol is in gevallen van geïsoleerde faryngititiden.

Acuut: korter dan 14 dagen (hierover lijkt consensus)

De gehanteerde definities van *recidiverende acute faryngotonsillitis* zijn wisselend. Gelet wordt op het aantal episoden per jaar of per opvolgende jaren. Voorbeelden van definities zijn: "minstens 5 invaliderende episoden per jaar gedurende minstens 1 jaar" (Scottisch Intercollegiate Guidelines) en "meer dan 6 episoden per jaar of meer dan 3 episoden in twee opeenvolgende jaren" (9). Het lijkt ons meest logisch een terminologie te hanteren die ook terugkomt in de indicatiestelling tot verwijzing naar de 2de lijn en overwegen tonsillectomie: 4 of meer episodes over 12 maanden (gebaseerd op ZATT richtlijnen en NHG standaard).

Peritonsillair abces: uitbreiding van tonsillitis leidend tot infiltraat en uiteindelijk abcesvorming tussen het tonsilkapsel en de laterale farynxwand.

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

In de praktijk wordt tegenwoordig niet routinematig onderscheid gemaakt tussen een bacteriële of niet-bacteriële faryngotonsillitis en wordt niet specifiek op zoek gegaan of GABHS de verwekker is of zou kunnen zijn. Zowel bij kinderen als volwassenen is een acute faryngotonsillitis meestal van virale aard (rhinovirus, coronavirus, adenovirus, (para-) influenzavirus) en gaat dit gepaard met andere klachten van een virale infectie zoals verkoudheid, hoofdpijn en spierpijn. Bij minder dan de helft van de gevallen speelt een bacteriële (sur)infectie een rol waarbij de groep A bèta-hemolytische streptokok (*Streptococcus pyogenes*) de meest voorkomende bacteriële verwekker is.

Virale en bacteriële verwekkers van acute faryngotonsillitis in de tweede lijn (Internationale data, Bisno 2001 (10)): Rhinovirus 20%, Coronavirus \geq 5%, Adenovirus 5%, Herpes simplex virus 4%, Parainfluenza virus 2%, Influenza virus 2%, EBV $<$ 1%, Groep A streptokok 15-30%, Groep C streptokok 5%, *Neisseria gonorrhoeae* $<$ 1%

Bacteriële verwekkers acute faryngotonsillitis in de eerste lijn (Nederlandse data, Dagnelie 1994 (11)): Haemolytische streptokok 48% (groep A 32%, groep C 7%, groep G 4%, andere 5%), Enterobacteriaceae 5%, *Candida albicans* 5%, *Staphylococcus aureus* 4%, Diverse andere microorganismen 8%, kweek negatief 30% (in deze studie is niet naar virussen gekeken).

(Actuele Belgische cijfers omtrent de microbiologie van acute tonsillofaryngitis zijn ons niet beschikbaar.)

Het is niet mogelijk om op basis van klinisch beeld een zeker onderscheid te maken tussen een bacteriële of niet-bacteriële faryngotonsillitis. Om de voorspellende waarde van anamnese en lichamelijk onderzoek ten aanzien van de verwekker van acute faryngotonsillitis te verhogen zijn meerdere scoringssystemen ontwikkeld. Deze hanteren bepaalde "voorspellende" kenmerken om de kans op een bacteriële verwekker meer of minder waarschijnlijk te maken. Het meest bekende scoringssysteem is dat van Centor (1981) (12) die meer kans op een positieve keelkweek voor GABHS vond naarmate een hoger aantal van volgende klinische criteria aanwezig waren: koorts, exudaat, afwezigheid van hoest en drukpijnlijke cervicale lymfklieren. Later onderzoek toonde evenwel aan dat er geen pathognomonisch kenmerk is voor een bacteriële verwekker Steinhoff (1997) (13). Samenvattend laten sensitiviteit en specificiteit in de literatuur zien dat, afgaand op klinisch onderzoek (en Centor criteria), 25-50% van patiënten fout-negatief en 20-40% van patiënten fout-positief voor GABHS infectie zullen zijn, afhankelijk van de prevalentie in de bevolking. Het hanteren van de Centor-criteria is in de NHG-standaard daarom ook verlaten en wordt ook door de ZATT richtlijnen en ook door ons niet aangeraden. Bovendien is de nood aan identificatie van GABHS actueel minder relevant gezien het risico op ernstige complicaties van acuut reuma met endocarditis en glomerulonefritis zeer zeldzaam is geworden (zie ook verder)

Belangrijk is wel bedacht te zijn op faryngotonsillitis als symptoom van mononucleosis infectiosa en bij verdenking hierop de nodige bijkomende klinische en laboratorische investigaties te doen (valt buiten deze aanbevelingen).

Keelkweek is wel aangewezen bij een atypisch beeld/verloop (bijvoorbeeld unilaterale necrotiserende tonsillitis verdacht op Plaut-Vincent angina, fulminant verloop) of bij een immuungecompromitteerde patiënt: bij het vinden van bijvoorbeeld *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* of *Candida albicans* dienen specifieke antibiotica of antimycotica gegeven worden. Ook dient in tijden van toenemende bevolkingsmigratie en bij onvolledige vaccinatiestatus steeds behoedzaam worden gebleven voor 'verdwenen gewaande ziektes' (cfr recent fataal afgelopen geval van difterie bij 3-jarige kind in Antwerpen met initiële presentatie van ernstige keelontsteking).

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

Met het voorschrijven van antibiotica bij faryngotonsillitis wordt beoogd de ziekteduur te bekorten, het besmettingsgevaar te verminderen door eradicatie van de bacteriële verwekker en/of complicaties zoals peritonsillair abces, acuut reuma, endocarditis en glomerulonefritis te voorkomen. Uit de literatuur blijkt evenwel slechts een beperkte invloed op de ziekteduur en bovendien zijn de gevreesde complicaties (in bijzonder acuut reuma, endocarditis en glomerulonefritis) zo zeldzaam geworden dat de risicoreductie die antibioticagebruik met zich meebrengt in de praktijk verwaarloosbaar wordt. Standaard voorschrijven van antibiotica wordt dus conform de BAPCOC, NHG, SIGN en NICE richtlijnen niet routinematig aanbevolen.

Indicaties tot opstarten van antibiotica die we kunnen weerhouden zijn:

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

Indicaties tot opstarten van antibiotica die we niet kunnen weerhouden zijn:

- Aanwezigheid van GABHS faryngotonsillitis (ISDA richtlijnen): gezien we ook niet aanraden om routinematig microbiologisch onderzoek te doen en de aard van de verwekker van faryngotonsillitis op zich geen indicatie is tot al dan niet opstarten van antibiotica
- Aansluitend hierbij: ter preventie van een GABHS epidemie in een gesloten gemeenschap (BAPCOC en SIGN): te bediscuteren
- Aanwezigheid van cervicale lymfadenitis (NHG): is vaak ook een manifestatie van een viraal beeld
- Aanwezigheid van een peritonsillair infiltraat (NHG): is een indicatie tot verwijzing
- Aanwezigheid van minstens 3 van de 4 Centor criteria (hierbij stellen de NICE guidelines om onmiddellijk opstarten van antibiotica te overwegen): Centor criteria missen specificiteit en sensitiviteit (zie hoger)

2.3 Welk antibioticum is het eerstekeuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

Penicilline V wordt nog steeds algemeen aanvaard als het eerste keuze antibioticum bij acute faryngotonsillitis (vnl gezien dit de eerste keuze is voor behandeling van infecties met *Streptococcus pyogenes*, waarbij nog geen penicilline resistentie is gerapporteerd). Amoxicilline en amoxiclavulaanzuur zijn ook actief tegen *Streptococcus pyogenes*, maar niet meer dan penicilline en zijn dus geen eerste keus behandeling. Bovendien wordt amoxicilline vaak historisch gemeden als antibiotische behandeling bij faryngotonsillitis, gezien mogelijke context van mononucleosis infectiosa, waarbij risico op amoxicilline geïnduceerde rash (huidige cijfers wijzen evenwel op slechts 30% van de gevallen, studies van jaren '60 rapporteerden 80-100%). (14)

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

Er dient evenwel opgemerkt te worden dat penicillinesiroop magistraal dient bereid te worden en dat magistraal voorschrijfgedrag bij de artsen regelmatig een drempel is, waardoor vaker wordt gekozen voor niet-magistraal alternatief bij amoxicilline.

Uiteraard dienen, net zoals bij acute otitis media en acute rhinosinusitis, de (eerste lijns) antibiotica keuzes gebaseerd te worden op actuele data omtrent de lokale bacteriologische verwekkers van acute en hun actuele antibiotica resistentie.

2.4 Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

Conform aanbevelingen van BAPCOOC.

2.5 Moet de aanpak verschillen afhankelijk van

- de leeftijd?
- de frequentie van de recidieven?
- de context (crèche, recente behandeling,...)?

Antibiotica opstarten ter preventie van GABHS epidemie in gesloten gemeenschap: te bespreken
Overigens geen specifieke aanvullingen of aanbevelingen hieromtrent.

2.6 In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

Hierbij kunnen we grotendeels te NHG 2015 en ZATT richtlijnen 2007 volgen, met aanvullingen uit de dagelijkse praktijkvoering. (In belang van de consequentie in terminologie stellen we voor om dezelfde indicatie tot verwijzing bij recidiverende faryngotonsillitiden en indicatie tot tonsillectomie bij recidiverende faryngotonsillitiden te hanteren.)

- (Dreigende) bovenste luchtwegobstructie
- Ernstig zieke patiente met onvoldoende orale intake
- Verhoogd risico op complicaties of risico tot verslechtering van onderliggende comorbiditeit (cfr NHG 2015): te bespreken (zie ook hoger) welke onderliggende aandoeningen indicatie zijn tot verwijzing of tot antibiotica in de eerste lijn
- Atypisch verloop, in bijzonder onvoldoende verbetering of verslechtering onder antibiotische behandeling
- (Vermoeden van) suppuratieve of niet suppuratieve complicaties
 - o Suppuratieve complicaties: peritonsillair abces, para- of retrofaryngeaal abces (met mogelijke bijkomende complicaties)
 - o Abcederende lymfadenitis
 - o Sepsis
 - o Acuut rheuma, glomerulonephritis, endocarditis
 - o Lemierre syndroom
- (Vermoeden van) faryngotonsillitis als manifestatie van onderliggende hematologische aandoening (afwijkend bloedbeeld): leukemie, agranulocytose
- Recidiverende episodes van faryngotonsillitis conform indicatie tot tonsillectomie (zie 2.6)

2.7 Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Antibiotica hebben bij immunocompetente patiënten geen plaats in de preventie van herhaaldelijke episodes van faryngotonsillitis. Hiervoor is bovendien niet de minste wetenschappelijke evidentie (cfr literatuurstudie)

Preventie bestaat uit tonsillectomie indien aan de indicaties tot tonsillectomie wordt voldaan. Conform de door evidentie onderbouwde ZATT richtlijnen kunnen volgende indicaties tot tonsillectomie voor recidiverende faryngotonsillitiden (waarbij duidelijke tonsillitiscomponent) bij kinderen worden gevolgd

- Bij kinderen met zeer frequent recidiverende tonsillitiden (7 of meer tonsillitiden per jaar of 5 tonsillitiden per jaar in de afgelopen twee jaar)
- Bij kinderen met frequent recidiverende tonsillitiden (4 tot 6 tonsillitiden per jaar) met ernstige morbiditeit.

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

Risico's tonsillectomie

- Algemene narcose
- Post-tonsillectomie bloeding: 2-8% bij kinderen

- Postoperatieve nausea/braken, braken, deshydratatie
- Zeldzaam: dentale en temporomandibulaire traumata, smaakstoornissen, (transiënte) velofaryngeale insufficiëntie, diepe halsinfecties, Grisel's syndroom,...

3 Acute rhinosinusitis

3.1 Algemene opmerkingen bij de vraagstelling en literatuurstudie

Literatuurstudie

- Een belangrijke en uitgebreide richtlijn werd niet opgenomen: European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps (EPOS), Rhinology 2012 (15). (Pdf in bijlage). Deze richtlijn geeft een zeer uitgebreid overzicht van de huidige literatuur en inzichten omtrent rhinosinusitis en formuleert definities voor de praktijk en diagnostische en therapeutische aanbevelingen op basis van de beschikbare evidentie. Een apart hoofdstuk is bovendien gewijd aan acute rhinosinusitis bij kinderen.
- Acute rhinosinusitis omvat een waaier van ziektebeelden (cfr ook verdere definities). In de studies die het effect van behandelingen evalueren dient rekening gehouden te worden met de diverse en uiteenlopende patiënten subgroepen waarbij de gehanteerde definitie van acute rhinosinusitis vaak onduidelijk is.

Definities acute rhinosinusitis (ARS)

De definities van de EPOS guidelines geven een goed overzicht van de verschillende ziekte-entiteiten die ARS omvat

Acute rhinosinusitis in children is defined as the sudden onset of two or more of the symptoms (discoloured nasal discharge, nasal blockage/obstruction/ congestion, cough at daytime and night-time) for less than 12 weeks, with validation by telephone or interview.

Common cold / viral ARS is defined as duration of symptoms for less than 10 days

Post-viral ARS as increase of symptoms after 5 days or persistent symptoms after 10 days

Acute bacterial rhinosinusitis (ABRS) is suggestive when at least 3 of following symptoms/signs are present

- o discoloured discharge (with unilateral predominance) and purulent secretion in cavum nasi
- o severe local pain (with unilateral predominance)
- o fever (>38°C)
- o elevated ESR/CRP
- o double sickening (i.e. a deterioration after an initial milder phase of illness)

Deze definitie komt grotendeels overeen met deze van de AAP sinusitis, maar bij deze laatste wordt ook persisterende symptomen na meer dan 10 dagen weerhouden als criterium voor ABRS, wat volgens EPOS en ook onze perceptie nog steeds een viraal beeld kan zijn, passend bij een postvirale ARS.

ABRS blijft evenwel een 'klinische diagnose' die op basis van symptomen wordt vermoed, maar waarvoor geen sluitende objectieve testen bestaan.

Potentieel interessante bijkomende vraagstellingen

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

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

Populatie

Zoals ook bij AOM dienen risicogroepen gedefinieerd te worden waarbij een ernstiger of gecompliceerd klinisch verloop meer waarschijnlijk is en een agressievere aanpak is aangewezen. We stellen voor om 'laagdrempeliger' antibiotica op te starten bij neonaten, patiënten met nasaal cerebrospinaal vochttek, patiënten met immuundeficiëntie, onderliggende aandoeningen zoals astma die kunnen exacerberen bij een ARS.

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

Antibiotica zijn slechts zelden aangewezen bij de behandeling van acute rhinosinusitis. Literatuur toont globaal enig gunstig effect van antibiotica op snellere symptoomcontrole, maar gezien het risico op bijwerkingen en het induceren van resistentie, de heterogeniteit van het ziektebeeld dat meestal viraal is, dient het initiëren van antibiotica gereserveerd te worden voor een subgroep van patiënten met een ernstig ziektebeeld of verhoogd risico op complicaties. De richtlijnen stellen voor om antibiotica te starten bij een ernstig (pijn, koorts, ...), progressief beeld, bij ziekte in 2 fasen, bij langdurige klachten (langer dan 10 dagen),... Dit komt grotendeels overeen met de criteria van ABRS (zoals gedefinieerd door EPOS). Bij risicogroepen dient de ernst van het ziektebeeld en de ernst van de onderliggende aandoening afgewogen te worden en wordt laagdrempeliger antibiotica opgestart (zie ook hoger).

3.3 Welk antibioticum is het eerste keuzemiddel en wat zijn de alternatieven?

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

3.4 Aan welke dosis, welke frequentie en hoe lang?

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

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

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

3.6 In welke gevallen moet er worden doorverwezen?

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

3.7 Is preventie van herhaaldelijke infecties nodig en in welke gevallen?

Bij patiënten met recurrenente episodes van ARS moeten onderliggende predisponerende oorzaken worden opgezocht zoals anatomische afwijkingen ter hoogte van de neus en sinussen (Haller cellen, septumdeviatie ..) neuspoliepen, adenoidhypertrofie. In een studie van 76 kinderen met ARS, Eyigör en Basak rapporteren in 21% van de gevallen een neustussenschotdeviatie, in 33% benigne adenoidhypertrofie met blokkage van de choanae (16).

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

3.8 Aanvullend: niet-antibiotische behandeling van ARS

Bij kinderen is er op heden geen voldoende evidentie dat enige ondersteunde therapie een gunstig effect heeft.

Een systematische Cochrane review vond geen evidentie voor gebruik van decongestiva, antihistaminica of fysiologische neusspoelingen bij de behandeling van kinderen met acute sinusitis (17).

Een andere systematische Cochrane review stelt dat de huidige evidentie aangeeft dat combinatieproducten met antihistaminica en/of analgetica en/of decongestiva enig gunstig effect kunnen hebben bij volwassenen en bij oudere kinderen (dit mogelijk voordeel moet afgewogen worden t.o.v. risico's op bijwerkingen), maar dat er is geen evidentie voor werkzaamheid van deze combinatie-producten bij jonge kinderen (18).

Nog een systematisch Cochrane review weerhield geen evidentie voor gebruik van antihistaminica of combinatie van antihistaminica en decongestiva bij kinderen en maakt melding van risico op bijwerkingen (19).

Er is één RCT die enig effect van nasale corticoïden bij ARS (maar niet bij common cold) suggereert, doch de kwaliteit van de studie en de patiëntenaantal zijn te gering om deze op heden te kunnen weerhouden en deze resultaten dienen dus met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd (20, 21)

Referenties

1. Bluestone CD, Klein JO. Otitis media in children and infants. 4th Edition 2007, BC Decker Inc, Hamilton
2. Rynnel-Dagöö B, Lindberg K, Bagger-Sjöbäck D, et al. Middle ear disease in cleft palate children at three years of age. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1992;23(3):201-9
3. Tamir SO, Roth Y, Dalal I, et al. Changing trends of acute otitis media bacteriology in central Israel in the pneumococcal conjugate vaccines era. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(2):195-9.
4. Vaile L, Williamson T, Waddell A, et al. Interventions for ear discharge associated with grommets (ventilation tubes). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD001933.
5. van Dongen TM, van der Heijden GJ, Venekamp RP, et al. A trial of treatment for acute otorrhea in children with tympanostomy tubes. *N Engl J Med.* 2014;370(8):723-33.
6. Le Saux N, Robinson JL; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee Management of acute otitis media in children six months of age and older. *Paediatr Child Health.* 2016; 21(1):39-50.
7. Gisselsson-Solen M. Acute otitis media in children-current treatment and prevention. *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17(5):476.
8. Richtlijn ziekten van adenoïd en tonsillen in de tweede lijn' 2007 (ZATT richtlijn), Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied
9. Richardson MA. Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. *Med Clin North Am.* 1999;83(1):75-83.
10. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med.* 2001 Jan 18;344(3):205-11.
11. Dagnelie CF, Bartelink ML, van der Graaf Y, Goessens W, de Melker RA. Towards a better diagnosis of throat infections (with group A β -haemolytic streptococcus) in general practice. *Br J Gen Pract* 1998;48:959-962.
12. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making.* 1981;1:239-246.
13. Steinhoff MC, El Khalek MKA, Khallaf N, Hamza HS, El Ayadi A, Orabi A et al. Effectiveness of clinical guidelines for the presumptive treatment of streptococcal pharyngitis in Egyptian children. *Lancet* 1997;350:918-21.
14. Chovel-Sella A1, Ben Tov A, Lahav E, Mor O, Rudich H, Paret G, Reif S. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1424-7.
15. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, et al. European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.* 2012 Mar;(23): 1-298.
16. Eyigor H, Basak S. Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2005;15(3-4):49-55.

17. Shaikh N, Wald ER. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD007909. doi: 10.1002/14651858.CD007909.
18. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, Lesslar O, Skrt A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD004976. doi: 10.1002/14651858.CD004976.
19. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD001831. doi: 10.1002/14651858.CD001831.
20. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, Del Mar CB, Glasziou PP, Heneghan CJ. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:CD008116. doi: 10.1002/14651858.CD008116.
21. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Başaran MM. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78(6):598-601.

Onderste luchtweginfecties: laryngitis,
tracheitis, bronchitis, bronchiolitis en
pneumonie



Pathologies des voies respiratoires inférieures :
laryngite, trachéite, bronchite, bronchiolite,
pneumonie

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Dr. Marc Raes, Jessa Ziekenhuis Hasselt, UZ Leuven

CONSENSUSVERGADERING - RIZIV

02 juni 2016.

“Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind (0 – 15 jaar) in de ambulante zorg”.

Marc Raes

Juryvragen:

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

Bij :

- 1. Laryngitis, tracheïtis, bronchitis (+ expertadvies over epiglottitis)
- 2. Bronchiolitis
- 3. In de gemeenschap verworven pneumonie

Inleiding:

Uit meerdere studies blijkt dat het implementeren van richtlijnen voor het rationeel gebruik van antibiotica bij kinderen met een respiratoire infectie veelal niet evident is (1,2,3,4). Richtlijnen zijn vaak algemeen en moeten vertaald worden naar de individuele patiënt. Voorstellen voor een bepaalde therapie veronderstellen een correcte diagnose. Het voorschrijven van antibiotica is enkel zinvol wanneer een infectie van bacteriële oorsprong is.

Een luchtweginfectie kan zich naargelang de lokalisatie en de leeftijd uiten door hoesten al dan niet met een bemoeilijkte ademhaling, oor- en/of keelpijn, neuslast, tekens van veralgemeend ziek-zijn en vaak ook koorts. Deze symptomatologie en de bijkomende bevindingen bij klinisch onderzoek zijn echter weinig specifiek en vaak moeilijk

reproduceerbaar en stellen de clinicus niet steeds in staat een conclusieve diagnose te stellen, laat staan een virale of bacteriële oorzaak van de infectie te veronderstellen. Bij het beeld van een luchtweginfectie wordt in de ambulante setting zelden aanvullend onderzoek verricht naar de onderliggende etiologie en berust de keuze voor een bepaalde behandeling, meer bepaald het al dan niet opstarten van antibiotica, dan ook meestal enkel en alleen op het vooropgesteld klinisch “anatomisch” syndroom. Het luchtweg system kan anatomisch worden onderverdeeld in een bovenste, middelste en onderste deel, waarbij het middelste zich uitspreidt vanaf de larynx tot aan het uiteinde van de bronchioli. Respiratoire infectieuze syndromen worden vaak opgesplitst in “bovenste” en “onderste” luchtweg infecties, wat echter soms een kunstmatige en oversimplifiërende opdeling is die veelal door het klinisch “syndroom” wordt overstegen, terwijl richtlijnen voor een “rationeel” antibiotica beleid bij luchtweginfecties meestal vertrekken van een anatomisch-georiënteerde diagnose . Vooral de onderste luchtwegen zijn eerder weinig “toegankelijk”, zodat opsporen van een onderliggend etiologisch agens niet evident is, zeker niet in de ambulante praktijk. De bijkomende waarde van point of care testen, waaronder bepaling van CRP, staat ter discussie (5,6,7)

Opleiding en ervaring zijn bepalend voor het accuraat observeren, detecteren en analyseren van de verschillende ziekte tekens en het uiteindelijke stellen van een zo correcte mogelijke diagnose. Alhoewel meerdere infectieuze respiratoire syndromen geen antibiotica behoeven, vergt het soms moed en vertrouwen de richtlijnen daaromtrent op te volgen. (2)

Bij elke beslissing tot het al dan niet opstarten van antibiotica moet zowel bij kinderen als bij volwassenen met een respiratoire infectie de noodzakelijkheid daarvan worden overwogen, en de keuze worden bepaald door :

- de waarschijnlijkheidsdiagnose op basis van klinische gegevens en eventueel aanvullend onderzoek (antigen detectie op nasopharyngeale of nasale secreten, bloed, RX,...)
- de meest waarschijnlijke verwekker(s), met kennis van het gevoeligheids- en resistentiepatroon voor /tegen antibiotica
- de leeftijd van het kind
- tolerantie en eventuele bijwerkingen

Naast de exacte dosis en de duur van de antibioticabehandeling moeten raadgevingen voor verdere opvolging alsook redenen om terug te consulteren en eventuele doorverwijzing al dan niet met hospitalisatie en uitvoering van bijkomende onderzoeken worden meegegeven:

- redenen om terug te consulteren:
 - o toename van het (veralgemeend) ziek- zijn en/of van de respiratoire symptomen (hoesten, ademlast,...)
 - o intolerantieverschijnselen op de antibiotica (braken, diarree, huidrash, ...)
 - o blijvende koorts tot 48/72 uren na opstart van de antibiotica
 - o onvoldoende beterschap van de klachten en symptomen op het einde van de antibioticabehandeling
- redenen tot doorverwijzing en/of (spontane) aanmelding op de spoedgevallen dienst (zie ook verder)
 - o onderliggende (chronische) aandoeningen
 - o jonge leeftijd

- snelle deterioratie van de algemene klinische (toenemend kreunen, onfrisse kleur, verminderd bewustzijn) en/of respiratoire toestand (toenemend bemoeilijkte ademhaling)
- onvoldoende vochtinname, zeker bij zuigelingen en jonge kinderen
- veralgemeende (allergische) reactie(s) na opstart van antibiotica (veralgemeende jeukende huiduitslag, angio-oedeem, stridoreuze ademhaling,...)
- noodzaak aan bijkomend(e) onderzoek(en)
- onmogelijkheid tot perorale inname van antibiotica
- sociaal onbetrouwbare situatie

Acute epiglottitis.

Definitie.

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

Etiologie en epidemiologie.(8)

Kinderen (en volwassenen):

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

Voor vaccinatie : 65 % tot 75 % : kinderen tussen 1 en 4 jaar (piek 3 jaar).

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

Het klinisch verloop is karakteristiek en begint acuut en kan snel leiden tot een plotse, complete obstructie van de (bovenste) luchtweg. In tegenstelling tot het kind met "croup" of pseudo-kroep of acute laryngotracheobronchitis, vertoont het kind met acute epiglottitis een toenemend toxisch uitzicht. Speekselvloed is een sensitief (79%) en specifiek (94%) teken voor de diagnose van epiglottitis. Afwezigheid van hoesten is 98 % sensitief en 100 % specifiek. (9).

Differentieel diagnose:

- "Croup" of pseudo-kroep of acute laryngotracheitis : milder verloop
- Retropharyngeaal abces, peritonsillair abces, uvulitis: te onderscheiden klinisch en via aanvullend beeldvorming.
- Bacteriële tracheïtis of pseudomembraneuze tracheitis : staphylococce overgroei, vaak tijdens of na AB kuur. Urgentie! (zie verder)
- Difterie : pseudomembranen
- Angioneurotisch oedeem
- Vreemd voorwerp aspiratie

Therapie:

Urgentie en dringende doorverwijzing naar het ziekenhuis

Preventie (10)

Chemoprophylaxie voor naaste contacten met kind met *H Influenzae* type b epiglottitis.

Huisgenoten:

Enkel wanneer er niet of onvolledig gevaccineerde kinderen jonger dan 4 jaar zijn: rifampicine (20 mg/kg/dag) 1x/dg gedurende 4 dagen met maximum van 600 mg/dg Iedereen (ongeacht immuunstatus) om "ping-pong" verspreiding van dragerschap te voorkomen.

Zwangeren: IM ceftriaxone

Zieke kind NIET indien adequate AB therapie (3^{de} generatie cefalosporines), wel indien ander AB

Niet voor schoolcontacten

Contact met oudere kinderen/volwassenen: enkel igv *Haemophilus influenzae* type b of meningococcal epiglottitis.

Bacteriële purulente tracheobronchitis of pseudomembraneuze tracheitis.

Epidemiologie:

Sinds de veralgemeende vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae* type b, is bacteriële tracheïtis de belangrijkste oorzaak geworden van acute, levensbedreigende bovenste luchtweg obstructie bij kinderen boven de leeftijd van 2 jaar, met een range van 4 weken tot 13 jaar en een gemiddelde leeftijd van 4 jaar. (11)

Etiologie.

Vaak als een secundaire bacteriële infectie (*Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus species*, orale anaeroben) na een vooraf bestaande virale infectie (parainfluenza, adenovirus, influenza A en B). (12).

Klinisch verloop.

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

Diagnose.

Klinisch.

Bijkomende laterale en voor-achterwaartse radiologie van de nek en thorax.

Tracheale endoscopie, waarbij de subglottis regio oedemateus is met ulceraties en purulente secreties.

Behandeling.

Urgentie en dringende doorverwijzing naar het ziekenhuis

Croup – Pseudo-kroep (Acute Laryngotrache(bronch)itis).

Definitie.

Croup (“pseudo-kroep”) is een leeftijds-specifieke virale infectie van de bovenste (en onderste) luchtwegen met inflammatie van de subglottisch regio . Dit veroorzaakt een typisch beeld van ademnood met een karakteristieke hese hoest en stridoreus geluid bij inademing.

Croup = Anglo-Saxon woord : *kropan* OF Schotse term : *roup*: “wenen met een schrille stem” , voor het eerst vermeld door Francis Home in 1765 (13)

Door de jaren heen werd “Croup” voor meerdere virale en bacteriële aandoeningen gebruikt, waarbij het onderscheid werd gemaakt tussen “echte” croup (tgv difterie) en “valse – of pseudo-kroep “en “spasmodische recurrenente pseudo-kroep”.

Incidentie en epidemiologie:

Jaarlijks: 2% à 6% van alle jonge kinderen

10% à 16 % van alle kinderen vertonen minstens één aanval. 5% vertoont recurrenente aanvallen.

Leeftijd: tussen 3 maanden en 3 jaar, met piek tijdens 2^{de} levensjaar.

Voorkomen: meestal late herfst en winter, doch mede bepaald door het seizoensale voorkomen van het oorzakelijk virus.

Etiologie: (14)

Parainfluenza type 1 : meest frequent (1/4^{de} à 1/3^{de} van alle gevallen)

Parainfluenza type 3 : 6% à 10 %.

Sinds nieuwe PCR technieken worden ook andere virussen (rhinovirussen, entero, adeno, corona,...) aangetroffen.

Kliniek:

Prodromaalsoms lichte BLW infectie met rhinitis en koorts sinds één of twee dagen en blafhoest, bifasische stridor en tachypnoe, vooral 's nachts.

Bij de recurrente of spasmodische kroep treden de kroepsymptomen van acute laryngeale obstructie op zonder voorafgaande tekens van respiratoire infectie, met plotse blafhoest, heesheid en inspiratoire stridor gedurende de nacht.

Diagnose.

Klinisch. Geen aanvullende onderzoeken, tenzij twijfel over de diagnose

Differentieel diagnose:

Vooral te overwegen in atypische gevallen (presentatievorm, leeftijd, seizoen)

Acute bacteriële epiglottitis.

Bacteriële tracheïtis.

Retrofaryngeaal of peritonsillair abces

Angioneurotisch oedeem

Aspiratie vreemd voorwerp

Therapie:

Geen antibiotica.

Rust en kalmte

Corticoïden via verneveling of systemisch (15)

Verneveling met adrenaline, volgens score systeem (Westley clinical score). Niet voor ambulante patiënten, gezien (kleine) kans op rebound-fenomeen. (16)

Het effect van vochtige (warme) lucht wordt betwijfeld (17)

Hospitalisatie is zelden nodig, soms vooral wegens ongerustheid van de ouders.

Acute bronchitis.

Definitie:

Er bestaat geen duidelijke consensus omtrent een operationele definitie van "acute bronchitis" bij kinderen. Het betreft per definitie een "inflammatie van de (grote en middelgrote) bronchi", doch is zelden een geïsoleerde entiteit en overlapt vaak met andere respiratoire condities, zowel van de hoger als van de lager gelegen luchtwegen.

Clinici gebruiken de term *bronchitis* vaak wanneer een patiënt te ziek is voor een "common cold" en te weinig ziek voor een pneumonie. Een acuut ontstane droge of productieve hoest is het meest dominante symptoom, meestal voorafgegaan door symptomen van bovenste luchtweginfectie (18). Bij klinisch onderzoek treft men meestal rhonchi of grof krakende, crepiterende geluiden aan bij longauscultatie, de algemene toestand is meestal bewaard en er is zelden een verhoogde ademhalingsinspanning. Afhankelijk van de etiologie en de leeftijd kunnen andere symptomen voorkomen waaronder koorts en wheezing.

Infectieuze etiologie. (19)

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

Differentieel diagnose:

Het herkennen van een bacteriële purulente tracheobronchitis, is essentieel gezien de mogelijkheid van snel toenemende respiratoire insufficiëntie en eventueel fatale afloop, (zie hoger)

Therapie.

Voor zover een acute bronchitis bij een vooraf gezond kind niet gecompliceerd is door een bacteriële infectie van de hogere luchtwegen (o.a. rhinosinusitis, mastoiditis) en/of een pneumonie, is een routinematige opstart van antibiotica niet aangewezen. Er is geen snellere genezing tov placebo (20). Informatie omtrent de duur van de hoest, waarbij ongeveer 50 % verdwenen is na 10 dagen en 90 % na 25 dagen, is aangewezen (21). Herevaluatie met eventueel aanvullend onderzoek en/of verdere doorverwijzing zijn noodzakelijk bij tekens van toenemend veralgemeend ziek-zijn en/of blijvende hoest.

Acute bronchiolitis.

Definitie.

Het "klassieke" bronchiolitis syndroom doet zich in regio's met een gematigd klimaat jaarlijks epidemisch voor vanaf oktober tot maart/april, met een piek rondom de jaarwisseling. Het treft vooral kinderen beneden de leeftijd van 1 (à 2) jaar en vertoont een relatief specifiek verloop. Na een periode van enkele dagen met tekens van bovenste luchtweginfectie, ontstaat een relatief typische hoest, met toenemende ademlast, soms koorts, lethargie en verminderd drinken. Diffuse crepitaties zijn hoorbaar bij longauscultatie en vaak ook wheezing. Meestal vertoonden deze jonge kinderen (nog) geen gelijkaardige episodes van onderste luchtwegobstructie in het verleden. (22)

Etiologie.

Het epidemisch voorkomend acute bronchiolitis syndroom bij het jonge kind, wordt in 60 tot 80 % veroorzaakt door het respiratoir syncytiaal virus (RSV). Dank zij verbeterde labotechnieken werden ook andere virussen gedetecteerd, waaronder vooral humaan metapneumovirus (hMPV), naast rhinovirussen, adenovirussen, coronavirussen, enterovirussen, parainfluenza virus type 3, influenza virus. (23)

Diagnose.

De diagnose wordt vooral op klinische basis gesteld bij jonge kinderen die zich met een typisch syndroom van onderste luchtwegobstructie met hoesten en toenemende ademlast presenteren tijdens een bepaalde periode van het jaar.

Alhoewel meestal niet noodzakelijk in de ambulante praktijkvoering, is snelle antigen-testing voor RSV mogelijk met bekend zijn van het resultaat op minder dan een uur.

(23). Andere virussen kunnen worden gedetecteerd via PCR onderzoek.

Behandeling (25) .

Na uitsluiting van andere oorzaken van acute ademnood (congestief hartfalen, aspiratie, opstoot van wheezy bronchitis,...) die kunnen voorkomen op deze jonge leeftijd, is de behandeling vooral "supportief". Zolang het kind genoeg blijft drinken en slechts een milde respiratoire distress vertoont is ambulante opvolging mogelijk. Geen enkel medicatie, noch kinesitherapie hebben bewezen enig gunstig therapeutisch effect te hebben.

Het routinematig opstarten van antibiotica heeft geen zin, gezien de kans op een bacteriële surinfectie bij jonge kinderen met bronchiolitis en zonder voorafgaande complicaties, kleiner is dan 1 % (26)

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

- zuigeling jonger dan 3 maanden
- voorgeschiedenis van prematuriteit(< 32 zwangerschapsweken)
- verhoogde kans op apnoe (prematuren, jonger dan 2 maanden, comorbiditeit) (26)
- onderliggende chronische longziekte (BPD), cardiopathie, immuundeficiëntie, neuromusculaire aandoening
- toenemende ademhalingsinspanning met AH frequentie boven 60 à 70 /min, apnoes
- bemoeilijkt drinken met onvoldoende vochtinname
- toenemende lethargie
- onveilige sociale situatie

Preventie.

Profylactische toediening van monoclonale antistoffen (palivizumab) is mogelijk, doch onderworpen aan terugbetalingsvoorwaarden via de verplichte ziekteverzekering en voorbehouden voor prematuur geboren zuigelingen (28)

CAP

(gemeenschaps- of buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie)

Introductie.

Het opstarten van antibiotica heeft enkel zin wanneer een infectie een bacteriële oorsprong heeft. Het onderste luchtwegstelsel is echter weinig “toegankelijk” om de etiologie van een infectie op een eenvoudige, weinig invasieve manier te achterhalen. Het afnemen van stalen, rechtstreeks vanuit de onderste luchtweg, voor microbiologisch onderzoek is in de ambulante praktijkvoering niet mogelijk. Aanvullende investigaties waaronder laboratoriumonderzoek en radiologie zijn vaak onvoldoende discriminerend voor een virale of bacteriële oorsprong van het infectieus respiratoir syndroom, waarmee het kind zich presenteert. (29, 30).

Dit alles maakt dat, alhoewel de klinische tekens veelal niet specifiek zijn voor een al dan niet bacteriële oorzaak, de beslissing om al dan niet antibiotica op te starten in de ambulante setting nagenoeg toch steeds en uitsluitend op klinische basis gebeurt, waarbij volgende vragen rijzen:

- Hoe stelt men de diagnose van CAP?
- Op basis waarvan beslist men antibiotica op te starten?
- Voor welk antibioticum kiest men? Aan welke dosis? Volgens welk doseringsschema en voor hoelang?

Diagnose.

Alhoewel voor het stellen van de diagnose van CAP een radiologische confirmatie de gouden standaard is, wordt bij een eerste aanmelding in de ambulante setting de diagnose door de huisarts en wellicht ook door de kinderarts in eerste instantie vaak gebaseerd op anamnese en klinisch onderzoek. Het is echter uit veelvuldig onderzoek duidelijk dat er geen enkel klinisch teken of symptoom op zichzelf een goede predictor is of uitsluitend is voor pneumonie bij (jonge) kinderen (31). De symptomen zijn afhankelijk van de leeftijd en kunnen ook evolueren tijdens het ziekteverloop, zodat opvolgonderzoek noodzakelijk kan zijn (33). Koorts (> 38.5 ° rectaal), hoesten en

tachypnoe (WHO criteria: > 60AH/min bij zuigeling < 2 maanden; > 50 AH/min bij zuigelingen tussen 2 en 11 maanden; > 40 AH/min bij kinderen > 11 maanden oud) hebben een hoge sensitiviteit, maar eerder lage specificiteit, terwijl unilateraal verminderd ademgeluid, gelokaliseerde crepitaties of gelokaliseerde demping bij percussie een hoge specificiteit, maar lage sensitiviteit vertonen (32, 33, 34, 35) . De afwezigheid van tachypnoe maakt de diagnose van CAP weinig waarschijnlijk (32) . De evaluatie moet in rustige onmatigheden gebeuren met het kind in de meest comfortabele houding (op schoot van ouder). De telling van de ademfrequentie moet gebeuren gedurende 1 minuut of ten minste 2 x 30 seconden. De ademhalingsfrequentie stijgt met 2,5/min per stijging van de lichaamstemperatuur met één graad. Bij kinderen jonger dan 12 maanden is neusvleugelen een sensitief teken (36). Tirage verhoogt de kans op een ernstige infectie (37). Het combineren van meerdere symptomen en klinische tekens verhoogt wellicht de kans op een juiste diagnose (38). Er ontbreken studies die het nut van meting van de zuurstofsaturatie bij het stellen van de diagnose van pneumonie bij kinderen in de ambulante setting ondersteunen.

Therapie: antibiotica of niet?

Noch klinisch, noch radiologisch kan met zekerheid het onderscheid gemaakt worden tussen een CAP van bacteriële, virale of atypische oorsprong (30, 39, 40, 41, 42). De leeftijd alsook het radiologisch beeld kunnen richtinggevend zijn. (37).

Kinderen met een virale pneumonie zijn meestal jonger en vertonen frequenter wheezing dan kinderen met een bacteriële of gemengde bacteriële/virale infectie (43). Afwezigheid van wheezing en aanwezigheid van niet-respiratoire symptomen, zoals gewrichtspijnen en hoofdpijn zijn indicatoren voor een *Mycoplasma* pneumonie (44, 45) Radiologisch zijn virale pneumonieën zelden lobair en veroorzaken ze zelden hilaire adeopathieën, effusies of caviteiten (46). Een duidelijke bilaterale interstitiële pneumonie kan wijzen op een influenza infectie. Alhoewel niet specifiek, zijn interstitiële infiltraten op RX thorax suggestief voor infectie door *Mycoplasma pneumoniae* bij lagere-school kinderen en adolescenten (47). Een acute lobaire pneumonie is niet sensitief maar wel specifiek voor een bacteriële oorzaak (o.a. pneumokokken). (30)

Een antibioticum wordt gestart bij vermoeden van een bacteriële oorsprong van de pneumonie met de bedoeling de duur van de ziekte gunstig te beïnvloeden en complicaties te voorkomen.

Welk antibioticum?

De keuze van het meest geschikte antibioticum zal in de ambulante setting meestal empirisch gebeuren. Er zal rekening moeten worden gehouden met :

- de klinische presentatie
- de leeftijd
- de prevalentie en regionale variatie van verschillende bacteriële pathogenen
- lokale resistentie patronen
- vaccinatiestoestand

Het spectrum zal zo beperkt mogelijk worden gehouden.

De clinicus zal zich bij zijn/haar uiteindelijke keuze laten leiden door nationale en internationale richtlijnen en aanvullende literatuur. In de Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk (BAPCOC = Belgian Ambulatory Policy

Coordination Committee) kunnen adviezen worden terug gevonden omtrent antibiotica gebruik bij kinderen (48). Richtlijnen van internationale wetenschappelijke verenigingen zoals de British Thoracic Society (BTS), de Infectious Disease Society of America (IDSA), de European Society of Pediatric Infectious Diseases (ESPID) publiceren geregeld hun richtlijnen (49, 50)

Voorstellen en keuzen kunnen mede gebaseerd zijn op literatuurstudies met gegevens afkomstig van meta-analyses, systematische reviews, RCT's, observationele studies, expert opinies die echter op veel problemen stoten waaronder verschillen in diagnose stelling, verschillen in beoordeelde leeftijden en populaties, methodologische verschillen, verschillen in gebruikte antibiotica met verschillen in doseringsschema's, zodat de uitkomsten vaak moeilijk te vergelijken zijn.

Eerste keuze bij CAP:

Amoxicilline per oraal is de eerste keuze voor voorafgaandelijk gezonde, adequaat gevaccineerde kinderen met een milde tot matige (vermoedelijk) bacteriële CAP vanaf de leeftijd van 3 maanden. Er is geen (duidelijke) evidentie dat antibiotica met een breder spectrum (combinatie met clavulaanzuur) of van een andere klasse (macroliden, co-trimoxazole) superieur zijn. (51, 52). Met een lage graad van evidentie kan bij een vermoedelijk bacteriële pneumonie geassocieerd met influenza alsook post-varicella co-amoxiclav worden overwogen (48).

Bij een niet-IgE gemedieerde allergie voor penicilline is cefuroxime een goed alternatief. Bij een bewezen IgE- gemedieerde allergie voor penicilline is hospitalisatie aangewezen. Zuigelingen beneden de leeftijd van 3 maanden met een (vermoedelijke) bacteriële pneumonie worden best doorverwezen voor aanvullend onderzoek en eventuele hospitalisatie.

Macroliden kunnen per oraal worden opgestart bij vermoeden van "atypische" pneumonie, veroorzaakt door o.a. *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydia pneumoniae*, Deze eerste keuze kan vooral overwogen worden vanaf de leeftijd van 5 jaar, meer nog bij opeenvolgende gelijkaardige respiratoire syndromen met incubatieperiodes van 2 à 3 weken binnen eenzelfde familie. (44) Sommige richtlijnen raden voorafgaandelijk antistofbepalingen of PCR aan (50). Er is geen significant verschil in klinisch effect tussen de verschillende macroliden (azithromycine, clarithromycine, erythromycine), rekening houdende met de dosis (51).

Doseringsschema's.

Dosis – Frequentie - Duur:

Voor de dosis en het doseringsschema van antibiotica kunnen meerdere bronnen geraadpleegd worden waaronder klinische studies, bijsluiters, tekstboeken, nationale en internationale richtlijnen en aanbevelingen.

Zowel de totale dagdosis, bij kinderen meestal uitgedrukt per kilogram lichaamsgewicht, het aantal dosissen per dag, alsook de duur kunnen sterk verschillen van bron tot bron, waardoor onderlinge vergelijking van de uiteindelijke uitkomsten vaak moeilijk is.

Bepaalde bronnen vermelden een minimum en maximale dosis per dag en/of per kilogram lichaamsgewicht, soms met een opvallend brede range.

Vergelijking van verschillende regimes veronderstelt zoveel mogelijk uniforme populaties zowel wat betreft leeftijd, co-morbiditeit, epidemiologie, sociale context,

levensomstandigheden, organisatie van de gezondheidszorg, wijze van diagnosestelling (klinisch, radiologisch).

Voor België beschikken we over het *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) (53). De voorgestelde dosissen komen vaak overeen met de posologie die in de bijsluiter of SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) wordt gegeven, doch is getoetst aan de literatuur of één of ander standaardwerk zoals de *Martindale*.

Amoxicilline:

In de literatuur worden zeer uiteenlopende dosissen voor orale behandeling terug gevonden, gaande van 25 mg/kg/dg tot 100 mg/kg/dg, met voorstellen tot verdeling over 2, 3 of 4 dag giften en totale behandelduur van 3, 5, 7 of 10 dagen.

De voorstellen vanwege het BCFI zijn overeenkomstig de eerder schaarse beschikbare pediatrie literatuur wat de dosis betreft, doch niet wat het aantal dag giften betreft (49)

Dosis: 75 à 100 mg/kg/dag

Aantal dag giften: 3 à 4. Meerdere bronnen vermelden 2 dag giften (54,55)

Duur: 3-, 5-, 10-daagse kuren werden vergeleken, zowel in studies met klinisch als met radiologisch bewezen pneumonie. (56, 57).

10 dagen wordt aanbevolen met mogelijkheid tot kortere duur met een minimum van 5 dagen

Amoxicilline-clavulaanzuur:

Dosis: 75 à 100 mg/kg/dag amoxicilline component, waarvan de helft als amoxicilline met clavulaanzuur.

Marcroliden:

De voorgestelde schema' voor de verschillende macroliden zijn behoorlijk uniform over de meeste studies voor wat de dosis betreft, minder aangaande de duur. (51).

Azithromycine:

1 x 10 mg/kg/d gedurende 3 dagen OF 1 x 10 mg/kg op dag 1 en nadien 1 x 5 mg/kg/dag gedurende 4 dagen

Clarithromycine:

15 mg/kg/d in 2 dag giften gedurende (5), 7 à 10 dagen

Erythromycine:

40 à 50 mg/kg/d in 2 à 4 dag giften gedurende 10 (à 14) dagen.

Wanneer moet het kind opnieuw geëvalueerd en (eventueel) doorverwezen worden?

- Uitbraken perorale medicatie
- Hoge koorts blijvend aanwezig 48 u na het starten van de antibiotica.
- Toenemende ademlast
- Zuurstof saturatie < 92 %
- Achteruitgang algemene toestand
- Onvoldoende vochtinname
- Pasgeborenen en zuigelingen beneden de leeftijd van 6 maanden
- Kinderen met onderliggende chronische aandoeningen

Preventie: vaccinaties

Sinds de opstart in België van universele vaccinatie op zuigelingenleeftijd met het geconjugeerde vaccin tegen *Haemophilus Influenza* type b (2002) en met de 7 - (2007) en 13 - (2011) valente geconjugeerde pneumokokkenvaccins is het aantal invasieve infecties alsook het aantal pneumonieën significant gedaald (www.wiv-isp.be).

Het bereiken en bewaren van een hoge vaccinatie couverture is van essentieel belang om deze resultaten te blijven behalen. Strikte surveillance zal noodzakelijk zijn na de recente overschakeling van het 13-valente naar het 10-valente pneumokokkenvaccin. De Hoge Gezondheidsraad van België raadt vaccinatie tegen influenza enkel aan voor kinderen vanaf de leeftijd van 6 maanden die tot een risicogroep behoren. Studies tonen aan dat influenza vaccinatie de kans op hospitalisatie omwille van influenza-geassocieerde pneumonie bij kinderen reduceert (58)

Antivirale therapie: influenza.

Er bestaan geen Belgische richtlijnen voor de toediening van anti-virale middelen tegen influenza noch voor de ambulante praktijk, noch voor de gehospitaliseerde patiënten. De IDSA CAP richtlijnen raden voor kinderen (vooral beneden de leeftijd van 2 jaar) met een matige tot ernstige CAP de opstart aan van antivirale therapie tijdens het heersend seizoen, zeker voor de kinderen die tijdens een ambulante aanmelding toenemend ziek zijn en zelfs zonder diagnostische bevestiging. (59).

De recente Canadese richtlijnen stellen voor antivirale middelen te starten bij kinderen die nood hebben aan hospitalisatie. (60).

Referenties:

1. Akkerman AE et al. Prescribing antibiotics for respiratory tract infections by GPs: management and prescriber characteristics. *Br J Gen Practice* 2005; 55: 114-118.
2. Ong DSY et al. Antibiotics for respiratory, ear and urinary tract disorders and consistency among GPs. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 587-592.
3. Malo S et al. Compliance with recommendations on outpatient antibiotic prescribing for respiratory tract infections: the case of Spain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116: 337-342.
4. Ivanovska V et al. Antibiotic prescribing for children in primary care and adherence to treatment guidelines. *J Antimicrob Chemother* 2016; doi: 10.1093/jac/dkw030.
5. Bjerrum L et al. C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. *Br J Gen Pract* 2004; 54 : 659-662.
6. Flood R et al. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 95-99.
7. Falf G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract* 2009; 26: 10-21.
8. Mayo-Smith MF, Spinale JW, Donskey CJ et al. Acute epiglottitis: an 18-year experience in Rhode Island. *Chest* 1995; 108: 1640-1647.
9. Tibball J, Watson T. Symptoms and signs differentiating croup and epiglottitis. *J Paediatr Child Health* 2011; 47: 77-82.
10. Pickering LK ed *Red Book 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases* 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.
11. Hopkins A et al. Changing epidemiology of life-threatening upper airway infections: the reemergence of bacterial tracheitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1418-1421.

12. Brook I. Aerobic and anaerobic microbiology of bacterial tracheitis in children. *Pediatr Emerg Care*. 1997; 133: 16-18.
13. Home FR. An inquiry into the nature, cause, and cure of the croup. Edinburgh: printed for A. Kincaid and J Bell, 1765
14. Henrickson KJ et al. National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: S11-S18
15. Russell K et al. Glucocorticoid for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4): CD001955.
16. Corneli H, Bolte R. Outpatient use of racemic epinephrine in croup. *Am Fam Physician*. 1992; 46: 683-684.
17. Moore M, Little P. Humidified air inhalation for treating croup: a systemic review and meta-analysis. *Fam Pract* 2007; 24: 295-301.
18. Chang A. Bronchitis. In: Kendig and Chernick's eds *Disorders of the Respiratory Tract in Children* Philadelphia: Elsevier Saunders 2012: 437
19. Walsh EE. Acute bronchitis. In: Mandell, Douglas, Bennett's, eds. *Principles and practices of infectious diseases* Philadelphia: Elsevier Saunders 2015: 807.
20. Smith S et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD000245
21. Thompson M et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ* 2013; 347: 1-19.
22. Meissner HC, Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, eds. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2014: 2407-2434.
23. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med* 2016; 374: 62-72.
24. Predergast C, Papenburg J. Rapid antigen-based testing for respiratory syncytial virus: moving diagnostics from bench to bedside? *Future Microbiol* 2013; 8: 435-444.
25. Ralston SL et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: e1474-e1502.
26. Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6): CD005189
27. Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, et al. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics* 2013; 132(5):e1194-e1201.
28. Koninklijk Besluit van 21 december 2000; hoofdstuk IV : § 386000
29. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2–5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1345–1352.
30. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57: 438–441.
31. Rambaud-Althaus C, Althaus F, Centon B, D'Acremont V. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 439-450.
32. Palafox et al. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child* 2000; 82: 41-45.
33. WHO Programme for the control of acute respiratory infections. Case management of acute respiratory infections in children in developing countries. Report of a working group meeting. Geneva: World Health Organisation; 1984. WHO/RSD/85.15.

34. Smyth A, Carty H, Hart CA. Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18: 31- 40.
35. Lynch T et al. Can we predict which children with clinically suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographs. *Pediatrics* 2004; 113: e186-e189.
36. Mahabee-Gittens et al . Identify children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2005 44: 427- 435.
37. Jadavji T et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *Can Med Assoc J* 1997; 156: S703-7011.
38. Al-Dabbagh SA, Al-Zubaidi SN. The validity of clinical criteria in predicting pneumonia among children under five years of age. *J Family Community Med* 2004; 11: 11-16.
39. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;35: 1345-1352.
40. March M, Sant'Anna CC. Signs and symptoms indicative of community-acquired pneumonia in infants under six months. *Braz J Infect Dis* 2005; 9:150 – 155
41. Klig JE. Office pediatrics: current perspectives on the outpatient evaluation and management of lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18:71 - 77.
42. Korppi M, Don M, Valent F, et al. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2008; 97: 943 -9-7.
43. Michelow AC et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 1123: 701-707.
44. Broughton RA. Infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:71-85.
45. Wang K, Gill P, Perera R, Thomson A, Mant D, Harnden A. Clinical symptoms and signs for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children and adolescents with community-acquired pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; Oct 17: CD009175.
46. Osborne D. Radiologic appearance of the lower respiratory tract in infants and children *AJR* 1978; 130: 29-33
47. Brolin L, Wernstedt L Radiographic appearance of *mycoplasma pneumoniae*. *Scand J Resp Dis* 1978; 59: 179-189
48. BAPCOC. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. 2012.
49. Harris M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66: (suppl 2) : ii1-ii23.
50. Bradley JS et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53: e25-e76.
51. Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; 6: CD004874.
52. Jibril HB, Ifere OA, Odumah DU. An open, comparative evaluation of amoxicillin and amoxicillin plus clavulanic acid ('Augmentin') in the treatment of bacterial pneumonia in children. *Current medical research and opinion* 1989; 11: 585-92.

53. Belgisch centrum voor farmacotherapeutische informatie. Gecommentarieerd geneesmiddelen repertorium. www.bcfi.be
54. Ellison RT, Donowitz GR. Acute pneumonia. In : Mandell, Douglas, Bennett's , eds. Principles and practices of infetctious diseases Philadelphia: Elsevier Saunders 2015: 843.
55. Vilas-Boas AL 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. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1954-1959
56. Haider Batool A, Lassi Zohra S, Bhutta Zulfiqar A. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008. CD005976
57. 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.
58. Grijalva CG et al. Association between hospitalization with community-acquired laboratory-confirmed influenza pneumonia and prior receipt of influenza vaccination. JAMA 2015; 314: 1488-1497.)
59. Harper SA et al. Seasonal influenza in adults and children- diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infetious Diseases Society of America. CID 2009; 48: 1003-1032
60. Allen UD. The use of antiviral drugs for influenza: guidance for practitioners, 2012/2013; paediatric summary. Paediatr Child Health 2013; 18: 155-158.

Infections urinaires



Urinaire infecties

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Dr Julie Frère, CHR La Citadelle Liège, ULg

Réunion de Consensus INAMI/RIZIV

2 juin 2016

L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en pratique ambulatoire

La cystite et la pyélonéphrite chez l'enfant de 0 à 15 ans.

Nom de l'expert : Docteur Julie Frère.
Pédiatre Infectiologue
Service de Pédiatrie
CHR de La Citadelle, Liège
julie.frere@chrcitadelle.be

Collaboratrice de l'Université de Liège
Faculté de Médecine - ULg

Abréviations

BGN : bactérie Gram négatif
BGP : bactérie Gram positif
CFU : colony forming unit
GB : globules blancs
IV : intraveineux
LE leucocyte estérase
PNA : pyélonéphrite aiguë
PO : per os
RVU : reflux vésico-urétéral
TMP : triméthoprim
TMP-SMX : triméthoprim-sulfaméthoxazol

Introduction aux questions 7&8. Infection des voies urinaires : diagnostic et méthodes de prélèvement.

L'infection des voies urinaires hautes ou basses est une infection fréquente chez l'enfant. Dans les premiers mois de vie, l'infection est plus fréquente chez les garçons, ensuite, après 6 mois de vie, la tendance s'inverse et l'infection est plus fréquente chez les filles. Cette tendance se maintient durant toute l'enfance et l'adolescence.

L'infection se définit comme la présence d'une pyurie et d'une bactériurie accompagnées généralement de symptômes urinaires. L'ensemble des recommandations ou lignes directrices consulté recommande la réalisation d'une analyse et d'une culture d'urine [1-5] dans la population pédiatrique. La première permet de poser un diagnostic probabiliste et la seconde de le confirmer [5].

Il est important de poser un diagnostic précis pour améliorer la prise en charge, éviter les traitements et explorations inutiles, et, ne pas omettre un autre diagnostic différentiel.

1. Méthodes de prélèvement.

En pédiatrie, le challenge est d'obtenir un prélèvement de qualité chez les enfants incontinents. En effet, certaines méthodes sont grevées d'un taux significatif de contamination rendant l'interprétation des résultats difficile.

1.1 Ponction sus-pubienne

Cette méthode est reconnue comme la méthode de choix chez les jeunes nourrissons non continents, en particulier ceux de moins de 6 mois et chez les garçons [3, 5, 6]. Sa spécificité est très élevée (99%) et son taux de contamination faible : 1% [5, 6]. Pratiquement, il faut attendre 20 à 30 minutes après une miction pour réaliser la procédure. L'assistance de l'échographie est à encourager car elle augmente le taux de succès de celle-ci [5, 6]. Compte tenu de ce fait, elle est difficilement réalisable en dehors d'un milieu spécialisé.

L'infection est confirmée par cette méthode quand la culture revient positive pour une bactérie Gram négatif (GN), quel que soit le décompte, ou >100 bactéries Gram positif/ml.

1.2 Cathétérisme vésical

Cette méthode est une alternative à la ponction sus-pubienne. Le risque de contamination est cependant plus élevé, de l'ordre de 15% [3, 5], notamment chez les nourrissons de moins de 6 mois.

L'infection est confirmée à 95% si la culture revient positive pour une seule bactérie à 100×10^3 /ml [5]. Certains auteurs sont d'avis qu'un décompte de $>50 \times 10^3$ /ml d'une seule bactérie est significatif [1, 6]. Un décompte moindre est généralement le signe d'une contamination à moins que le germe identifié ne soit très pathogène, tel *P.aeruginosa*. La culture de plusieurs germes signe une contamination [1, 3-6].

1.3 Mit-jet / clean catch

L'obtention d'un échantillon d'urine à mi-jet est la méthode de choix chez les enfants continents. Elle peut également être utilisée chez les enfants incontinents, comme le recommande le collège des médecins généralistes hollandais, entre autres. En pratique, il est utile de donner à boire à l'enfant, puis, de rincer ou de tamponner la région génitale à l'eau et enfin de patienter jusqu'à ce que l'enfant urine afin d'attraper « au vol » un échantillon à mi-jet dans un contenant stérile [2]. Cette méthode peut donc être longue et nécessiter plusieurs essais. Ceci la rend donc inappropriée dans les cas de sepsis.

Il est indispensable de réaliser deux cultures avant d'instaurer un traitement. En effet, le diagnostic d'infection urinaire est confirmé si deux cultures d'urine prélevée à mi-jet reviennent positives pour un seul germe à $>100 \times 10^3$ /ml [3-5].

1.4 Sac collecteur

Cette méthode est non-invasive et donc largement privilégiée par de nombreux praticiens. Malheureusement, elle est entachée d'un taux de contamination pouvant atteindre >40% et d'une spécificité faible de 70%. Une urine collectée par sachet ne peut pas prouver une infection urinaire, mais un test négatif sur un tel échantillon permet d'exclure une infection urinaire [2]. Une suspicion d'infection urinaire basée sur l'analyse d'un échantillon collecté sur un sac doit être confirmée par une autre méthode telle un « clean catch » ou une méthode invasive.

1. Diagnostic.

4.1 Analyse d'urine

On recherchera la présence de nitrites et/ou de leucocyte estérase -LE- sur la bandelette/tigette urinaire, et, la présence de leucocytes -GB- et/ou de bactéries sur le sédiment [1-5]. La présence de LE >1+ et/ou de nitrites + évoquent une infection, de même que la présence de >25 GB/ μ L et de >2800 bactéries/ μ L.

Toutes les méthodes de prélèvement peuvent être utilisées pour réaliser une tigette urinaire ou un sédiment [1-5, 7], à l'exception de l'obtention sur compresses pour le sédiment (risque de lyse cellulaire) [3]. On interprétera toujours le résultat en fonction de la méthode de prélèvement utilisée.

Sensibilité et spécificité de certains tests de l'analyse d'urine adaptées de l'article de Williams et al [7].		
<i>Test</i>	<i>Sensibilité en % (IC)</i>	<i>Spécificité en % (IC)</i>
Nitrite	49 (41-57)	98 (96-99)
Leucocyte esterase	79 (73-84)	87 (80-92)
Leucocyte esterase et Nitrite	45 (30-61)	98 (96-99)
Leucocytes (microscopie)	74 (67-80)	86 (82-90)
Bactéries (microscopie)	88 (75-94)	92 (83-96)

4.2 Culture d'urine

Une culture quantitative de l'urine est indispensable pour confirmer le diagnostic d'infection urinaire. Dès lors, toute analyse d'urine anormale devra être confirmée par une culture [1, 2, 6]. L'interprétation du résultat de celle-ci dépend de la méthode d'obtention de l'échantillon. L'urine obtenue par sac collecteur ne devrait pas être cultivée.

Positivité de la culture d'urine selon la méthode utilisée		
Méthode	Seuil de positivité CFU/ml d'urine†	Contamination‡
Ponction sus-pubienne	1 BGN ou >100 BGP	Plusieurs germes ?
Cathétérisme vésical	>50-100 10 ³	< 50 10 ³
Urine mi-jet*	>100 10 ³	< 100 10 ³
Sac collecteur	Non indiqué	/

†Le seuil de positivité est décrit comme la présence d'un uro-pathogène unique en quantité variable selon la méthode

*Cette méthode requiert deux prélèvements positifs

‡La présence de plusieurs germes doit toujours évoquer une contamination

Question 7. En cas de Cystite.

7.1 Dans quelles situations cliniques précises est-il utile de prescrire un antibiotique ?

La cystite ou infection urinaire basse se présente de façon différente selon l'âge.

L'enfant de plus de 5-6 ans se plaint habituellement de symptômes urinaires tels des urgences mictionnelles, une dysurie ou une pollakiurie. Parfois, des douleurs abdominales sus-pubiennes sont présentes [6]. La fièvre ne fait généralement pas partie du tableau clinique. Les parents mentionnent parfois des urines malodorantes, une hématurie ou la survenue « d'accidents » chez une enfant continent.

Chez le nourrisson et l'enfant d'âge pré-scolaire, les symptômes sont souvent frustrés. On peut observer de l'anorexie, de l'irritabilité, des vomissements, un ictère cholestatique ou un retard de croissance pondérale. De nouveau, la fièvre est généralement absente.

Face à ces présentations cliniques, il sera utile de prescrire un antibiotique si l'analyse d'urine évoque le diagnostic d'infection urinaire [6, 8]. En d'autres termes, si on observe la présence de LE et de nitrites, ce qui a une sensibilité élevée. Par contre, l'absence de ces deux facteurs est fortement spécifique pour exclure une infection. La présence d'une pyurie et d'une bactériurie est fortement suggestive d'une infection, la bactériurie seule est plus sensible que la pyurie isolée [6].

La cystite doit être cependant différenciée de la bactériurie asymptomatique pour laquelle aucun traitement n'est indiqué [6]. Celle-ci se définit comme une culture d'urine positive pour un seul pathogène urinaire à 10⁵ CFU/ml, chez un enfant qui ne présente aucun symptôme urinaire ou évocateur d'une atteinte urinaire au moment du diagnostic. En effet, dans la population féminine, on n'observe pas de différence significative sur la survenue de cystite ou de pyélonéphrite, ou sur la croissance rénale, avec ou sans traitement [9]. De plus, une étude prospective ne montre pas la

survenue d'épisodes infectieux dans une population pédiatrique mixte [6]. Elle ne doit donc être ni dépistée, ni traitée à l'exception d'une situation pré-opératoire [6].

7.1.1 Efficacité du traitement ?

Un traitement antibiotique devrait être prescrit dès l'obtention du résultat pathologique de l'analyse d'urine. En effet, plus le traitement antibiotique est précoce, moins il y a de risque de bactériémie, d'envahissement du tissu rénal en phase aiguë et de cicatrice rénale [1, 3, 5, 6, 8].

7.1.1.1 *Taux de guérison clinique*

Le pronostic à court terme pour un enfant en bonne santé est excellent. Le taux de récurrence est augmenté en présence d'un reflux vésico-urinaire et en fonction du grade du reflux. Plus celui-ci est sévère, plus le taux de récurrence augmente, surtout dans les premiers mois après l'épisode infectieux [10].

7.1.1.2 *Prévention des complications*

Comme exprimé plus haut, un traitement antibiotique précoce prévient la survenue d'une bactériémie, d'une pyélonéphrite ou encore de cicatrice rénale [1, 6]. Il faut mentionner que la présence d'anomalie des voies urinaires favorise la survenue de cicatrice rénale [10].

7.1.2 Sécurité du traitement ?

Il y a peu d'effet adverse lié à l'antibiothérapie, pour autant que les règles de prescription en termes de doses et de choix soient respectées pour une population pédiatrique. La balance bénéfice-risque est nettement en faveur de l'instauration du traitement antimicrobien [1, 2, 6, 8].

7.1.3 Tolérance du traitement ?

Elle est généralement très bonne [1, 2, 6, 8].

7.2 **Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?**

Le choix de l'antibiothérapie empirique est idéalement guidé par l'écologie locale des uropathogènes. Le taux de résistance des *E.coli* isolés dans des spécimens urinaires augmente. Des études réalisées en Belgique notamment, démontrent une sensibilité diminuée de l'*E.coli* pour l'ampicilline (62-63%), et, une meilleure sensibilité pour le céfuroxime (82-83%) ou la nitrofurantoïne (95-100%) [11-13].

L'étude de revue Cochrane ne démontre pas de différence significative, en termes de résolution des symptômes et/ou de survenue de récurrences, chez les enfants > 6mois, entre l'administration de TMP-SMX versus de TMP seul, ou encore, entre l'administration d'ampicilline versus de céfadroxil [14].

Sur base de l'écologie locale, deux protocoles belges et les lignes directrices européennes recommandent la prescription de :

- Céfuroxime axétil 30 à 45 mg/kg/jour divisé en 3 doses PO

Les alternatives sont :

- Amoxicilline-clavulanate 45 à 50 mg/kg/jour divisé en 3 doses PO
- TMP-SMX 6-8 mg/kg/jour en 2 doses PO
- Nitrofurantoïne 5 mg/kg/jour en 2 doses PO (contre-indiquée si insuffisance rénale)

L'antibiothérapie sera adaptée sur base des résultats de cultures.

La Ciprofloxacine peut être utilisée en pédiatrie à raison de 20-40 mg/kg/jour en 2 doses PO, mais elle constitue un deuxième voire troisième choix, en l'absence d'une autre alternative.

7.3 **A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?**

La dose et les fréquences sont mentionnées ci-haut.

L'administration d'une dose unique d'antibiotique, versus, un traitement standard de 10 jours ou un traitement court de quelques jours, a été étudiée chez l'enfant. Cette option thérapeutique semble être moins efficace sur l'élimination de la bactériurie [14]. Les lignes directrices européennes font mention d'un avantage à traiter pendant >2 jours [6]. L'étude de revue Cochrane ne démontre pas de différence significative, en termes de survenue de récives ou réinfection, chez les enfants > 6mois, entre l'administration d'un traitement court (3-7jours) versus un traitement long (10-14 jours) [14]. Un traitement de moins de 7 jours serait donc acceptable pour un enfant de plus de 6 mois, mais les preuves sont classifiées comme de faibles évidences. La durée de traitement retenue est donc de 7 jours.

7.4 L'approche doit-elle être différente selon :

Les enfants de moins de 3 mois ne seront pas traités en ambulatoire [2, 6].

7.5 Dans quel cas faut-il référer ?

- Il sera utile de référer l'enfant pour réaliser une analyse d'urine par cathétérisme ou ponction sus-pubienne, en cas d'échec d'obtention d'un échantillon mi-jet propre [2].
- Le très jeune nourrisson.
- Tout enfant qui présente une infection urinaire devrait bénéficier de la réalisation d'une échographie des voies urinaires et rénale, afin d'exclure la présence d'un reflux vésico-urinaire [1, 2, 6]. En cas d'échographie anormale, l'enfant devra être référé en pédiatrie voire en néphro-pédiatrie.
- En cas d'évolution défavorable, il devra être référé en milieu spécialisé.

7.6 Une prévention des récives d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Voir le point 8.6.

Question 8. En cas de Pyélonéphrite.

8.1 Dans quelles situations cliniques précises est-il utile de prescrire un antibiotique ?

La pyélonéphrite ou infection urinaire haute se présente de façon différente selon l'âge. Un état fébrile sans foyer infectieux clair doit faire évoquer ce diagnostic chez les nourrissons. Chez l'enfant plus grand, des signes d'atteintes urinaires associés à des douleurs lombaires, un punch rénal positif ou encore de la fièvre sont généralement présents. Les symptômes d'infection urinaire basse peuvent également faire partie du tableau.

Des facteurs de risques d'infection ont été identifiés chez l'enfant fébrile [1]. Chez la fille, la probabilité d'infection est $\leq 2\%$, en présence de maximum 2 facteurs de risques. Chez le garçon circoncis, la probabilité d'infection est $\leq 2\%$ si maximum 3 facteurs de risques sont présents. Chez le garçon non circoncis, la probabilité d'infection urinaire est $>1\%$ même en l'absence de facteur de risque. La probabilité d'infection urinaire est forte si la probabilité est $>2\%$.

Facteur de risque individuel d'infection urinaire chez l'enfant fébrile [1].	
Fille	Garçon
Race caucasienne	Race autre qu'Africaine
< 12 mois	Fièvre $\geq 39^\circ\text{C}$
Fièvre $\geq 39^\circ\text{C}$	Fièvre évoluant depuis >24 H
Fièvre évoluant depuis >2 jours	Absence d'autre étiologie/source d'infection
Absence d'autre étiologie/source d'infection	Non circoncis : probabilité d'infection $>1\%$

Toute suspicion anamnestique et/ou clinique doit être renforcée par les résultats de l'analyse d'urine. Un traitement antibiotique sera débuté si l'analyse d'urine est perturbée et évoque le diagnostic [6, 8]. L'indication et le choix de l'antibiothérapie doivent être revus à la lumière des résultats de la culture d'urine.

8.1.1 Efficacité du traitement ?

Un traitement antibiotique devrait être prescrit dès l'obtention du résultat pathologique de l'analyse d'urine. En effet, plus le traitement antibiotique est précoce, moins il y a de risque de bactériémie, d'envahissement du tissu rénal en phase aiguë et de cicatrice rénale [1, 3, 5, 6, 8]. Par ailleurs, un enfant septique doit être référé et peut nécessiter de recevoir des antibiotiques IV même en l'absence d'échantillon d'urine disponible. Mais, cette prise en charge sort du cadre de ce document.

8.1.1.1 Choix de la voie d'administration

Plusieurs études reprises dans une analyse Cochrane récente ne démontrent pas de différence significative entre l'administration d'un traitement antibiotique PO versus un traitement initialement IV puis poursuivi en PO [15], différence en terme de durée des symptômes, récurrence d'infection endéans les 6 mois et de survenue de séquelles rénales persistantes à 6-12 mois. Cependant, dans certaines circonstances, on ne considère pas judicieux de traiter un enfant atteint d'une infection urinaire fébrile par voie orale immédiatement (voir point 8.4).

Dans la méta-analyse Cochrane de Strohmeier et coll. [15], une dose unique d'antibiotique par voie parentérale suivie d'antibiotiques PO, a été comparée à une antibiothérapie PO uniquement, pour traiter une pyélonéphrite chez l'enfant de 6 mois à 12 ans. Cette synthèse méthodique ne montre pas de différence statistiquement significative entre les deux options, en termes d'échecs de traitement après 48h de thérapie, d'effets indésirables totaux ou gastro-intestinaux. Il n'y a pas assez de données pour conclure si une différence statistiquement significative existe entre les deux options pour les récurrences d'infections urinaires endéans le mois. Cette méta-analyse a également comparé une antibiothérapie en dose unique IV avec une antibiothérapie PO de 7-10 jours chez des enfants 2 semaines à 14 ans avec pyélonéphrite. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux options en terme de récurrences d'infections urinaires ou des réinfections endéans les 6 semaines. Cependant, dans un cas comme dans l'autre, le degré de l'évidence est faible, et, il n'est donc pas recommandé, si la voie d'administration IV est initialement choisie, d'administrer une dose unique IV, qu'elle soit suivie ou non d'antibiotique oraux.

La voie d'administration de première intention est donc la voie orale, sauf dans les situations explicitées au point 8.4.

8.1.1.2 Taux de guérison clinique

Le pronostic à court terme pour un enfant en bonne santé est excellent. Le taux de récurrence est augmenté en présence d'un reflux vésico-urinaire et en fonction du grade du reflux. Plus celui-ci est sévère, plus le taux de récurrence augmente, surtout dans les premiers mois après l'épisode infectieux [10].

La fièvre disparaît, généralement, chez 90% des patients endéans 24 à 48h d'antibiothérapie. De même, la pyurie disparaît dans les 3-4 jours et l'urine redevient habituellement stérile après 24h [6]. Il n'est cependant pas recommandé de contrôler l'analyse d'urine.

8.1.1.3 Prévention des complications

Comme exprimé plus haut, un traitement antibiotique précoce prévient la survenue d'une bactériémie, d'une pyélonéphrite ou encore de cicatrice rénale [1, 6]. Il faut mentionner que la présence d'anomalie des voies urinaires favorise la survenue de cicatrice rénale [10].

8.1.2 Sécurité du traitement ?

Il y a peu d'effet adverse lié à l'antibiothérapie, pour autant que les règles de prescription en termes de doses et de choix soient respectées pour une population pédiatrique. La balance bénéfice-risque est nettement en faveur de l'instauration du traitement antimicrobien [1, 2, 6, 8].

8.1.3 Tolérance du traitement ?

Elle est généralement très bonne [1, 2, 6, 8].

8.2 Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

Le choix de l'antibiothérapie empirique est idéalement guidé par l'écologie locale des uropathogènes. Comme évoqué plus haut, elle est très variable d'une région à l'autre.

De plus, tout traitement empirique devra être ré-évalué à la lumière du résultat de la culture d'urine et de la sensibilité du pathogène identifié.

Sur base de l'écologie locale, deux protocoles belges et les lignes directrices européennes [3, 4, 6] recommandent la prescription de :

- Céfuroxime axétil 30 à 45 mg/kg/jour divisé en 3 doses PO

Les alternatives sont :

- Amoxicilline-clavulanate 45 à 50 mg/kg/jour divisé en 3 doses PO
- TMP-SMX 6-8 mg/kg/jour en 2 doses PO
- Céfadoxil - si sensible 50 mg/kg/jour divisé en 3 doses PO

La nitrofurantoïne n'est pas une alternative acceptable en cas de pyélonéphrite. En effet, même si cet agent est excrété dans les voies urinaires, les concentrations sériques n'atteignent pas toujours un taux thérapeutique. Les concentrations sérique et parenchymateuse obtenues peuvent donc être insuffisantes pour traiter une pyélonéphrite [1].

L'antibiothérapie sera adaptée sur base des résultats de cultures.

La Ciprofloxacine peut être utilisée en pédiatrie à raison de 20-40 mg/kg/jour en 2 doses PO, mais elle constitue un deuxième voire troisième choix, en l'absence d'une autre alternative.

8.3 A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

La dose et les fréquences sont mentionnées ci-haut.

La durée totale du traitement antibiotique devrait être comprise entre 7 et 14 jours. Les lignes directrices américaines font mention d'un désavantage à traiter durant une courte durée, à savoir 1 à 3 jours [1, 6].

La durée habituellement retenue est 10 jours, mais il n'y a pas de preuves formelles de l'avantage de traiter 7 versus 10 versus 14 jours.

8.4 L'approche doit-elle être différente selon :

Chez l'enfant fébrile avec faible risque d'infection urinaire, une attitude attentiste et un suivi rapproché peuvent être tout à fait acceptable, pour autant que le suivi soit possible et que le parent/tuteur comprenne la démarche.

Dans certaines circonstances, l'enfant n'est pas éligible pour bénéficier d'un traitement oral en première intention. Il est recommandé de débiter le traitement par une antibiothérapie IV dans les conditions suivantes:

8.4.1 Facteurs de risque d'infection sévère

- Enfant de moins de 2-3 mois [1, 6]
- Enfant avec signe d'uro-sepsis [1, 2, 6]
- Greffé rénal [3]

8.4.2 Faisabilité de la méthode [1, 3-6]

- Présence de vomissement
- Incapacité à prendre le traitement oral ou non compliance suspectée
- Absence de fiabilité du parent/tuteur
- Impossibilité de réaliser un suivi

8.4.3 Risque d'infection à germes résistants [2-6]

- Récidive d'infection <6 mois
- Antécédent d'anomalie des voies urinaires (uropathie dilatée ou vessie neurologique)
- Antibiothérapie récente <2 semaines
- Chirurgie des voies urinaires <4 semaines

Par ailleurs, tout enfant avec antécédent d'infection urinaire fébrile doit être évalué rapidement lors d'un épisode fébrile subséquent, afin d'exclure une récurrence. En effet, il est important de débiter un traitement rapidement en cas de récurrence, ce traitement précoce permet de limiter la survenue de lésions rénales par rapport à un traitement tardif. De plus, le risque de cicatrice rénale augmente avec le nombre de récurrence [1].

8.5 Dans quel cas faut-il référer ?

- Il est nécessaire de référer tout enfant qui n'est pas éligible à recevoir un traitement oral en première intention, voir point 8.4. En particulier, un enfant présentant un état septique devrait être référé avant même de débiter l'investigation.
- Il sera utile de référer l'enfant pour réaliser une analyse d'urine par cathétérisme ou ponction sus-pubienne, en cas d'échec d'obtention d'un échantillon mi-jet propre [2].
- En cas d'évolution défavorable, essentiellement si l'enfant reste fébrile après 48h de traitement, ou, si la tolérance et/ou la compliance au traitement oral est faible.
- Tout enfant qui présente une infection urinaire devrait bénéficier de la réalisation d'une échographie des voies urinaires et rénale, afin d'exclure la présence d'une anomalie obstructive [1, 2, 6]. En cas d'échographie anormale, l'enfant devra être référé en pédiatrie ou en néphro-pédiatrie afin d'élargir le bilan.
- L'imagerie devra probablement être complétée par une cystographie et/ou une scintigraphie au DMSA si anomalie à l'échographie. Cela requiert un avis pédiatrique voire néphro-pédiatrique.
- Tout enfant ayant présenté une infection urinaire devrait être investigué à la recherche de troubles mictionnels et/ou de constipation, facteurs de risques de récurrence. Il doit également pouvoir bénéficier de conseils dans ce sens.
- Tout enfant avec antécédent d'infection urinaire fébrile doit être évalué rapidement lors d'un épisode fébrile subséquent, afin d'évaluer la possibilité d'une récurrence. Si elle est présente, un traitement précoce devra être instauré [1]. Il doit donc pouvoir bénéficier d'une analyse d'urine lors d'un état fébrile.

8.6 Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Tout enfant ayant présenté une infection urinaire devrait être investigué à la recherche de troubles mictionnels et/ou de constipation, facteurs de risques de récurrence. Il doit également pouvoir bénéficier de conseils dans ce sens, à savoir lutte contre la constipation, correcte vidange de la vessie grâce à l'administration d'information sur le fonctionnement des muscles pelviens et de conseils sur la meilleure façon d'uriner [2].

Le risque de récurrence d'infection urinaire varie, chez l'enfant, entre 10 et 30% après un premier épisode. Afin d'éviter la survenue de cicatrice rénale, certains praticiens prescrivent une antibioprofylaxie chez les enfants qui présentent des épisodes récurrents. Une méta-analyse Cochrane a évalué la pertinence de prescrire une antibio-profylaxie chez ces enfants avec infections récurrentes. L'étude a comparé l'administration d'une antibiothérapie prophylactique durant au moins 10 semaines avec un placebo ou aucun traitement, chez des enfants de 0 à 18 ans, à risque d'infections urinaires récurrentes. Les résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative sur la survenue de récurrences symptomatiques, tant chez des enfants avec ou sans reflux vésico-urétéral que chez des enfants sans reflux vésico-urétéral. Les auteurs concluent donc que les données permettant d'appuyer cette pratique sont faibles [16]. D'autres études ont évalués cette pratique et obtiennent les mêmes conclusions [5].

Par contre, chez les enfants qui présentent un RVU, la « Swedish reflux study » a démontré l'effet bénéfique de la prophylaxie antibiotique chez les filles de moins de 2 ans et avec RVU de grade III à V. On observe une diminution des récurrences et une diminution des nouvelles cicatrices rénales [5, 6]. L'étude RIVUR a également montré un bénéfice en terme de diminution des récurrences chez les enfants avec RVU [5, 6]. Enfin, une méta-analyse Cochrane a comparé une antibiothérapie prophylactique avec un placebo ou aucun traitement, chez des enfants avec un reflux vésico-urétéral de 0 mois à 18 ans. Les résultats montrent une diminution statistiquement significative des infections urinaires avec fièvre ou symptomatiques dans le groupe traité, mais, ne montrent pas de différence statistiquement significative pour les nouvelles cicatrices rénales, ni pour la survenue d'effets secondaires chez des enfants avec un reflux vésico-urétéral [17].

Il semble donc utile d'administrer une prophylaxie aux enfants qui présentent un RVU de grade III à V., essentiellement pour prévenir les récurrences. Les traitements préférés pour la prophylaxie sont [6]

- TMP 1-2 mg/kg/jour, non recommandé chez l'enfant de moins de 6 semaines
- TMP-SMX 1-2 mg/kg/ de TMP, non recommandé l'enfant de moins de 2 mois
- Nitrofurantoïne 1-2 mg/kg/jour, non recommandé l'enfant de moins de 3 mois
- Céphalosporine de première génération, pas de limite d'âge.

Par ailleurs, certaines études se sont attardées au potentiel effet du jus de canneberge pour prévenir les infections urinaires. Sa consommation pourrait avoir un effet sur le nombre de récurrence et l'utilisation subséquente d'antibiotique [6].

Références

1. Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management, Roberts KB. *Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months*. Pediatrics, 2011. **128**: p. 595-610.
2. NHG - Dutch College of General Practitioners. *Urineweginfecties (M05) [Guideline]*. 2013. .
3. Collard L, G.C., Ghuysen MS, et al, *Protocole abrégé de prise en charge de l'infection urinaire aux urgences*, 2014: Pédiatrie, CHC de Liège, Belgique.
4. Godefroid N., V.d.L.D., Tuerlinckx D., *Protocole de prise en charge de la pyélonéphrite aiguë chez l'enfant*, 2013: UCL, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Belgique.
5. Gauthier M., B.S., Garel L., et al, *Prise en charge des infections urinaires*, 2012: CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada.
6. Stein, R., et al., *Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines*. Eur Urol, 2015. **67**(3): p. 546-58.
7. Williams, G.J., et al., *Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 2010. **10**(4): p. 240-50.
8. BAPCOC, *GUIDE BELGE DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX EN PRATIQUE AMBULATOIRE*, 2012.
9. Fitzgerald A., M.R., Lakhanpaul M., *Interventions for covert bacteriuria in children*. The Cochrane database of systematic reviews, 2012. **2:Cd006943**.
10. Wald, R., *Cystitis and Pyelonephritis*, in *Feigin and Cherry's textbook of Pediatric infectious diseases*. 2014, Elsevier Saunders: USA. p. 535-53.
11. De Backer, D., et al., *Evolution of bacterial susceptibility pattern of Escherichia coli in uncomplicated urinary tract infections in a country with high antibiotic consumption: a comparison of two surveys with a 10 year interval*. J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(2): p. 364-8.
12. van der Donk, C.F., et al., *Antimicrobial resistance and spread of multi drug resistant Escherichia coli isolates collected from nine urology services in the Euregion Meuse-Rhine*. PLoS One, 2012. **7**(10): p. e47707.
13. Vanhoof, R., et al., *Study of the in vitro activity of amoxicillin/clavulanic acid and other beta-lactam antibiotics against Escherichia coli isolated from urine specimens*. Acta Clin Belg, 2001. **56**(1): p. 32-7.
14. Fitzgerald A, M.R., Lakhanpaul M, Tullus K., *Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children*. . The Cochrane database of systematic reviews, 2012. **8:Cd006857**.
15. Strohmeier Y, H.E., Willis NS, Webster AC, Craig JC., *Antibiotics for acute pyelonephritis in children*. . The Cochrane database of systematic reviews 2014. **7:Cd003772**.
16. Williams G, C.J., *Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children*. . The Cochrane database of systematic reviews, 2011. **Cd001534**.
17. Wang H.H., G.R.A., Foreman J.W. et al. , *Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis*. . The Journal of urology, 2015. **193**: p. 963-9.

Acute gastro-enteritis



Gastro-entérite résidentielle

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Stefaan Van Lierde, Regionaal Ziekenhuis Heilig Hart Tienen

ANTIBIOTICA BIJ KINDEREN MET ACUTE GASTRO-ENTERITIS IN DE AMBULANTE PRAKTIJK

Dokter S. Van Lierde, Ph.D.
Kinderarts, kinderinfectioloog
Diensthoofd Kindergeneeskunde
Regionaal Ziekenhuis Tienen

1. Samenvatting

Antibiotherapie is voor de meeste gevallen van acute gastro-enteritis niet nodig. Orale rehydratie blijft de belangrijkste behandeling, naast eventueel het toedienen van een probioticum of een secretieremmer. Antibiotica kunnen wel hun nut hebben in de empirische behandeling van vermoede bacteriële gastro-enteritis (bloederige stoelgang, hoge koorts >40 °C, neurologische verschijnselen, duidelijke blootstellingsanamnese), waarbij ook rekening moet worden gehouden met bepaalde risicogroepen (kinderen <3 maanden, immuunsuppressie en onderliggende aandoeningen zoals inflammatoire darmziekten, coeliakie, ziekte van Hirschsprung en post-intestinale heelkunde). Voor de intraveneuze behandeling wordt ceftriaxone aanbevolen, voor de orale behandeling azithromycine. Bij gekende etiologie is het nut van antibioticabehandeling enkel aangetoond voor *Shigella*, *Clostridium difficile* en voor reizigersdiarree. Voor *Salmonella* en Enterohemorragische *E. coli* kan antibiotherapie zelfs nadelig zijn door respectievelijk verlenging van de excretie en het verhogen van het risico op het hemolytisch-uremisch syndroom.

2. Inleiding

Acute gastro-enteritis in ontwikkelde landen is meestal een 'self-limiting disease', ongeacht de oorzaak. Virussen zijn de frequentste verwekkers en bacteriën spelen als oorzakelijk agens kwantitatief slechts een beperkte rol. Het voornaamste risico is dehydratatie, en het zwaartepunt van de behandeling is dan ook het voorkomen en/of corrigeren van uitdroging, al dan niet gebruik makend van ORS (oral rehydration solution). In deze context hebben antibiotica slechts een beperkte rol, in bepaalde klinische settings of bij bepaalde risicopatiënten. In de onderhavige tekst zal getracht worden de indicaties voor antibioticabehandeling bij gevallen van acute gastro-enteritis beter te omschrijven.

A priori kunnen antibiotica slechts nuttig zijn bij bacteriële oorzaken van gastro-enteritis. Zekerheid hierover heeft men enkel in geval van een positieve stoelgangskweek, wat enkele dagen in beslag kan nemen. De vraag stelt zich dus of men een bacteriële oorzaak kan vermoeden louter op basis van de kliniek bij presentatie, indien men een empirische antibioticabehandeling zou overwegen. Ook belangrijk is de vraag welk objectief men nastreeft met een antibioticabehandeling: verminderen van duur en ernst van de symptomen? vermindering van (infectieuze) complicaties? vermijden van transmissie? Voor de meeste van deze vragen is er te weinig evidentie in de literatuur die voldoende kwaliteit heeft om sterke aanbevelingen te doen. De aanbevelingen die hieronder geformuleerd zullen worden zijn dan ook de resultante van literatuurgegevens, maar ook van 'common sense' en praktijkervaring.

3. Definitie van acute gastro-enteritis

Voor de definitie van acute gastro-enteritis is het plots ontstaan van diarree noodzakelijk. Hiermee bedoelt men dat er gedurende minstens 24 uur een verlaging van de stoelgangsconsistentie en verhoging van de stoelgangsfrequentie (≥ 3 x per 24 uur) moet aanwezig zijn. Typisch is de diarree gedaan binnen de 7 dagen, en een duur van 14 dagen wordt in de bestudeerde richtlijnen als maximale limiet gesteld (1,2,3). Andere symptomen zoals koorts en braken zijn facultatief. Men kan *secretoire* (waterige stoelgang) en *invasieve* (slijmerige en/of bloederige stoelgang) types van acute gastro-enteritis onderscheiden.

4. Oorzaken van acute gastro-enteritis (Tabel 1)

Een hele reeks virussen, bacteriën en parasieten kunnen acute gastro-enteritis veroorzaken (Tabel 1). Het relatief aandeel van deze verwekkers is sterk afhankelijk van de geografische regio, het seizoen, de leeftijd van de patiënt en de epidemiologische context. Het percentage positieve isolaties hangt af van de gebruikte technieken, maar studies uit Nederland en Groot-Brittannië tonen dat slechts in 40-60 % van de onderzochte stoelgangsstalen een pathogeen kan worden aangetroffen (4). Volgens deze laatste studie vertegenwoordigen bacteriële oorzaken 5% van de gevallen in de algemene populatie en 16% in een huisartsenpraktijk. Bacteriële isolaten zijn oververtegenwoordigd omdat men eerder bij dysenterische stoelgang kweken laat doen dan bij waterige stoelgang. Protozoa komen eerder in aanmerking indien de diarree langer dan 10 dagen duurt. Door de systematische rotavirusvaccinatie is het aandeel rotavirusinfecties de laatste jaren duidelijk afgenomen.

Virussen	Bacteriën	Parasieten
rotavirus	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Cryptosporidium</i>
norovirus	<i>Campylobacter</i> spp.	<i>Giardia</i>
adenovirus 40-41	<i>Eschericia coli</i> (ETEC en EHEC of STEC)	
	<i>Shigella</i> spp.	
	<i>Yersinia</i> spp.	
	<i>Clostridium difficile</i>	

Tabel 1: voornaamste verwekkers van acute gastro-enteritis (ETEC: enterotoxigene *E. coli*; EHEC: enterohemorragische *E. coli*; STEC: Shiga-toxine producerende *E. coli*)

Klinische elementen laten niet toe met zekerheid een bacteriële van een virale oorzaak te onderscheiden (5). Enkele kenmerken verhogen nochtans de kans op een bacteriële etiologie. Het meest indicatief is duidelijk bloederige diarree. Daarnaast zijn hoge koorts (>40 °C), hevige krampen, neurologische symptomen en een duidelijke blootstellingsanamnese nuttig (2).

Aangezien acute gastro-enteritis meestal een zichzelf zelflimiterende aandoening is, is het niet systematisch nodig een stoelgangskweek aan te vragen. Een coprocultuur wordt wel aangeraden bij bloederige diarree met hoge koorts en ernstige ziek zijn, bij bloederige diarree bij jonge kinderen (<6 maanden) en bij immuundeficiënte patiënten of patiënten met een onderliggende aandoening die de kans op (ernstige) bacteriële gastro-enteritis groter maakt (ziekte van Hirschsprung, coeliakie, inflammatoire darmziekten, post-intestinale heilkunde). Coprocultuur is eveneens zinvol in het kader van het verzamelen van epidemiologische gegevens, bij recent verblijf in het buitenland en bij vermoeden van diarree ten gevolge van voedselcontaminatie in gemeenschapsvoorzieningen (1).

5. Nut van antibiotica bij gekende bacteriële oorzaak / gerichte therapie (Tabel 2)

5.1. *Salmonella*

Het belangrijkste risico bij *Salmonella* gastro-enteritis is een begeleidend bacteriëmie en extra-intestinale lokalisaties. Dit risico is voornamelijk aanwezig bij kinderen <3 maanden, en kinderen met

bepaalde immunodeficiënties (anatomische of functionele asplenie, behandeling met corticoïden, anti-TNF antistoffen, en andere immuunsuppressiva). Bij deze risicopatiënten is een intraveneuze antibiotische behandeling wellicht het beste, in afwachting van de bloedkweken. Ceftriaxone (50 mg/kg/dag in 1 gift of cefotaxime 100 mg/kg/dag in 3 giften) is een goede keuze, tenzij het antibiogram andere mogelijkheden biedt. Een orale behandeling is minder aangewezen omdat het doel is bloedinfectie te bestrijden.

Buiten de risicogroepen bieden antibiotica geen voordeel: de duur en ernst van de diarree vermindert niet, en ampicilline po kan de excretieduur van *Salmonella* zelfs verlengen (6).

Verspreiding van mens op mens is zeldzaam, aangezien het minimaal infectieus inoculum te groot is. Preventie van secundaire verspreiding is dus geen objectief.

5.2. *Shigella*

De ernst van *Shigella*-infecties is wisselend. Een ernstig verloop met hoge koorts en hevige krampen is frequent. Er zijn een aantal eerder zeldzame complicaties: convulsies, toxisch megacolon, intestinale obstructie, darmperforatie, elektrolytenstoornissen, reactieve arthritis (7). Een etiologische behandeling van *Shigella*-gastro-enteritis is daarenboven wenselijk om transmissie te vermijden, aangezien het minimaal infectieus inoculum erg laag is.

Antibiotica reduceren de duur van de koorts, diarree en fecale excretie van *Shigella*. Er kon geen verschil in effectiviteit tussen antibiotica onderling worden aangetoond (8). Het is daarom aangewezen om alle gevallen van vermoede of bewezen *Shigella*-gastro-enteritis met een antibioticum te behandelen. De keuze moet vallen op antibiotica met bewezen effectiviteit, weinig resistentie en goede tolerantie bij kinderen. Voor ambulante, orale behandeling wordt azithromycine (12 mg/kg op dag 1, gevolgd door 6 mg/kg van dag 2 tot dag 5) voorgesteld. Voor intraveneuze behandeling in ernstiger gevallen wordt ceftriaxone 50 mg/kg gedurende 2 tot 5 dagen aanbevolen (2).

5.3. *Campylobacter*

Campylobacter gastro-enteritis wordt grotendeels overgedragen door voedsel of besmet water. Intermenselijke overdracht is mogelijk, vooral in kinderkribbes.

De meeste gevallen van *Campylobacter* gastro-enteritis verlopen vrij mild. Er zijn zeldzame complicaties mogelijk, zoals cholecystitis, pericarditis, myocarditis, reactieve arthritis en Guillain-Barré syndroom.

Er zijn geen randomized controlled trials van voldoende kwaliteit om harde uitspraken te doen over het effect van antibioticabehandeling. Eén meta-analyse kon slechts een gering effect op de intestinale symptomen aantonen: een vermindering van 1.3 dagen (CI 0.6-2.0) (9). Gezien het onzekere of beperkte effect van antibiotica op het verloop worden antibiotica enkel aangeraden voor die gevallen met ernstiger verloop (hoge koorts, dysenterie, toenemende ernst, duur langer dan 7 dagen) of risico op een ernstiger verloop (immuungesupprimeerde patiënten). Oraal kan men azithromycine (10 mg/kg/dag gedurende 3 dagen) geven. Voor een eventuele intraveneuze behandeling kan ciprofloxacin, een aminoglycoside of carbapenem worden gebruikt, liefst volgens antibiogram.

5.4. *Yersinia*

Yersinia kan – behalve een gastro-enteritis – ook extra-intestinale infecties veroorzaken. Ook postinfectieuze complicaties zoals erythema nodosum en reactieve arthritis zijn mogelijk. *Yersinia* wordt niet overgedragen van mens op mens (10).

Een *Yersinia*-enteritis verloop meestal ongecompliceerd en er zijn geen data die het nut van antibiotica aantonen, noch op het verloop, noch op de complicaties. Antibioticabehandeling is dan ook alleen aangewezen bij ernstig verlopende infecties, extra-intestinale lokalisaties of bij immuunegesupprimeerde patiënten. Voor de orale behandeling bij kinderen is trimethoprim/sulfamethoxazol (8 mg/kg/40 mg/kg in twee dosissen) te verkiezen. Intraveneuze behandeling moet gebeuren volgens antibiogram (3)

5.5. *Escherichia coli*

Er zijn 2 groepen van *E.coli* die acute gastro-enteritis kunnen veroorzaken: EHEC/STEC (entero-hemorrhagische of Shiga-toxine producerende *E.coli*), en ETEC (enterotoxine-producerende *E. coli*). De eerste veroorzaakt een colitis, en Shiga-toxine producerende stammen kunnen het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) veroorzaken. De tweede is geassocieerd met reizigersdiarree en geeft vooral waterige diarree.

EHEC komt voor in epidemies of sporadisch, vaak door het eten van onvoldoende gekookt of gebakken rundsvlees. Bij kinderen verschijnt typisch eerst een colitis-type diarree, en in 15% van de kinderen jonger dan 10 jaar volgt na 5-10 dagen een HUS. Antibiotica zijn niet werkzaam en studies geven een sterke indicatie voor een verband tussen het geven van een antibioticum en het daaropvolgend verschijnen van een HUS (11). Antibiotica worden daarom afgeraden bij kinderen indien een EHEC geïsoleerd wordt, en eventueel empirisch gestarte antibiotica worden in die gevallen best gestopt.

Bij reizigersdiarree (diarree die begint binnen de 10 dagen na terugkomst uit een risicoland) wordt meestal geen stoelgangsonderzoek verricht, en het aantonen van ETEC is ook niet eenvoudig. Alleen bij dysenterische vormen van reizigersdiarree is een coprocultuur aangewezen, en vindt men andere oorzaken dan ETEC. In de meeste gevallen van niet-dysenterische vormen van reizigersdiarree waarbij ETEC vermoed wordt, is een supportieve rehydraterende behandeling meestal voldoende. Bij volwassenen werd aangetoond dat antibiotica wel een gunstig effect hebben op het verloop en kunnen de duur van de diarree verminderen met verschillende dagen (12). Ze zijn alleen aangewezen bij ernstige vormen of indien de diarree in belangrijke mate interfereert met de activiteit op reis. Voor kinderen is een éénmalige dosis azithromycine (10 mg/kg per os) voldoende. De nadelen van antibiotica zijn de kostprijs, nevenwerkingen, ontstaan van resistentie en het verhogen van het risico op HUS in het geval van een Shiga-toxine producerende EHEC.

5.6. *Clostridium difficile* (13)

De laatste jaren is er een duidelijke toename van infecties door *C. difficile*. Het merendeel van deze infecties is community-acquired (75%). De belangrijkste risicofactor is voorafgaande antibioticatherapie, maar infecties zonder voorafgaande antibiotica komen ook voor. Daarnaast zijn er bepaalde risicopatiënten: kinderen met inflammatoire bowel disease, ziekte van Hirschsprung, mucoviscidose en immuunsuppressie. Ook patiënten die net intestinale heelkunde hebben ondergaan en vaak één of andere vorm van derivatie of sonde hebben.

Bij kinderen jonger dan één jaar ziet men vaak asymptomatische kolonisatie (25-50 % bij neonaten tot 28 dagen, 40-70 % bij kinderen jonger tot 1 jaar; nadien neemt de kolonisatie af om rond 3 jaar af te vlakken naar ongeveer 5%). Dit maakt het moeilijk om bij jonge kinderen *C. difficile* oorzakelijk te linken aan diarree. Enkel bij significante diarree zonder alternatieve verklaring en bij een jong kind met risicofactoren of predisponerende aandoeningen kan men met enige zekerheid een oorzakelijk verband leggen.

De klinische presentatie kan gaan van asymptomatische kolonisatie over milde/matige enteritis naar ernstige colitis. Antibiotica hebben een gunstig effect op de symptomen en het dragerschap. Voor de aanslepende milde en de matige vormen wordt metronidazole (30 mg/kg/dag in 4 dosissen gedurende 10-14 dagen) voorgesteld. Voor de ernstige vormen vancomycine po (40 mg/kg/dag in 4 dosissen gedurende 10-14 dagen).

Etiologie	Indicatie voor antibiotica*	Voorkeursantibioticum**	Alternatief
Salmonella	Alleen bij hoog risicopatiënten ter preventie van extra-intestinale lokalisaties	Ceftriaxone 50 mg/kg/dag iv	Cefotaxime 100 mg/kg/dag iv
Shigella	Vermoede of bewezen infectie	Ceftriaxone 50 mg/kg/dag iv of azithromycine 10 mg/kg/dag po	Liefst volgens antibiogram (trimethoprim/sulfamethoxazol, ampicilline, ciprofloxacine)
Campylobacter	Alleen voor ernstiger infecties, langduriger verlopende infectie of infectie bij immuungecompromiteerde patiënten	Azithromycine 10 mg/kg/dag po	Liefst volgens antibiogram (ciprofloxacine, aminoglycoside, carbapenem)
Yersinia	Alleen voor ernstiger infecties, extra-intestinale lokalisaties of infectie bij immuungecompromiteerde patiënten	Trimethoprim/sulfamethoxazole 8/40 mg/kg/dag po. Iv volgens antibiogram	
EHEC/STEC	Antibiotica tegenaangewezen		
ETEC	Alleen voor ernstiger verlopende reizigersdiarree of wegens comfortredenen op reis	Azithromycine 10 mg/kg/dag po	
Clostridium difficile	Alleen voor de matige en ernstige vormen	Voor matige vormen: metronidazole 30 mg/kg/dag po Voor ernstige vormen: vancomycine 40 mg/kg/dag po	

Tabel 2: antibioticabehandeling voor acute bacteriële gastro-enteritis. (ETEC: enterotoxigene *E. coli*; EHEC: enterohemorragische *E. coli*; STEC: Shiga-toxine producerende *E. coli*). Iv : intraveneus; po : per os. *voor details: zie tekst. **enkel de dagdosering op de eerste behandelingsdag wordt vermeld. Voor details: zie tekst

6. Empirische antibiotische behandeling van acute gastro-enteritis

Uit wat voorafgaat moet het mogelijk zijn een empirische antibioticabehandeling voor bepaalde gevallen van vermoede bacteriële gastro-enteritis voor te stellen.

Er is maar één studie van voldoende kwaliteit die deze setting onderzocht (14). Het ging over kinderen tussen 3 en 84 maanden met acute diarree zonder significante dehydratie. Het gebruikte antibioticum was trimethoprim/sulfamethoxazole. Ondanks het feit dat bij slechts 74/141 kinderen een enteropathogeen kon worden gevonden, waarvan bij 56/74 een bacterie, werd toch een significant effect gezien op de duur van de diarree en de koorts. Aangezien de setting (Mexico 1987, gehospitaliseerde kinderen) nogal verschilt van de huidige ambulante setting in België is het moeilijk om de resultaten door te trekken naar ons toepassingsgebied. Bovendien wordt trimethoprim/sulfamethoxazole vandaag nog enkel voorgesteld als therapie voor *Yersinia*-infecties. We zijn dus verplicht om uit te gaan van Tabel 2 om een rationele, zij het niet door empirisch onderzoek ondersteunde aanbeveling te geven.

Een bacteriële etiologie wordt gesuggereerd door volgende elementen: bloederige diarree, hoge koorts (>40°C), hevige krampen, neurologische symptomen en een duidelijke blootstellingsanamnese (2). Daarnaast moet men belang hechten aan de aanwezigheid van risicofactoren (jonge leeftijd <3 maanden, immuunsuppressie en onderliggende pathologie zoals de ziekte van Hirschsprung, inflammatoire darmziekten, coeliakie en post-intestinale chirurgie). Indien een verhoogd risico op bacteriële infectie én een risicofactor voor ernstiger verloop aanwezig is, is empirische antibiotherapie wenselijk. Indien de presentatie ernstig is (sepsisbeeld) is een risicofactor uiteraard niet nodig om te starten met empirische antibiotica. Indien men intraveneus wil behandelen is ceftriaxone 50 mg/kg/dag in één dosis een goede keuze. Indien een orale behandeling mogelijk is kan men kiezen voor azithromycine 10 mg/kg/dag. Indien de klinische setting toch erg suggestief is voor een welbepaalde etiologie (bvb. door een gekende blootstellingsanamnese), dan kan met de pathogeen-specifieke aanbevelingen volgen.

7. In welke gevallen moet er worden doorverwezen ?

Er bestaan geen 'evidence-based' criteria voor doorverwijzing en/of hospitalisatie van acute gastro-enteritis, maar er is wel brede consensus over een aantal indicaties (tabel 3) (1,2,3) . De meeste van deze indicaties hebben eerder te maken met (het risico op) dehydratie dan met de mogelijke bacteriële aard van de infectie.

Septisch beeld met ernstige aantasting van de algemene toestand

Shock

Erge dehydratie (>9 % van het lichaamsgewicht)

Neurologische symptomen (lethargie, convulsies, e.a.)

Persisterend braken of galbraken

Mislukken van orale rehydratie

Zuigelingen met bloederige diarree

Zuigelingen met een lichaamsgewicht lager dan 7 kg zonder betrouwbare verzorgers

Jonge kinderen met tekens van matige dehydratie die niet geëvalueerd kunnen worden 6 tot 8 uur na het starten van orale rehydratie

Jonge kinderen met matige dehydratie zonder betrouwbare verzorgers

Tabel 3: criteria voor doorverwijzing en hospitalisatie in geval van acute gastro-enteritis

8. (Antibiotica)preventie van herhaaldelijke infecties

Voor geen enkele vorm van bacteriële gastro-enteritis wordt een antibioticaprofylaxe wegens frequente recidieven aangeraden.

REFERENTIES

1. Van Winckel M, Chevalier P, De Loof G et al. Domus Medica – Aanpak van acute gastro-enteritis in de ambulante praktijk. 2010.
2. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe : Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132-152
3. NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap) “NHG-standaard acute diarree” 2014
4. De Wit M, Koopmans M, Kortbeek L et al. Etiology of gastro-enteritis in sentinel general practices in the Netherlands. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 280-8
5. Tjon a Ten WE. Kinderen opgenomen wegens acute gastro-enteritis. II. Geen verband tussen klinische kenmerken en geïsoleerde verwekkers uit feces. *Ned. Tijdschr. Geneesk* 1999; 143: 306-8
6. Garcia de Olarte D, Trujillo H, Agudelo N et al. Treatment of diarrhea in malnourished infants and children. A double-blind study comparing ampicilline and placebo. *Am J Dis Child* 1974; 127: 379-88
7. Stoll BS, Glass RI, Huq MI et al. Epidemiologic and clinical features of patients with Shigella who attended a diarrheal disease hospital in Bangladesh. *J Infect Dis* 1982; 146: 177
8. Christopher Prince RH, David Kirubah V, John Sushil M et al. Antibiotic therapy for Shigella dysentery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
9. Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J et al. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with Campylobacter species. *Clin Infect Dis.* 2007;44(5):696.
10. Ostroff SM, Kapperud G, Lassen J et al. Clinical features of sporadic Yersinia enterocolitica infections in Norway. *J Infect Dis.* 1992;166(4):812.
11. Wong CS, Mooney JC, Brandt JR et al. Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with Escherichia coli O157:H7: a multivariable analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):33.
12. Adachi JA, Ericsson CD, Jiang ZD et al. Azithromycin found to be comparable to levofloxacin for the treatment of US travelers with acute diarrhea acquired in Mexico. *Clin Infect Dis.* 2003;37(9):1165.
13. Schutze GE, Willoughby RE, Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Clostridium difficile infection in infants and children. *Pediatrics.* 2013;131(1):196.
14. Oberhelman RA, Javier de la Calabada F, Vasquez Garibay E et al. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole in treatment of acute diarrhea in a Mexican pediatric population. *J. Pediatrics* 1987; 110: 960-5

ADDENDUM: PROBIOTICA IN DE BEHANDELING VAN ACUTE GASTRO-ENTERITIS EN IN DE PREVENTIE VAN ANTIBIOTICA-GEÏNDUCEERDE DIARREE

1. Probiotica in de behandeling van acute gastro-enteritis

Van verscheidene probiotica werd het nut voor de behandeling van acute gastro-enteritis bij kinderen onderzocht. Voor slechts 4 probiotica beschikt men over voldoende evidentie om hun merites voorzichtig te kunnen beoordelen: *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en *Lactobacillus acidophilus* (1). Alleen *Saccharomyces boulardii* (Enterol®) en *Lactobacillus acidophilus* (Lacteol®) zijn in België als erkend geneesmiddel op de markt. De twee andere zijn niet of enkel als voedingssupplement te verkrijgen. We zullen ons hier dus beperken tot een bespreking van deze laatste twee.

Saccharomyces boulardii werd onderzocht in dosissen van 250-750 mg/dag (250 mg bevat minimum 1×10^9 gistcellen) gedurende 5-7 dagen. Bij kinderen met acute infectieuze gastro-enteritis kon een vermindering van de duur van de diarree (gemiddeld iets minder dan 24 uur), een vermindering van de stoelgangsfrequentie op dag 2 en 3, en een vermindering van het risico op diarree op dag 3 en 4 worden aangetoond (GRADE: moderate quality of evidence) (2).

Lactobacillus acidophilus werd onderzocht in dosissen van minimaal 5×10^{10} colony-forming units (CFU) over 2 dagen tot 9×10^{10} CFU over 4,5 dagen. Het effect bleek vergelijkbaar met dat van *S. boulardii* (GRADE: moderate quality of evidence) (3).

Ook de studies met het goed onderzochte *L. rhamnosus* GG tonen hetzelfde effect. Alle evidentie wijst dus in de richting van een significant doch eerder beperkt effect op de diarreesymptomen. Aangezien acute gastro-enteritis normaliter echter een 'self limiting disease' is moet men zich afvragen of dit effect ook klinisch relevant is. Er werd immers nooit een gunstig effect aangetoond op het voorkomen van dehydratie of hospitalisatie. Het voorschrijven van een probioticum mag ook nooit interfereren met de orale intake van vocht en calorieën. Tenslotte moet men ook steeds de kostprijs van de voorgeschreven probiotica verrekenen: tussen 10 en 20 euro voor een behandeling van 2-5 dagen.

S. boulardii of *L. acidophilus* kunnen dus overwogen worden als adjuverende behandeling van acute gastro-enteritis bij kinderen. De voor- en nadelen, inclusief de kostprijs moeten met de ouders worden besproken.

2. Probiotica in de preventie van antibiotica-geïnduceerde diarree

Alleen voor *Lactobacillus rhamnosus* GG en *Saccharomyces boulardii* werd een protectief effect voor antibiotica-geïnduceerde diarree (AGD) bij kinderen aangetoond. Aangezien alleen dit laatste in België als geneesmiddel geregistreerd is zal de bespreking enkel over *S. boulardii* gaan.

Het relatief risico van AGD bij kinderen die *S. boulardii* kregen was 0,4 [0,17-0,96] in een recente Cochrane review (4). *S. boulardii* in een dagdosis van $5-40 \times 10^9$ CFU is dus effectief in de preventie van AGD (GRADE: moderate quality of evidence). De behandelingsduur in de meeste studies kwam ongeveer overeen met de duur van de antibioticabehandeling. De doelgroepen van de gedane studies waren echter zeer divers en kregen antibiotica 'for any reason', zowel bij ambulanten als gehospitaliseerden. Hoewel er dus een globaal protectief effect is, is het onduidelijk bij welke kinderen probiotica het nuttigst zijn

De meeste antibioticabehandelingen in de ambulante pediatrische praktijk zijn kort en zelden geassocieerd met klinisch belangrijke diarree. Het systematisch voorschrijven van een probioticum bij elke antibioticumbehandeling wordt daarom niet aanbevolen. Het lijkt logisch om profylactische probiotica te voor te schrijven aan die kinderen bij wie het risico op AGD duidelijk groter is (Tabel 4).

Breedspectrumantibioticatherapie of combinatie van antibiotica
Voorgeschiedenis van AGD
Langdurige antibioticatherapie
Recente behandeling(en) met antibiotica
(Extra) risicofactoren voor *C. difficile* infectie (cfr. supra)

Tabel 4: risicofactoren voor het ontwikkelen van antibiotica-geïnduceerde diarree (AGD)

Bovendien moet men rekening houden met de (zeldzame) mogelijkheid van fungemie bij bepaalde groepen van zoals prematuren, ernstig verzwakte of immuungecompromitteerde kinderen met onderliggende risicofactoren zoals gebruik van een centraal veneuze katheter en aandoeningen geassocieerd met microbiële translocatie, waarvoor *S. boulardii* tegenaangewezen is (5).

REFERENTIES PROBIOTICA

1. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe : Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132-152
2. Feizizadeh S, Salehi-Abargouei A, Akbari V. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute diarrhea. *Pediatrics* 2014; 134:e176-91
3. Szajewska H, Ruszczynski M, Kolacek S. Meta-analysis shows limited evidence for using *Lactobacillus acidophilus* LB to treat acute gastro-enteritis in children. *Acta paediatrica* 2014; 103: 249-55
4. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015; 12: Cd004827
5. Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *American Journal of Clinical Nutrition* 2010;91(3):687-703.

Infections cutanées et conjonctivite



Huidinfecties en conjunctivitis

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Pierre Smeesters, HUDERF Bruxelles, ULB

**Réponses aux questions pour le jury
(items 10-13)**

Professeur Pierre Smeesters
Chef de service
Service de Pédiatrie
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
ULB
Directeur
Laboratoire de Bactériologie Moléculaire
ULB

Docteur Sophie Blumental
Chef de Clinique adjoint
Unité d'infectiologie
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
ULB

10. Impétigo chez un enfant (0 - 15 ans, hors période néonatale)

- A. dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

AVIS :

En cas de lésions limitées chez un hôte normalement immunocompétent : traitement local suffisant ¹.

En cas de lésions étendues ou d'échec du traitement local ou de récidives multiples ou de signes d'atteinte systémique associées (fièvre, adénopathies, lymphangite débutante, abcédation etc...) ou d'immunodépression sous-jacente : un traitement systémique doit être envisagé. Le traitement per os sera privilégié sauf en cas d'état général du patient ou de signe systémique inquiétant.

- B. quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?
C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Traitement local: acide fusidique et mupirocine tous 2 équivalents

1^{er} choix : acide fusidique crème ou onguent 2% q8h pendant 7j

Alternative ou premier choix si patient porteur connu MRSA: mupirocine onguent 2% q8h pendant 7j

Traitement systémique :

1er choix: flucloxacilline : 50- 100 mg/kg/j div q6-8h po pendant 7j

Alternatives: cefadroxil 50 mg/kg/j div q8h po pendant 7j

Si allergies à la pénicilline IgE médiée:

- clindamycine 30-40 mg/kg div q6-8h po pendant 7j
- TMP-SMX [(8 to 12 mg TMP + 40 to 60 mg SMX)]/kg/j div q12h po pendant 7j.

Si patient porteur MRSA connu (choix selon antibiogramme)

- clindamycine 30-40 mg/kg div q6-8h po pendant 7j
- TMP-SMX [(8 to 12 mg TMP + 40 to 60 mg SMX)]/kg/j div q12h po pendant 7j

- D. L'approche doit-elle être différente en fonction

- de l'âge ?

Non, l'approche serait similaire quel que soit l'âge de l'enfant en dehors de la période néonatale ; la présence d'un impétigo en maternité ou en centre de réanimation néonatal est un autre cas de figure qui ne relève pas de ce chapitre.

- de la fréquence des récidives ?

La présence de récidives multiples doit faire envisager un échec au traitement local et un éventuel recours au traitement systémique. Un portage MRSA et un dépistage familial peuvent également être envisagés dans ce contexte. Il faut également s'assurer de la compliance parentale et de l'absence d'autre lésion entretenant la surinfection (ex pied d'athlète etc...).

- du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

En cas d'épidémie dans un crèche, d'échec d'un traitement récent ou de récidives multiples : un portage éventuel de MRSA ou de MSSA fusi R doit être recherché chez le patient et sa famille. Dans ce cas, le traitement sera adapté selon l'antibiogramme (mupirocine en local, clindamycine si sensible etc...) ²

E. Dans quels cas faut-il référer ?

En cas d'échec du traitement local avec extension des lésions sous traitement, de récurrences fréquentes et/ou de gravité croissante ou de patient présentant une pathologie sous-jacente sévère ou méconnue il est recommandé de référer ou du moins de prendre contact avec un médecin spécialiste.

F. Une prévention de récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

En cas de portage connu par MRSA, une décontamination familiale peut être envisagée vu la faible prévalence de MRSA communautaire en Belgique dans la population pédiatrique générale. Cette attitude est plus discutable et à voir au cas par cas pour les patients porteurs de pathologies chroniques lourdes et/ou institutionnalisés.

11. Cellulite/érysipèle chez un enfant (0 - 15 ans, hors période néonatale)

A. dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

AVIS :

Un traitement par antibiotique est toujours indiqué.

En cas de cellulite simple, le traitement antibiotique peut être démarré par voie orale.

En cas de lésions très étendues ; d'érysipèle ou de lymphangite associés; de signes systémique inquiétants (fièvre élevée, altération de l'état général, vomissements etc...) ; d'échec du traitement per os initial ou d'immunodépression sous-jacente : un traitement systémique par voie intraveineuse doit être envisagé.

La durée totale du traitement varie entre 10 et 14 jours. Si un traitement systémique par voie intraveineuse s'avère nécessaire, celui-ci pourra être remplacé par un traitement per os après un intervalle de temps dépendant de l'évolution clinique (régression significative des symptômes généraux/locaux)³.

B. quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Traitement per os :

1er choix: flucloxacilline: 100 mg/kg/j div q6-8h po (max 4 gr/j) pendant 10j

Alternatives:

Cefadroxil : 50-150 mg/kg/j div q6-8h po (max 4 gr/j) pendant 10j

Amoxicilline-clavulanate: (50-75 mg/kg amoxicilline+12.5-18.75 mg clavulanate/kg)/j div q8h po (max 4gr amoxicilline+1gr clavulanate/j) pendant 10j

Si allergies à la pénicilline IgE médiée:

- clindamycine 30-40 mg/kg div q6h po (max 1,8 gr) pendant 10j
- TMP-SMX [(8 to 12 mg TMP + 40 to 60 mg SMX)]/kg/j div q12h po pendant 10j.

Si patient porteur MRSA connu (choix selon antibiogramme)

- clindamycine 30-40 mg/kg div q6h po (max 1,8 gr) pendant 14j
- TMP-SMX [(8 to 12 mg TMP + 40 to 60 mg SMX)]/kg/j div q12h po pendant 14j

Traitement IV :

1er choix: flucloxacilline ou oxacilline : 200 mg/kg/j div q6h IV (max 12gr/j) pendant 10-14j

Alternatives: amoxicilline-clavulanate (150 mg/kg amoxicilline+ 15mg/kg clavulanate)/j div q6-8h IV (max 6gr amoxicilline+600mg clavulanate/j) pendant 10-14j

Si allergies à la pénicilline IgE médiée:

- vancomycine: dose de charge de 20 mg/kg (infuser sur 30 à 60 min) puis 40-60 mg/kg/j div q6h et à titrer pour atteindre une concentration sanguine en vallée de 10 à 15 µg/ml
- clindamycine 30-40 mg/kg div q8h po ou 20-30 mg/kg div q6h IV et hospitalisation pendant 10-14j

Si patient porteur MRSA connu (choix selon antibiogramme)

- vancomycine: dose de charge de 20 mg/kg (infuser sur 30 à 60 min) puis 40-60 mg/kg/j div q6h et à titrer pour atteindre une concentration sanguine en vallée de 15 à 20 µg/ml pendant 14j
- clindamycine 30-40 mg/kg div q8h po ou 20-30 mg/kg div q6h IV et hospitalisation pendant 14j minimum

D. L'approche doit-elle être différente en fonction

- de l'âge ?

Oui, l'apparition d'une cellulite ou d'un érysipèle chez un nouveau-né ou un nourrisson de moins de 3 mois impliquera directement de référer le patient en milieu hospitalier avec traitement IV et/ou surveillance accrue vu le risque de complications infectieuses plus étendues dans cette tranche d'âge et la présence de germes causaux à transmission materno-fœtale.

- de la fréquence des récurrences ?

La présence d'une récurrence étendue et/ou d'extension rapide sous traitement ou de récurrences multiples doit faire envisager : un échec au traitement initial, la présence d'un germe résistant, une maladie sous-jacente non connue jusqu'alors ou un site profond entretenant l'infection. Une hospitalisation sera dès lors recommandée et un éventuel recours au traitement systémique IV à envisager après bilan microbiologique si possible. La recherche d'un éventuel abcès à drainer doit également avoir lieu. Un portage MRSA et un dépistage familial peuvent également être envisagés dans ce contexte, avec recherche de toxine (PVL) si abcès/furoncles. Il faut également s'assurer de la compliance parentale.

E. Dans quels cas faut-il référer ?

Il est fortement conseillé de référer pour avis spécialisé et/ou hospitalisation en cas de :

- échec du traitement initial avec extension des lésions sous traitement ou de récurrences fréquentes et/ou de gravité croissante.
- patient présentant une pathologie sous-jacente sévère (immunodépression congénitale ou iatrogène, diabète mal équilibré, matériel prothétique en place etc..).
- infection à MRSA
- suspicion de fasciite nécrosante (aspect toxique, lésions d'évolution fulgurante, atteinte multiorganique..) ou de toxic shock syndrome.
- Skin Scaled Staphylococcal Syndrome (4S)
- Cellulite affectant la région périnéale
- Infection des tissus mous entourant un plaie chirurgicale récente ou un matériel étranger mis en place
- Infection des tissus mous survenant chez un enfant de moins de 3mois
- Furunculose étendue (drainage des lésions, bilan microbiologique et recherche d'infection à S. aureus producteur de PVL à rechercher)

F. Une prévention de récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

En cas de portage connu par MRSA, une décontamination familiale peut être envisagée vu la faible prévalence de MRSA communautaire en Belgique dans la population pédiatrique générale. Cette attitude est plus discutable et à voir au cas par cas pour les patients porteurs de pathologies chroniques lourdes et/ou institutionnalisés.

Un bilan immunitaire doit également être envisagé chez certains patients présentant une infection de tissus mous récidivante ou d'évolution inhabituelle.

En cas d'infection des tissus mous à Streptococcus beta-hémolytique du groupe A (GAS), il est conseillé d'informer les membres de la famille vivant sous le même toit de leur risque potentiellement accru d'infection par ce même pathogène, et ce principalement dans la semaine suivant le début des symptômes du patient déjà atteint. Une vigilance accrue quant à l'apparition de fièvre et/ de signes d'infection cutanée leur est dès lors recommandée, de même qu'un traitement de décontamination par antibiotique per os à spectre étroit de courte durée (Cefadroxil 50mg/kg div q12h po pendant 10j ; si allergie IgE médiée : Azithromycin 10mg/kg q24h pendant 3 jours ou Clindamycine 15mg/kg div q12h po pendant 10j) au vu risques encourus, et ce bien que le bénéfice de cette attitude reste encore à démontrer de façon formelle dans la littérature ^{4,5}.

12. En cas d'infection cutanée à MRSA

CF réponse questions 11 et 12.

13. En cas de conjonctivite

- A. dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

L'utilisation d'antibiotiques locaux est indiquée en cas de conjonctivite bactérienne modérée à sévère. En cas de conjonctivite bactérienne légère, une résolution spontanée peut toutefois être raisonnablement attendue chez un hôte normalement immunocompétent, ce pourquoi le recours à un traitement antibiotique local n'est pas obligatoire et sa nécessité à évaluer au cas par cas^{6,7}.

L'utilisation d'antibiotiques locaux de même que l'utilisation systématique de corticoïdes est à proscrire en cas de conjonctivite d'origine virale (adénovirus, herpes simplex...).

En cas de conjonctivite due à un pathogène sexuellement transmissible (gonocoque ou chlamydia trachomatis), un traitement systémique sera alors recommandé. Il faut y penser particulièrement en cas de conjonctivite hyperaiguë survenant chez un adolescent ou un nouveau-né dans les 10 premiers jours de vie⁸.

- B. quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?
C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Traitement local:

- Onguent oculaire de Chlortetracycline
4 à 6 applications/jour jusqu'à 48 h après la guérison des symptômes cliniques
- Tobramycine gouttes ou onguent
4 à 6 applications/jour jusqu'à 48 h après la guérison des symptômes cliniques
- Onguent oculaire d'acide fusidique
4 à 6 applications/jour jusqu'à 48 h après la guérison des symptômes cliniques

Traitement systémique

- Conjonctivite à *N. gonorrhoeae* chez un adolescent: ceftriaxone IV/IM (une dose unique ou 7j de traitement si infection disséminée). Un traitement local par antibiotique n'est pas indispensable en cas de traitement systémique (irrigation avec solution saline).
- Conjonctivite à *C. trachomatis* : azithromycine (dose unique de 20mg/kg po chez adolescent) ou erythromycine (50mg/kg div q6h à donner pendant 14j chez le nourrisson<1mois, traitement local non recommandé). La doxycycline peut également être une alternative chez les enfants de plus de 9 ans et les adolescents.

- Conjonctivite bactérienne suspectée chez un nouveau-né : ceftriaxone IV (dose selon poids de naissance et âge gestationnel) + traitement du Chlamydia trachomatis cf supra⁹.

D. L'approche doit-elle être différente en fonction

- de l'âge ?

chez les adolescents, il y a un risque de conjonctivite due à un pathogène sexuellement transmissible (gonocoque ou chlamydia trachomatis). Dans ce cas, un traitement systémique sera recommandé.
en cas de conjonctivite néonatale : un frottis à la recherche de ces mêmes germes sera également réalisé en plus de la recherche microbiologique classique visant à rechercher d'autres bactéries pyogènes. Un traitement systémique est recommandé si l'étiologie bactérienne se confirme. Le portage des germes responsables de MST sera également recherché afin de les traiter chez la mère et son/ses partenaires.

E. Dans quels cas faut-il référer ?

- Toute infection oculaire survenant chez un nouveau-né ou un hôte immuno-compromis ou souffrant d'une autre pathologie oculaire connue doit être référée en milieu spécialisé.
- Toute évolution insatisfaisante après 48h de traitement local, augmentation de la douleur sous traitement, perte visuelle, accentuation de l'écoulement, suspicion d'atteinte cornéenne ou observation d'une lésion cicatricielle conjonctivale impliquera de référer chez un ophtalmologue en vue d'écarter d'autres étiologies ou l'extension de l'infection dans les parties plus profondes de l'œil.
- Par ailleurs, il est conseillé de référer également en cas d'épisodes récidivants ou d'antécédents d'autres infections oculaires et en particulier aux virus Herpes ou adénovirus.

Références:

¹ Cochrane Database Syst Rev 2012;1:CD003261.

² IDSA Guidelines; Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis. 2011; 1-38.

³ Gunderson CG1, Martinello RA. J Infect. 2012 Feb;64(2):148-55. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas.

⁴ Public Health management of invasive group A streptococcal infection, Centre for Disease control, Northern territory of Australia, November 2015.

⁵ Carr J et al. Are household contacts of patients with invasive group A streptococcal disease at higher risk of secondary infection? Archives of disease in childhood. 2016;101:198–201.

⁶ American Academy of Ophthalmology, preferred practice pattern conjunctivitis ; 2013.

⁷ Guide Belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire (BAPCOC); édition 2012.

⁸ Redbook edition 2010.

⁹ Bignell C, Unemo M; European STI Guidelines Editorial Board. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS. 2013 Feb;24(2):85-92.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

[Impression](#) : INAMI

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

[Drukwerk](#): RIZIV