Adaptatie Duodecim Richtlijn 'Whooping cough'

Op de Beeck Hanne, KULeuven

Promotor: Prof. M. Vermandere, KULeuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Academiejaar: [2017 – 2019]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Context: Dit masterproject beschrijft het adaptatieproces van de Duodecim-richtlijn 'Whooping Cough'. Deze Finse richtlijn werd weerhouden door Ebpracticenet voor adaptatie aan de Belgische zorgcontext.

Onderzoeksvragen: Er zijn 5 klinisch vragen die behandeld worden, waarvan 2 in deze thesis: '*Bij patiënten met een klinisch beeld van kinkhoest, hoe accuraat is een onderzoek of test in het aantonen van de diagnose van kinkhoest?'* en *'Welke zijn de indicaties voor verwijzing bij de diagnose van kinkhoest?'*. De andere vragen zijn: *'Wat is de medicamenteuze behandeling van kinkhoest?'*, *'Wat zijn de indicaties voor post-exposure profylactische antibiotische behandeling voor contactpersonen van patiënten met diagnose kinkhoest?'* en *'Wat zijn de indicaties voor post-exposure profylactische vaccinatie voor contactpersonen van patiënten met diagnose kinkhoest?'.* Deze vragen worden in de thesis van Steffie Van der Mieren behandeld, medestudent die meewerkt aan het adaptatieproject.

Methode: Het adaptatieproces is verlopen volgens een uitgestippelde procedure die beschreven staat in het 'Handboek voor haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op www.ebpnet.be'. Dit beschrijft een stappenplan waarbij men op een kritische manier zoekt naar bewijsmateriaal om zo de onderliggende richtlijn indien nodig aan te passen. De literatuur wordt gezocht volgens het watervalprincipe in verscheidene databases. Nadien wordt deze literatuur onderworpen aan een screening aan de hand van de AGREE II. Enkel de literatuur die goed scoort, wordt meegenomen in het adaptatieproces. Ook zoekt men naar Belgische EBM-informatie. Na een eerste adaptatie worden de nieuwe aanbevelingen en gevonden literatuur gescreend door de leescommissie van Ebpracticenet. Na de goedkeuring volgt er nog een implementatiefase en het formuleren van een praktijkconsensus.

Resultaten: Er zijn twee richtlijnen gebruikt in het verdere verloop van het adaptatieproces: de Britse richtlijn 'Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England' en de Nederlandse NHG-standaard 'Acuut Hoesten'.

Conclusies: De diagnostiek van kinkhoest is afhankelijk van de leeftijd en de symptoomduur. Bij kinderen jonger dan 1 jaar start men met cultuur en PCR indien de hoest minder dan 21 dagen duurt. Bij kinderen ouder dan 1 jaar en volwassenen start men eveneens met cultuur en PCR binnen de 21 dagen hoesten. Indien ze langer dan 3-4 weken hoesten, kan men serologische testen doen met de gedachte dat negatieve serologie kinkhoest niet uitsluit. Verwijzing is aangeraden bij kinderen jonger dan 6 maanden en voornamelijk ongevaccineerde kinderen. Buiten deze geselecteerde groep wordt er tevens opgesomd welke alarmtekens een verwijzing toch genoodzaakt maken.

Inhoudstafel

Abstract 3

Inhoudstafel 4

Inleiding 6

Methodologie 8

Fase 1: Screeningsfase 8

Stap 1: Het definiëren van klinische vragen 8

Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen 9

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen 10

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen 10

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 11

Stap 6: Nazicht door leescommissie 11

Fase 2: Adaptatiefase 11

Stap 7: Eerste versie opmaken 11

Fase 3: Implementatiefase 12

Stap 8: Peer Review 12

Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus 13

Resultaten 14

Fase 1: Screeningsfase 14

Stap 1: Het definiëren van klinische vragen 14

Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen 14

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen 15

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen 16

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 22

Stap 6: Nazicht door leescommissie 22

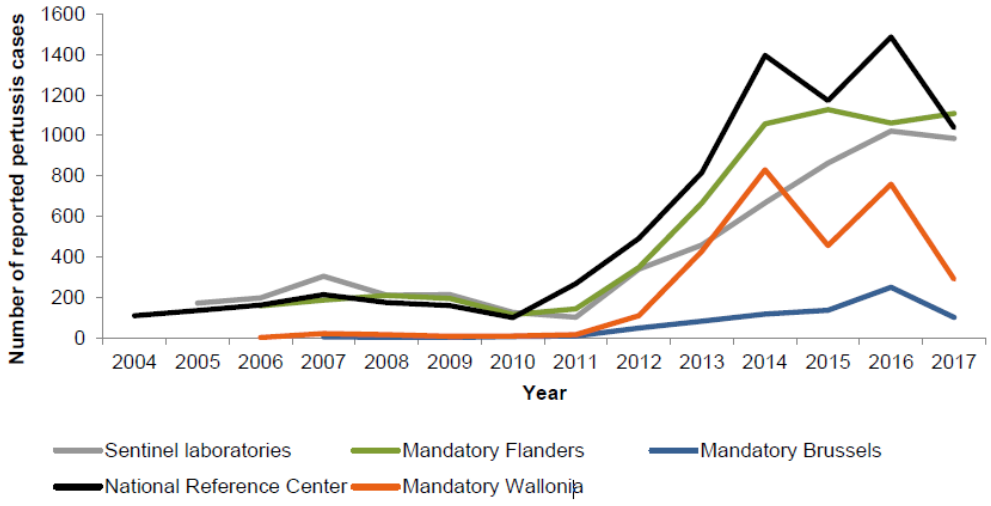
Fase 2: Adaptatiefase 22

Stap 7: Eerste versie opmaken 22
Fase 3: Implementatiefase 24
Stap 8: Peer Review 24
Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus 26
Discussie 28
Conclusie 31
Verwijzingen 32
Bijlagen 34
Bijlage 1: Goedkeuring door de Ethische Commissie 34
Bijlage 2: Oorspronkelijke Duodecim richtlijn 'Whooping Cough' 35
Bijlage 3: Informatiebrief 37
Bijlage 4: PIPOH-elementen 39
Bijlage 5: Zoekresultaten fase 1 – stap 2 40
Bijlage 6: AGREE II 41
Bijlage 7: Feedbackformulier leescommissie 45
Bijlage 8: Aanvraagformulier Bordetella Pertussis 48

Inleiding

Kinkhoest is een besmettelijke aandoening van de luchtwegen, veroorzaakt door de bacterie Bordetella Pertussis. Het klinisch beeld is gekenmerkt door verschillende stadia. De ziekte begint met een neusverkoudheid, prikkelhoest en algemeen ziektegevoel, het catarraal stadium. Dit duurt een tweetal weken en gaat over in het paroxysmale stadium, gekenmerkt door de typische hoestbuien gevolgd door een gierende inademing. Deze hoestbuien komen meermaals per dag voor en kunnen soms eindigen in braken of cyanose. Dit paroxysmale stadium duurt een tweetal weken en nadien de hoest overgaat in een losse hoest die nog maanden kan aanslepen, het reconvalescentie stadium. Bij pasgeborenen en zuigelingen verloopt de ziekte atypisch, vaak zonder hoesten en kan deze zich uiten met apneus en/of cyanose. (1)
In België worden de zuigelingen gevaccineerd voor kinkhoest, dat in een gecombineerd hexavalent vaccin zit. Ze krijgen hun vaccinaties op de leeftijd van 8 – 12 – 16 weken en 15 maanden. Het vaccin beschermt voor een periode van 5 tot 10 jaar na de laatste dosis en daarom wordt er regelmatig een herhalingsvaccinatie aangeraden door de Hoge Gezondheidsraad: op leeftijd van 5-7 jaar en op 13 jaar. (2) Bij gevaccineerde patiënten verloopt kinkhoest milder.

In Vlaanderen kent men sinds 2011 een stijging in het aantal kinkhoestgevallen, zoals weergegeven in figuur 1. Sinds 2015 ziet men opnieuw een lichte daling, hoewel in Vlaanderen de incidentie schommelt. (3)



Figuur 1: Aantal gevallen van kinkhoest volgens gegevensbron, België, 2004-2017. (Bronnen: peillaboratoria (Sciensano), verplichte melding, nationaal referentiecentrum voor Bordetella pertussis) (3)

De meest getroffen groepen zijn zuigelingen, voornamelijk jonger dan 5 maanden, kinderen tussen de 10 - 14 jaar en volwassenen ouder dan 40 jaar. Aangezien zuigelingen jonger dan een half jaar het hoogste complicatierisico hebben, heeft de Hoge Gezondheidsraad in 2013 beslist

om kuddevaccinatie te voorzien en dus herhalingsvaccinaties aan te raden aan zwangere vrouwen. Sinds juli 2014 is deze gratis aangeboden alle zwangere vrouwen tussen 24 en 32 weken zwanger, en ook de partners en grootouders krijgen deze kans aangeboden. (3)

Dit masterproject is een deel van een groter project om een richtlijn aan de Belgische zorgcontext aan te passen. Ebpracticenet is een elektronisch platform met informatie voor huisartsen in België, waar verschillende richtlijnen onder andere de Duodecim-richtlijnen terug te vinden zijn. Deze Duodecim-richtlijnen zijn in Finland opgemaakt en vele ervan zijn goedgekeurd voor gebruik in de Belgische zorgcontext. De richtlijnen die niet goedgekeurd werden, dienen een adaptatieproces te doorlopen.

In deze thesis wordt de Finse richtlijn 'Whooping Cough' herbekeken en zo nodig geadapteerd. Het adaptatieproces is een gestructureerd stappenplan en wordt duidelijk beschreven in het 'Handboek voor haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op www.ebpnet.be'. (4) Samen met een medestudent, Steffie Van der Mieren hebben wij aan de hand van klinische vragen een deel van de richtlijn aan het adaptatieproject onderworpen.

Methodologie

De adaptatie van de Duodecim Richtlijn ' Whooping cough' gebeurt aan de hand van een uitgewerkte procedure die men terugvindt in het 'Handboek voor haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op www.ebpnet.be'. Dit handboek wordt als leidraad voor de adaptatie gebruikt en de verschillende stappen van het adaptatieproces worden strikt gevolgd. Fase 1 is de screeningsfase die uitgevoerd is van september 2017 tot april 2018. Fase 2, de adaptatiefase is uitgevoerd van april 2018 tot juli 2018 en fase 3, de implementatiefase gebeurde van september 2018 tot april 2019.

Dit masterproject is uitgevoerd met goedkeuring van de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KULeuven. De goedkeuring vindt u in bijlage 1.

Fase 1: Screeningsfase

De Duodecim-richtlijn 'Whooping Cough' is weerhouden door EBM*Practice*Net op basis van inhoudelijke of contextuele afwijkingen ten opzichte van gelijkaardige richtlijnen. De richtlijn vindt u in bijlage 2. De screeningsfase is opgedeeld in 5 stappen en heeft ongeveer 6 maanden in beslag genomen. Er wordt geprobeerd praktische en wetenschappelijke aanbevelingen op te stellen voor een goede praktijkvoering en in de Belgische zorgcontext toegepast kunnen worden. Eerst definieert men de scope van de aanbevelingen en bepaalt men PIPOH-elementen. Vervolgens doet men een systematische zoektocht naar relevante richtlijnen die gescreend en gewaardeerd worden om zo vervolgens de aanbeveling zo nodig te adapteren.

Stap 1: Het definiëren van klinische vragen

In deze stap worden er klinische vragen geformuleerd om nadien de aanbeveling hiervoor te adapteren. De klinische vragen zijn gebaseerd op de categorieën, die vaak nog onderverdeeld zijn in subthema's van de Duodecim richtlijn. Om deze klinische vragen voldoende accuraat op te stellen, wordt er gebruikt gemaakt van PIPOH-elementen:

P : patient population / disease characteristics
I : interventions of interest
P: professionals targeted by the guideline
O: outcomes and endpoints to be taken into consideration
H: healthcare setting and context

Deze PIPOH-elementen vormen een goede basis om de klinische vraag op een correcte manier te formuleren en nadien een goede gerichte zoekstrategie te hanteren voor relevante richtlijnen.

De klinische vragen die in dit masterproject behandeld worden, zijn:

1) Bij patiënten met een klinisch beeld van kinkhoest, hoe accuraat is een onderzoek of test in het aantonen van de diagnose van kinkhoest?
2) Welke zijn de indicaties voor verwijzing bij de diagnose van kinkhoest?
3) Wat is de medicamenteuze behandeling van kinkhoest?
4) Wat zijn de indicaties voor post-exposure profylactische antibiotische behandeling voor contactpersonen van patiënten met diagnose kinkhoest?
5) Wat zijn de indicaties voor post-exposure profylactische vaccinatie voor contactpersonen van patiënten met diagnose kinkhoest?

De eerste en tweede vraag zal ik in dit masterproject bespreken, de andere drie vragen zijn voor mijn medestudent Steffie Van der Mieren en zijn in haar masterproject verder uitgewerkt.

Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen

In deze stap wordt er gericht gezocht naar relevante richtlijnen aan de hand van Mesh-termen in verschillende databases.

De Mesh-termen die gebruikt werden zijn: kinkhoest/pertussis/whooping cough, medicatie/medication, antibiotica/antibiotics/antibiotical treatment, vaccinatie/vaccination, diagnose/diagnosis, profylaxis/prophylaxy, doorverwijzing/referral, risicofactoren/risk factors.

De inclusiecriteria die gehanteerd werden: taal (Nederlands of Engels), publicatiedatum niet ouder dan 10 jaar, eindgebruiker is de huisarts en er werd gezocht naar guidelines.

Als exclusiecriteria werden gebruikt: andere taal dan Engels of Nederlands, een publicatiedatum ouder dan 15 jaar, de setting in het ziekenhuis of tweede lijn.

De zoektocht is gestart op de database van Guidelines International Network (GIN). Verder werd er gezocht in andere databases zoals onder andere National Guideline Clearinghouse (NGC), de NHS guideline finder, Trip Database, Nederlandse Huisartsen Gemeenschap (NHG), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

Om Belgische informatie te vinden, is er gezocht naar EBM-publicaties omtrent kinkhoest op Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), Hoge Gezondheidsraad (HGR), Minerva, Farmaka, Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), Belgisch Centrum Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), Federale Overheidsdienst Gezondheidszorg, Agentschap Zorg en Gezondheid.

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen

Een eerste korte screening van de richtlijnen gebeurt in stap 3. Op basis van de inclusie-en exclusiecriteria (zie hoger) worden al een aantal richtlijnen uitgesloten. Tevens wordt er gekeken naar de oorsprong van de richtlijn: richtlijnen van een organisatie met gekende goede kwaliteit worden sneller meegenomen naar de volgende stap. Ook wordt in de richtlijn gekeken of ze een antwoord biedt op de eerder genoemde klinische vragen. Op basis van deze korte screening wordt er geprobeerd een 5 tot 7-tal richtlijnen over te houden, die in stap 4 grondig gewaardeerd worden.

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen

In stap 4 worden de geselecteerde richtlijnen grondig nagekeken en beoordeeld op kwaliteit aan de hand van verschillende stappen.

Stap 4.1: AGREE II

De geselecteerde richtlijnen worden gewaardeerd aan de hand van het AGREE II-instrument. Dit is een hulpmiddel om richtlijnen te beoordelen op hun kwaliteit, op de manier van het ontwikkelen van de richtlijn en het opnemen van noodzakelijke informatie in de richtlijn. Het AGREE-II instrument bestaat uit 23 items verdeeld over 6 domeinen. Er wordt gekeken naar de methoden van ontwikkelen van de richtlijn, geoordeeld over de inhoud van de aanbevelingen en eveneens rekening gehouden met de factoren die samenhangen met de acceptatie en invoering van de richtlijnen. (5)

Individueel hebben Steffie, de medestudent met wie ik dit adaptatieproject doe, en ik het AGREE II-instrument ingevuld om nadien gezamenlijk te oordelen of de richtlijn meegenomen wordt of niet.

Stap 4.2: Inventarisering

Tijdens de inventarisering worden de aanbevelingen per weerhouden richtlijn opgelijst in een matrix. Per klinische vraag worden de verschillende aanbevelingen gebundeld, samen met het onderliggend bewijs voor deze aanbeveling en de graad van de aanbeveling. De graad van de aanbeveling geeft de bewijskracht weer en er zijn verschillende methodes; idealiter gebruikt men de GRADE-classificatie.

Stap 4.3: Waardering op samenhang

In deze stap wordt gekeken naar de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag. De samenhang tussen de geselecteerde evidence en de manier waarop deze wordt samengevat wordt bekeken. Het vinden/hebben van evidence tabellen of 'summary of findings'-tabellen is

handig omdat de evidence voor een bepaalde aanbeveling wordt samengevoegd met de studie en de uitkomsten van de studie. Ook de samenhang tussen de interpretatie van de evidence en de geformuleerde aanbeveling wordt geëvalueerd.

Stap 4.4: Waardering op courantheid

Tijdens de waardering op courantheid wordt er gekeken of de richtlijn nog de meest recente informatie omtrent het onderwerp kinkhoest bevat. Updaterapporten zijn een belangrijk hulpmiddel. Indien deze niet gevonden worden, wordt er via het watervalprincipe gezocht naar recentere literatuur. Eerst zoekt men in de database van Cochrane naar systematic reviews. Indien deze database geen resultaten oplevert, zoekt men via MEDLINE verder. Bij het vinden van nieuwe informatie, wordt dit gedocumenteerd en nadien in de adaptatie van de richtlijn meegenomen.

Stap 4.5: Waardering op toepasbaarheid

In deze stap wordt er geëvalueerd of de richtlijn in de Belgische gezondheidszorg toegepast kan worden. Zijn er grote verschillen in terugbetaling, ondersteuning of organisatie van de praktijk tussen de richtlijn en de Belgische zorgcontext. Ook wordt er rekening gehouden met de patiëntengroepen, de voorkeuren en verwachtingen van patiënten.

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Stap 5 begint met de analyse van aanbevelingen en hun onderbouwing voor elke klinische vraag. De verschillen in aanbevelingen worden onderzocht en ook de onderliggende overwegingen. Men maakt een inventaris op en dit vormt de basis om te beslissen of een aanbeveling wordt geadopteerd (overnemen zonder aanpassingen) of geadapteerd (overnemen met aanpassingen) of geen van beiden.

Stap 6: Nazicht door leescommissie

Tijdens deze stap worden alle gegevens in de matrix verzameld werden, voorgelegd aan de leescomisie van EBM*Practice*Net.

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7: Eerste versie opmaken

In deze fase wordt een eerste, al dan niet geadapteerde, versie opgemaakt van de Duodecim-aanbevelingen. Indien de Duodecim-aanbevelingen overeen komen met de weerhouden aanbevelingen uit de matrix, dan worden ze niet aangepast. Indien de Duodecim-aanbevelingen

afwijken van de aanbevelingen in de matrix, dan wordt de aanbeveling herschreven. Bij het herschrijven van de aanbevelingen is het belangrijk te onthouden dat een goede aanbeveling kort, duidelijk en helder is.

De herschreven aanbeveling krijgt een GRADE toegekend: dit is een maat om de onderliggende kwaliteit van evidence weer te geven en ook om de sterkte van de aanbeveling aan te duiden. Het toekennen van een GRADE werd ons tijdens de begeleidingsmomenten door Nicolas Delvaux verder uitgelegd. Wat nu volgt is een korte beschrijving van de GRADE-classificatie, die bestaat uit een cijfer (1,2) en een letter (A, B, C).

Het cijfer staat voor de graad van aanbeveling: sterk of zwak. Het cijfer 1 staat voor een sterke aanbeveling en heeft de betekenis dat artsen erg zeker zijn van de voordelen/nadelen van de aanbeveling. Het cijfer 2 staat voor een zwakke of conditionele aanbeveling waarbij artsen onzeker zijn over de voordelen/nadelen van de aanbeveling of waarbij de voordelen en nadelen in balans zijn met elkaar.
De graad van aanbeveling komt ook terug in de formulering van een aanbeveling. Bij een sterke aanbeveling wordt de aanbeveling geformuleerd met 'wij bevelen aan of raden af'. Bij een zwakke aanbeveling wordt er eerder gekozen voor 'wij suggereren iets te doen of wij suggereren iets niet te doen'.

Het tweede deel van de GRADE-classificatie is een letter die een maat is voor de kwaliteit van het onderliggende bewijs. De letter A staat voor een hoge kwaliteit van bewijs en wil zeggen dat verder onderzoek naar deze aanbeveling ons vertrouwen in deze aanbeveling waarschijnlijk niet zal veranderen. Het onderliggende bewijs komt vaak uit RCT's zonder beperkingen of observationele studies met sterk overtuigend bewijs.
De letter B staat voor een matig niveau van bewijskracht waarin verder onderzoek een belangrijke invloed zal hebben naar vertrouwen van deze aanbeveling. Het onderliggende bewijs komt dan uit RCT's met beperkingen of sterk bewijs bij observationele studies.
Het laagste niveau van bewijskracht wordt aangeduid met de letter C en houdt in dat verder onderzoek zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed zal hebben op het vertrouwen van deze aanbeveling. De onderliggende studies zijn vaak observationele studies of case studies. (4)

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8: Peer Review

Het peer review in dit Duodecim-project bestaat uit het voorleggen van de geadapteerde aanbevelingen aan enerzijds de 1e lijn-artsen, namelijk huisartsen-in-opleiding (haio's) en stagecoördinatoren uit twee seminariegroepen en anderzijds wordt dit ook getoetst in 2e lijn,

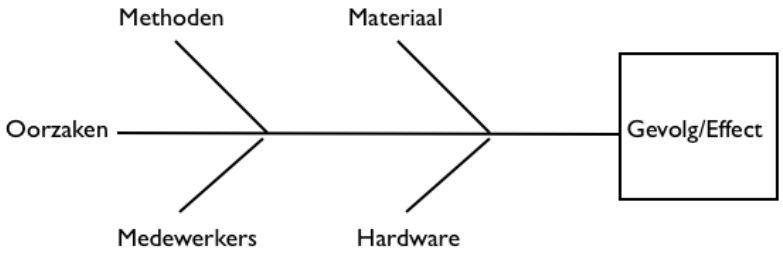
voornamelijk bij pediaters, klinisch biologen en pneumologen. Wij hebben deze artsen gecontacteerd via email en onze informatiebrief (zie bijlage 3). De huisartsen-in-opleiding werden persoonlijk gecontacteerd en informatie gegeven.

Het interview bestaat uit een aantal algemene vragen en vervolgens het overlopen van de verschillende aanbevelingen met vooral de nadruk op de bevorderende of limiterende factoren bij deze aanbeveling. Ook is er ruimte voorzien voor andere opmerkingen bij de aanbevelingen. De interviews duurden ongeveer 45-60 minuten en zijn via geluidsopnames geregistreerd en te beluisteren. De meeste interviews zijn met twee artsen van eenzelfde discipline tegelijk uitgevoerd.

In de seminariegroepen zijn de interviews gelijkaardig verlopen, maar was het aantal deelnemers per interview groter.

Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus

In deze stap wordt de richtlijn getoetst in de praktijk. Aan de hand van 3 casussen wordt er besproken hoe de praktijkopleider ermee zou omgaan en nadien vergeleken met de richtlijn in kwestie. Belangrijk is dat er naast een oplossing zoeken, ook gekeken wordt naar het onderliggende probleem/oorzaak. Om niet meteen een oplossing te zoeken en ook duidelijk een oorzaak te analyseren, wordt het probleem aan de hand van het visgraatmodel bekeken.



Resultaten

Fase 1: Screeningsfase

Stap 1: Het definiëren van klinische vragen

In deze stap worden een aantal klinische vragen opgesteld aan de hand van PIPOH-elementen. Deze klinische vragen zijn tijdens het begeleidingsmoment door Nicolas Delvaux bekeken en beoordeeld. De PIPOH-elementen worden verder uitgewerkt aan de hand van inclusie- en exclusiecriteria. In totaal zijn er vijf vragen opgesteld waarvoor de eerste twee vragen door mij behandeld worden in deze thesis en deze staan in een tabel weergegeven in bijlage 4.

Klinische vraag 1: Bij patiënten met een klinisch beeld van kinkhoest, hoe accuraat is een onderzoek of test in het aantonen van de diagnose van kinkhoest?

Klinische vraag 2: Welke zijn de indicaties voor verwijzing bij de diagnose van kinkhoest?

Klinische vraag 3: Wat is de medicamenteuze behandeling van kinkhoest?

Klinische vraag 4: Wat zijn de indicaties voor post-exposure profylactische antibiotische behandeling voor contactpersonen van patiënten met diagnose kinkhoest?

Klinische vraag 5: Wat zijn de indicaties voor post-exposure profylactische vaccinatie voor contactpersonen van patiënten met diagnose kinkhoest?

De vragen 3 tot en met 5 worden besproken in het adaptatieproject van Steffie Van der Mieren.

Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen

In stap 2 is er aan de hand van Mesh-termen gezocht naar bestaande richtlijnen omtrent kinkhoest. Literatuur die ouder was dan 10 jaar hebben we uitgesloten. De gedetailleerde resultaten vindt u in bijlage 5.

De zoektocht is gestart in de database van GIN: hier zijn 2 resultaten gevonden die niet weerhouden zijn omwille van te oude informatie of niet relevant voor de klinische vragen.

Op guidelines.gov werden 8 hits gevonden met de zoekterm pertussis, waarvan geen enkele van deze zoekresultaten bruikbaar was voor onze klinische vragen. Vele van de zoekresultaten waren richtlijnen bij patiënten met longlijden of andere chronische ziekten, wat een exclusiecriterium is in de klinische vragen.

In de database van NICE werden er 635 hits gevonden met de zoekterm ‘pertussis’. Zoals bij alle databases hebben we vervolgens de zoektocht vernauwd tot literatuur die niet ouder was dan

10 jaar en enkel richtlijnen: er bleven nog 51 zoekresultaten over. Eén deze resultaten was onder andere de richtlijn van de PHE die we nadien gebruiken en ook de richtlijn Whooping Cough van CKS.

49 resultaten zijn er gevonden in de TRIP Database met 7 mogelijks relevante richtlijnen waaronder de richtlijn Whooping Cough van CKS.

In de database van het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE), Minerva of BCFI werden er weinig relevante items gevonden.

Via de Hoge Gezondheidsraad werden 20 resultaten gevonden waarvan 4 mogelijks interessant zijn voor de klinische vraag omtrent vaccinaties.

In de database van het FOD Volksgezondheid werden 61 resultaten minder dan 10 jaar oud gevonden, waarvan mogelijk 13 relevante resultaten.

Via het Agentschap Zorg en Gezondheid hebben we een Vlaamse richtlijn van kinkhoest gevonden, die voornamelijk gebaseerd is op de Nederlandse richtlijn van de RIVM-LCI. Ook via NHG werd nog een informatie gevonden in de richtlijn 'Acuut Hoesten'.

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen

In deze stap zijn de richtlijnen tijdens de vorige stap op basis van de inclusie- en exclusiecriteria geselecteerd en al dan niet meegenomen in het verdere adaptatieproces. Richtlijnen die geen antwoord gaven op de klinische vragen, zijn niet weerhouden. Bijvoorbeeld heel veel zoekresultaten waren adviezen van de Hoge Gezondheidsrond met informatie over vaccinatieschema's onder andere over kinkhoest, maar ook andere vaccins.

We weerhouden 6 richtlijnen:

	Titel richtlijn	**Jaar van publicatie**	**Organisatie**	**Periode van literatuur-zoektocht**
1.	Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England (6)	2018	Public Health England (PHE)	1975-2018
2.	Whooping Cough (7)	2017	Clinical Knowledge Summaries (CKS)	1999-2016
3.	Acuut hoesten (8)	2013	Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG)	1978-2009
4.	Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk (9)	2012	Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC)	1984-2012

5.	Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen Pertussis – Kinkhoest (1)	2017	Agentschap Zorg en Gezondheid	2004-2017
6.	Kinkhoest (10)	2010	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu – Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (RIVM – LCI)	1975-2005

De laatste drie richtlijnen (nr 3-6) worden gebruikt als Belgische EBM-informatie. We beslissen om de zesde richtlijn 'Kinkhoest' door RIVM – LCI niet afzonderlijk te waarderen. Dit is een Nederlandse richtlijn en is gebruikt als belangrijke bron voor de richtlijn 'Richtlijn infectiebestrijding Vlaanderen Pertussis – kinkhoest'.

In de volgende stap worden de richtlijnen aan de hand van AGREE II gewaardeerd.

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1: AGREE II

De AGREE II is een instrument om een richtlijn te waarderen aan de hand van een zevenpuntschaal op basis van 6 domeinen. (5) In bijlage 6 kan men de scores van de verschillende domeinen per richtlijn terugvinden met tevens een korte toelichting.

Toelichting bij AGREE II - Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England

Na het invullen van de AGREE II scoort de richtlijn van de Public Health England een algemeen oordeel van 4 op 7 en besluiten we om de richtlijn te gebruiken in het verdere adaptatieproject.

De richtlijn heeft een lagere score op methodologie. De voornaamste reden is dat er weinig tot geen informatie te vinden is over de zoekstrategie en hoe de aanbevelingen juist opgesteld zijn. Wel is er duidelijk weergegeven wat de voordelen of beperkingen van bepaalde aanbevelingen zijn en wordt er rekening gehouden met nieuwe inzichten in de literatuur en wordt de richtlijn regelmatig hernieuwd.

De richtlijn heeft de hogere scores op domeinen van helderheid en toepasbaarheid van de richtlijn. Er zijn duidelijke instructies terug te vinden. Dit is de reden dat de richtlijn toch meegenomen wordt in het verdere adaptatieproject.

Toelichting bij AGREE II – Acuut hoesten

Het algemeen oordeel van deze richtlijn is goed (6/7). Het is een duidelijke en gebruiksvriendelijke richtlijn met duidelijke aanbevelingen en toelichting. Ook zijn er duidelijke instructies te vinden over de methode die gebruikt werd om de richtlijn op te stellen in de handleiding "Ontwikkelen van NHG-standaarden" (11) en wordt er duidelijk gemaakt in de

richtlijn waar men het bewijsmateriaal voor de aanbeveling heeft gevonden.
In de richtlijn is er ook oog voor voorkeuren en perspectieven van de patiënten, zoals men terugvindt in noot 18 van de richtlijn.

Toelichting bij AGREE II – Richtlijn infectiebestrijding Vlaanderen Pertussis – Kinkhoest

Het algemeen oordeel van deze richtlijn is laag: 3/7, maar toch wordt deze meegenomen in het adaptatieproces als Belgische EBM-informatie. De lage score is voornamelijk de oorzaak van de weinig beschreven methodologie. Er is niets te vinden over de zoekstrategie of procedure voor het opstellen van de aanbevelingen. Deze richtlijn is voornamelijk gebaseerd op de Nederlandse richtlijn van de RIVM-LCI, maar ook hier is er weinig omtrent de methodologie te vinden.

Stap 4.2: Inventarisering

Klinische vraag 1: Diagnostiek bij klinisch beeld

In de Duodecim-richtlijn is de aanbeveling de volgende:

> *'In infants, the diagnosis is based on direct demonstration of pertussis bacilli by culture or a PCR test. For cultures, samples should be taken via the nostrils from the posterior larynx, using a metal-shafted calcium alginate pin. Samples should be cultured immediately on fresh media (carbon cephalexin dish). For PCR, a Dacron pin is more appropriate (can be used for cultures as well). Culture dishes and sample pins can be ordered from microbiological laboratories.*
>
> *In older children and in adults, the diagnosis is made on the basis of one serum sample, as IgM and IgA antibodies increase to diagnostic levels 3–4 weeks after symptoms commence. Negative serological findings do not exclude whooping cough, because the sensitivity of the test often is only 50–60%.*
>
> *During the coughing phase the patient is afebrile. CRP and ESR are usually normal. Whooping cough may in unvaccinated infants cause lymphocytosis which is a sign of severe disease.*
>
> *Fresh disease cases (duration of symptoms less than 4 weeks) in the surroundings of a patient who has a cough coming in spells can be sampled for PCR or cultures, if considered necessary.'* (12)

In de richtlijn van de Public Health England ziet men een gelijkaardig onderscheid in diagnostiek wat betreft de leeftijd. Er wordt tevens een verschil gemaakt in hoelang de patiënt symptomen heeft:

'Tests are available as follows from PHE laboratories:

> *1. PCR: For all age groups presenting <21 days after symptom onset, PCR for pertussis is available free of charge from PHE specialist microbiology services (SMS) laboratories in Birmingham, Bristol, Cambridge, Leeds, Manchester, Newcastle and London. PHE SMS laboratories should be contacted directly for details of services provided. B. pertussis PCR positive specimens and/or DNA extracts from the PHE SMS*

laboratories should be forwarded to RVPBRU for further characterisation. PCR positive specimens are also requested from other NHS or commercial providers.

2. Serology: Suitable for older children and adults with more than 14 days history of cough and at least one year after the most recent dose of pertussis vaccine (including any dose administered in pregnancy). The serological service provided by RVPBRU is a charged for test.

3. Oral fluid testing: This service is for notified cases aged 2 to <17 years, with a history of more than 14 days of cough and at least one year after the most recent dose of pertussis vaccine. The test kit is available from PHE HPTs upon notification of suspected cases. Testing is performed by RVPBRU.

For the Bordetella reference services provided by the RVPBRU (pertussis serology; submission of B.pertussis isolates; submission of PCR positive respiratory specimens), the appropriate request form (currently PHE R3 Vaccine Preventable Bacteria Section) Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England must be used. The request forms for the OF test (Appendix 4) are supplied with the testing kit. For the investigation of suspected clusters, outbreaks, or incidents of pertussis infection, RVPBRU can be contacted for advice on the most appropriate testing methods. ' (6)

In de NHG-standaard van "Acuut hoesten" is de aanbeveling wat beknopter:

'Aanvullend onderzoek naar kinkhoest wordt aanbevolen bij vermoeden van kinkhoest bij een patiënt in een gezin met niet-gevaccineerde of onvolledig gevaccineerde kinderen jonger dan 1 jaar en bij een gezin met een vrouw die > 34 weken zwanger is.

• *Bij kinderen jonger dan één jaar heeft PCR en/of kweek de voorkeur ongeacht de ziekteduur.*

• *Bij kinderen ouder dan één jaar of volwassenen is de diagnostiek afhankelijk van de ziekteduur:*
o bij hoesten korter dan drie weken is B. pertussis vaak nog aanwezig in de nasofarynx en heeft PCR de voorkeur. Indien de PCR negatief is, wordt alsnog serologie ingezet;
o bij hoesten langer dan drie weken heeft serologie de voorkeur.' (8)

<u>Klinische vraag 2: Indicaties voor verwijzing</u>

Voor de tweede klinische vraag omtrent verwijzing zijn de aanbevelingen kort geformuleerd.

In de Finse Duodecim-richtlijn luidt de aanbeveling als volgt: '*Infants and particularly unvaccinated children are always treated in a hospital.'* (6)

In de Britse richtlijn van Public Health England is er geen aanbeveling omtrent verwijzing te vinden. De risicogroepen met verhoogd risico op gecompliceerd verloop worden wel beschreven.

In de NHG-richtlijn is dit de aanbeveling: *'Verwijs bij (een vermoeden van) kinkhoest bij zuigelingen jonger dan zes maanden. Vooral bij gerapporteerde apneus, hypoxie of andere aanwijzingen voor (ernstige) complicaties zal altijd tot opname besloten worden.'* (8)

Stap 4.3: Waardering op samenhang

Voor de geselecteerde richtlijnen werden geen exacte zoekstrategieën gevonden. Ook waren er geen evidence- en/of summary of findings tabellen beschikbaar dus een korte samenvatting van de waardering van de richtlijn op samenhang zal nu volgen.

Klinische vraag 1: Diagnostiek bij klinisch beeld

Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England

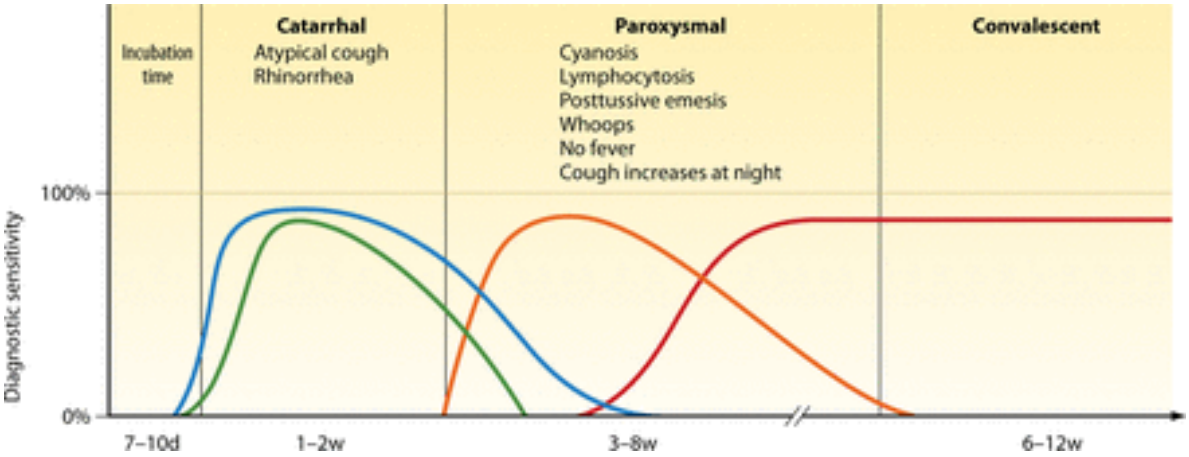
In een observationele studie van Sotir MJ werd tijdens een outbreak van pertussis onderzoek gedaan naar de accuraatheid van PCR en cultuur. In totaal waren er 261 patiënten met een klinisch vermoeden van kinkhoest in de periode van 10 maanden, waarvan bij 149 patiënten (57%) de diagnose werd bevestigd aan de hand van laboratoriumonderzoeken (PCR/cultuur). 79 van deze 149 bevestigde gevallen (53%) waren positief voor cultuur en PCR, 59 patiënten (40%) waren enkel positief voor PCR en 11 van de 149 patiënten waren alleen positief voor cultuur (7%). Daarnaast werd er opgemerkt dat PCR op alle intervallen tussen begin van de symptomen en afname van de test meer positieve resultaten had dan cultuur. Het aantal positieve testen voor zowel cultuur als PCR daalde naarmate het interval tussen begin van het hoesten en de test toenam. (13) De keuze van een diagnostische test wordt dus mede bepaald door de tijd tussen de start van de symptomen en het afnemen van een test, wat wordt bevestigd in het artikel van Paisley RD et al. (14)

Bamberger et al bevestigt eveneens dat het interval tussen begin van de symptomen en afnemen van diagnostische testen een belangrijke invloed heeft op de sensitiviteit en specificiteit van de testen. Cultuur heeft de meeste positieve resultaten als het monster in de catarrhale fase afgenomen wordt. Niet alleen interval speelt een rol, maar ook vaccinatiestatus en antibiotische behandeling hebben een invloed op de resultaten.
Bij PCR is het interval tussen begin van symptomen en afname van het staal ook een belangrijke factor, maar PCR is ook een belangrijke test om in een later stadium de diagnose te stellen volgens de consensus paper van de European Research Programme for Improved Pertussis Strain Characterization and Surveillance (EUpertstrain). PCR is meer sensitief dan cultuur voor de diagnose van kinkhoest, vooral in de eerste 3-4 weken van symptomen en nadat er antibiotische therapie gegeven is. Ook bij jonge kinderen is dit een goede manier van diagnostiek.
Serologie is volgens Bamberger et al een nuttige diagnostische test bij een oudere populatie en indien PCR en cultuur negatief zijn. (15) Toch zorgt recente vaccinatie voor een moeilijkere interpretatie van de serologie resultaten. Dit bevestigt Loeffelholz M.: de aanwezigheid van IgG antilichamen na vaccinatie zorgt voor een lagere specificiteit van de serologische testen. Het

meten van IgA-titers is moeilijk bij jonge kinderen aangezien zij onvoldoende hoge IgA-titers aanmaken. De meest accurate manier om serologische diagnose mogelijk te maken is een twee-punt serologie: 2 serumstalen verzamelen met enkele weken tussen. Indien de tweede IgG-titer van het Pertussis toxine 4 keer hoger is dan de eerste IgG-titer, dan kan men de diagnose van kinkhoest stellen. (16)

NHG-richtlijn Acuut hoesten

De richtlijn is voornamelijk gebaseerd op informatie uit de richtlijn kinkhoest van het LCI/RIVM. (10) In de literatuur van deze richtlijn vind je inderdaad bevestiging van aangepaste diagnostiek aan de hand van de duur van het hoesten. Zij vatten het samen in volgende figuur van van der Zee et al (17).



Deze figuur geeft de diagnostische sensitiviteit van de verschillende testen weer. Cultuur in de groene kleur, PCR blauwe kleur, serologie rood en de klinische diagnose staat in het oranje.

<u>Klinische vraag 2: Indicaties voor verwijzing</u>

Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England.

Er is geen duidelijke aanbeveling in de PHE-richtlijn omtrent verwijzing. Wel wordt er duidelijk omschreven wie de risicopatiënten zijn voor een gecompliceerde kinkhoestinfectie, voornamelijk jonge ongevaccineerde kinderen. (6)

In een studie van De Greeff et al naar bronopsporing van kinkhoestinfecties, wordt tevens bevestigd dat het hospitalisatierisico het hoogste is bij jonge kinderen en voornamelijk ongevaccineerde kinderen. Men zag dat bij de kinderen die slechts 1 vaccinatie achter de rug hadden, de gemiddelde hospitalisatieduur korter was dan de ongevaccineerde kinderen (4 versus 11 dagen: P=0.03). Deze studie bekijkt enkel kinderen jonger dan 6 maanden. (18)

In een studie door Elliott et al van 140 kinderen ziet men dat jonge kinderen meer vatbaar zijn voor gecompliceerd verloop. De meerderheid van de kinderen (92%) was jonger dan 24 weken

bij diagnose. Iets minder dan de helft van de kinderen (48%) was jonger dan 8 weken bij diagnose. De gemiddelde hospitalisatieduur bij deze kinderen was 8 dagen, waarvan 25 van de 140 kinderen werden opgenomen op de eenheid intensieve zorgen. (19)

Bij een studie van 136 kinderen op de pediatric intensive care unit (PICU) in een Londons ziekenhuis met reden van opname respiratoir falen (met exclusie van pulmonale hypertensie, meconium aspiratie, respiratoir falen door gekend structureel luchtwegprobleem), apneu, bradycardie of ALTE, waren 25 van deze kinderen opgenomen omwille van kinkhoest. Apneu kwam duidelijk meer voor bij kinkhoest als onderliggende oorzaak dan bij de andere problemen: 68% van de kinderen met kinkhoest deden apneus, terwijl bij de overige kinderen 40% kinderen. Ook werd er gekeken naar de lymfocytose: het aantal lymfocyten was beduidend hoger was bij de kinkhoestpatiënten dan bij de andere kinderen. (20)

NHG-richtlijn Acuut hoesten

In een studie van de Greeff et al. met onderzoek naar het effect van een preschool booster vaccinatie ziet men een duidelijk effect van vaccinatie van het kind en de omgeving. Er is een duidelijke afname van het aantal hospitalisaties na het invoeren van een boostervaccinatie dan de tijd van voor de boostervaccinatie, zowel bij de gevaccineerde zelf als bij de broers/zussen. (21)

In de studie van Wendelboe et al wordt eveneens bevestigd dat de leeftijd van het kind een belangrijke factor voor hospitalisatie inhoudt: van de 95 kinderen tussen de leeftijd van 0-6 maanden ziet men hospitalisatie bij 75 kinderen. Van deze 75 kinderen zijn 32 kinderen jonger dan 2 maanden, 30 kinderen zijn tussen 2 en 3 maanden oud en 13 van de gehospitaliseerde kinderen zijn tussen de 4 en 6 maanden oud. Bij deze kinderen werd er ook gekeken naar vaccinatiestatus: naarmate men minder vaccinaties gehad heeft, is het hospitalisatierisico groter: 46 van de 75 kinderen zonder vaccinatie zijn gehospitaliseerd, 27 kinderen van de 75 hadden 1 vaccinatie gehad en werden ook gehospitaliseerd. (22)

Stap 4.4: Waardering op courantheid

Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England.

De PHE-richtlijn is in oktober 2016 herzien en nu nog recent in mei 2018. Er zijn verscheidene aanpassingen gebeurd zoals bijvoorbeeld bijwerken van de mogelijke laboratoriumtesten, met het toevoegen van de Oral Fluid Testing in de aanbevelingen. Ook de risicogroepen en het postexposure management werden aangepast.

Bij een zoektocht naar meer recente literatuur zijn er weinig bijzonderheden gevonden.

NHG-richtlijn Acuut hoesten

Ook bij de Nederlandse richtlijn is er een paragraaf toegevoegd omtrent herziening van de richtlijn. De eerste versie van de richtlijn van in 2003 is eenmalig herzien in 2011. Deze belangrijke wijzigingen staan vernoemd, maar hebben weinig effect op het gedeelte over kinkhoest.

Stap 4.5: Waardering op toepasbaarheid

In de richtlijn van de Public Health England wordt er gesproken over Oral Fluid Testing: het opzoeken van IgG pertussis toxine antilichamen in speekselvocht. (6) Deze manier van diagnostiek is in België niet mogelijk volgens het referentielaboratorium van het Universitair Ziekenhuis van Brussel, departement Microbiologie en ziekenhuishygiëne. Deze manier van diagnostiek kan dus niet worden toegepast in onze gezondheidszorg. (23)

De andere manieren van diagnostiek (serologie, cultuur, PCR) zijn in België wel van toepassing.

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

In stap 5 wordt er beslist of een aanbeveling behouden of aangepast wordt. Als Belgische EBM-informatie gebruiken we de richtlijn van het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid. In deze richtlijn wordt verwezen naar het Referentielaboratorium te Brussel en heb ik dus ook deze aanbeveling gebruikt. (23)

De belangrijkste adaptatie bij klinische vraag 1 is het aanpassen van de diagnostische testen aan een objectieve leeftijdsgrens en rekening houden met de duur van de symptomen. Bij de tweede klinische vraag omtrent verwijzing is er een toevoeging gebeurd van de alarmsymptomen waarbij men zeker moet verwijzen. De gedetailleerde uitwerking van deze stap kan u vinden in de matrix.

Stap 6: Nazicht door leescommissie

De leescommissie heeft de matrix goedgekeurd mits de nodige aanpassingen aan bepaalde zaken, zie bijlage 7.

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7: Eerste versie opmaken

<u>Klinische vraag 1: Diagnostiek bij klinisch beeld</u>

Oorspronkelijke Duodecim aanbeveling:

'In infants, the diagnosis is based on direct demonstration of pertussis bacilli by culture or a PCR test. For cultures, samples should be taken via the nostrils from the posterior larynx, using a metal-shafted calcium alginate pin. Samples should be cultured immediately on fresh media (carbon cephalexin dish). For PCR, a Dacron pin is more appropriate (can be used for cultures as well). Culture dishes and sample pins can be ordered from microbiological laboratories.

In older children and in adults, the diagnosis is made on the basis of one serum sample, as IgM and IgA antibodies increase to diagnostic levels 3–4 weeks after symptoms commence. Negative serological findings do not exclude whooping cough, because the sensitivity of the test often is only 50–60%.

During the coughing phase the patient is afebrile. CRP and ESR are usually normal. Whooping cough may in unvaccinated infants cause lymphocytosis which is a sign of severe disease.

Fresh disease cases (duration of symptoms less than 4 weeks) in the surroundings of a patient who has a cough coming in spells can be sampled for PCR or cultures, if considered necessary.' (12)

Nieuwe aanbeveling:

Bij kinderen, jonger dan 1 jaar, wordt gesuggereerd de diagnose te maken door het direct aantonen van pertussis bacillen door middel van cultuur of PCR. Voor cultuur wordt gesuggereerd het staal via nasopharyngeale weg af te nemen met een metalen wisser met calciumalginaat. De stalen zouden onmiddellijk op een verse cultuurbodem moeten gekweekt worden.
PCR wordt gesuggereerd te gebruiken binnen 21 dagen na de start van het hoesten en/of binnen 48 uur na het starten van antibiotica. Voor PCR zou een Dacron wisser meer geschikt zijn (dit kan tevens ook gebruikt worden voor de cultuur). GRADE 2 C

Bij oudere kinderen ouder dan 1 jaar en bij volwassenen, wordt gesuggereerd de diagnose te maken door middel van PCR of via een bloedstaal. In het vroege stadium, minder dan 21 dagen na het starten van de hoest en/of binnen 48 uur na het starten van antibiotica, kan de diagnose gemaakt worden via PCR. Serologie wordt bij voorkeur gebruikt als men langer dan 21 dagen aan het hoesten is, aangezien IgM en IgA antilichamen pas na 3-4 weken na de start van de symptomen, stijgen tot diagnostische levels. Indien PCR negatief is, kan men suggereren om de diagnose aan de hand van serologie te bepalen. Men moet wel opletten bij de interpretatie van serologieresultaten indien de patiënt minder dan 1 jaar geleden een vaccinatie heeft gekregen. GRADE 2 C

Negatieve serologische resultaten sluiten kinkhoest niet uit, aangezien de sensitiviteit van de test slechts 50-60% is. GRADE 2 C

Tijdens de hoestfase van kinkhoest is de patiënt afebriel. CRP en sedimentatie zijn meestal normaal. Kinkhoest bij ongevaccineerde kinderen kan aanleiding geven tot lymfocytose, wat wijst op ernstige ziekte. GRADE 2 C

<u>Klinische vraag 2: Indicaties voor verwijzing</u>

Oorspronkelijke Duodecim aanbeveling:

'*Infants and particularly unvaccinated children are always treated in a hospital.*' (6)

Nieuwe aanbeveling:

Kinderen, voornamelijk jonger dan 6 maanden en vooral ongevaccineerde kinderen zouden in een ziekenhuis behandeld moeten worden.

Overweeg verwijzing naar een ziekenhuis bij:

- *Apnee – ernstige dyspnea*
- *Hypoxie*
- *Andere alarmtekens:*
    - *Bij jonge kinderen: ernstig ziek (koorts, voedingsproblemen, duizeligheid, tachypnee)*
    - *Bij oudere kinderen en volwassenen: ernstig ziek (combinatie van koorts, tachypnee, duizeligheid, verwardheid), hemoptoë, ademhalingsgebonden pijn.* *GRADE 2 C*

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8: Peer Review

In het peer review werden er verschillinde disciplines bevraagd over de praktische haalbaarheid van de richtlijn. Zij kregen de richtlijn te lezen en konden hun opmerkingen en eigen ervaringen beschrijven. In totaal waren er 24 artsen die deelnamen: 2 pediaters, 2 longartsen, 2 klinische biologen, 16 huisartsen-in-opleiding en 2 stagecoördinatoren (huisartsen).

Alvorens de aanbevelingen overlopen werden, werd er algemeen gepeild naar eigen ervaring met kinkhoest. Algemeen kan men stellen dat ze jaarlijks zelf wel een aantal patiënten met kinkhoest zien, variërend van <1 keer per jaar bij 40-60 jarigen bij de longartsen tot 1-2 keer een kind tussen de leeftijd van 0-15 jaar bij de kinderartsen. In de eerste lijn zag men zowel kinderen als volwassenen.

<u>Klinische vraag 1: diagnostiek bij klinisch beeld</u>

Op de aanbevelingen van de diagnostiek waren veel opmerkingen van alle disciplines.

De voornaamste opmerking was dat cultuur bijna niet meer uitgevoerd wordt en dat bijna alle geïnterviewde artsen PCR als diagnostische test gebruiken. Cultuur heeft één van de pediaters bij een casus gezien naar aanleiding van een recidief van kinkhoest bij een kindje om de resistentie te achterhalen.

Bij één van de kinderartsen zit de PCR voor B. Pertussis standaard in een multiplex van bacteriën en wordt deze dus routinematig bij het afnemen van een wisser bepaald. In het ziekenhuis van klinisch biologen, is de PCR voor B. Pertussis sinds een anderhalf jaar niet meer

standaard aanwezig in de multiplex van de PCR en moet deze apart worden aangevraagd, wat volgens hen leidt tot onderdiagnostiek van kinkhoest.

Afhankelijk van de instelling is de PCR al sneller gekend: in het ziekenhuis zijn de resultaten gekend na 24 uur. Bij de pediaters in de thuissituatie varieert dit tussen 3 en 7 dagen, afhankelijk van het laboratorium waarmee men samenwerkt. Dit heeft implicaties op het al dan niet empirisch starten van antibiotica. De verdere bespreking hiervan kan u terugvinden in het masterproject van Steffie Van der Mieren.

Het staal voor de PCR wordt door de artsen afgenomen door middel van een nasofaryngeale wisser, meestal een eSwab. Volgens de artsen wordt er enkel gebruikt gemaakt van de eSwab voor PCR voor B. Pertussis en wordt dit gezien als de vervanger van de Dacron wisser.

Een andere toevoeging aan de aanbeveling omtrent PCR is het interval tussen start van symptomen en afnemen van een wisser. In de aanbeveling wordt vermeld dat de wisser het beste genomen wordt binnen het interval van 21 dagen. De longartsen en kinderartsen nemen nog wissers af tot 4 tot maximum 5 weken na start van de symptomen.

De lage sensitiviteit van serologie wordt bevestigd door de meeste artsen en ze geven aan dat dit één van de redenen is waarom PCR momenteel meer uitgevoerd wordt.
Een andere opmerking over de serologische testen is dat men meestal de IgG-antistoffentiter tegen het Pertussis toxine bepaalt en in mindere mate IgM- of IgA-antistoffen. Er werd bevestigd dat vaccinatie de interpretatie van serologie bemoeilijkt en er werd opgemerkt dat bij het bepalen van IgM-antistoffen vaak een opvolgstaal nodig is om een actieve infectie te bevestigen. De meeste artsen, behalve de kinderartsen, vinden serologie voornamelijk belangrijk bij een interval van meer dan 4 weken, maar dan stellen zij zich de vraag of het bevestigen van een kinkhoestdiagnose nog nuttig/noodzakelijk is aangezien er geen implicaties zijn voor het al dan niet opstarten van een behandeling. (zie masterproefproject Steffie Van de Mieren)

Over het algemeen bloedbeeld (CRP, sedimentatie, lymfocytose) waren de meningen verdeeld. De kinderartsen in kwestie bevestigen dat lymfocytose bij kinkhoest inderdaad voorkomt, maar of dit een aanwijzing voor ernstige ziekte is, trekken zij in twijfel. Dit wordt bevestigd door de klinisch biologen en enkele huisartsen/haio's.
Een belangrijke opmerking bij de haio's was of een bloedname en/of het hebben van een lymfocytose voor hen een invloed zal hebben om te bepalen of het kind ernstig ziek is en dus het kind door te verwijzen. In deze situatie gaan zij hun beleid laten bepalen door het klinische beeld. Daarnaast zijn zij ook sterk terughoudend in het nemen van een bloedstaal bij jonge kinderen in een huisartsenpraktijk. Zij verwijzen een ziek kind en/of de noodzaak voor het

afnemen van een bloedstaal sneller door naar tweede lijn. Kinderartsen daarentegen nemen al sneller een bloedstaal bij een ernstig ziek kind of voor de differentieel diagnose.

Een belangrijke opmerking van alle artsen bij de diagnostische testen is dat er vanuit het laboratorium contact opgenomen wordt voor het vergaren van informatie omtrent het klinische beeld of er wordt gevraagd om een formulier te vullen, zoals in het referentielaboratorium te UZ Brussel, zie bijlage 8.

Klinische vraag 2: verwijzing

De aangepaste aanbeveling omtrent verwijzing met name de toevoeging van een leeftijdscategorie werd door alle disciplines als nuttig ervaren, doch met de nodige kanttekening. De klinisch biologen hebben zich hierover niet uitgesproken en hebben verwezen naar de pediaters.

Bij de kinderartsen waren de meningen omtrent verwijzing verdeeld: de ene stuurt enkel door bij het optreden van alarmtekens, de andere kinderarts stuurt elke baby jonger dan 6 tot 8 weken door naar het ziekenhuis voor observatie omwille van mogelijke desaturatie gedurende de hoestbuien en dus eventuele nood aan zuurstoftoediening.

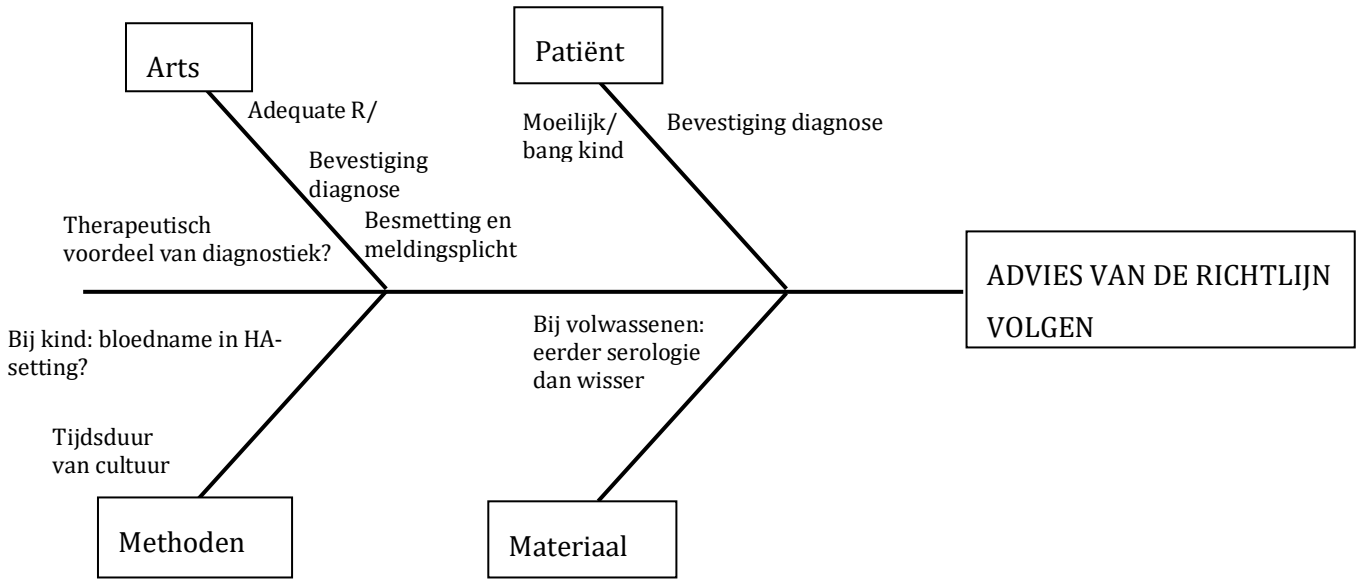
Bij de longartsen is de voornaamste reden voor verwijzing naar het ziekenhuis het invaliderend karakter van de hoest naar de omgeving toe en de angst/paniek die ontstaat bij de langdurige hoestbuien. Zij zien bij volwassenen weinig complicaties zoals hypoxie bij een kinkhoestinfectie.

In de seminariegroepen vond men de aanpassing ook nuttig, ook het toevoegen van de alarmsignalen. Toch waren de meningen omtrent het advies omtrent het doorsturen van een kind onder de leeftijd van 6 maanden verdeeld. Bij het klinisch beeld van kinkhoest zou men wel onmiddellijk doorsturen, zeker bij ongevaccineerde kinderen. Toch kwamen er in de discussie situaties boven waarin men niet zou verwijzen, zoals bijvoorbeeld een kind van 5 maanden dat langdurig aan het hoesten is en nadien de diagnose kinkhoest krijgt. Dit kind zou men niet doorverwijzen. De conclusie van de discussie: de aanbeveling is richtinggevend maar toch elke casus afzonderlijk bekijken en de voor-en nadelen afwegen.

Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus

De richtlijn werd in de praktijk beoordeeld en bestudeerd aan de hand van drie fictieve casussen. De praktijkopleider had zelf nog geen contact gehad met kinkhoest en ook nauwelijks hiervoor technische onderzoeken gedaan. Hieronder vindt u een schematische opstelling van de bevorderende of belemmerende factoren voor het uitvoeren van technische onderzoeken. Belangrijk bij dit visgraatmodel is het tijdsinterval tussen het begin van het hoesten en het afnemen van diagnostische testen. Afhankelijk van dit tijdsinterval wordt er geen behandeling

meer ingesteld omdat het noch aan symptomen noch aan besmettelijkheid iets doet. Dit was voor de praktijkopleider dan ook een belangrijke overweging in het afnemen van diagnostische testen. Anderzijds is het hebben van een oorzaak voor het probleem voor patiënten vaak een geruststellende gedachte.



Visgraatmodel bij diagnostiek van kinkhoest: de belemmerende factoren staan links van de pijl, de bevorderende factoren staan rechts van de pijl.

Voor de tweede klinische vraag omtrent verwijzing was een belangrijke factor voor het al dan niet verwijzen het klinisch beeld. Bij ongevaccineerde kinderen zou de praktijkopleider bij de hele jonge kinderen doorverwijzen. Bij de grotere niet/onvoldoende gevaccineerde kinderen zou hij eerder het klinisch beeld inschatten en daarop de beslissing van verwijzing inschatten.

Discussie

Richtlijnontwikkeling en –adaptatie is een uitgebreid proces. Ondanks een uitgestippelde procedure die we nauwgezet diende te volgen en een goede ondersteuning bood, blijft richtlijnadaptatie een moeilijk proces. Doorheen het adaptatieproject stoten we op veel vragen en twijfels en dienden we alle facetten af te wegen om zo een correcte, wetenschappelijk ondersteunde beslissing te maken.

Om ons te ondersteunen, naast het sturend handboek, werden er begeleidingsmomenten voorzien. Tijdens deze begeleidingsmomenten werden de verschillende stappen in het proces gedetailleerd uitgelegd en werden er tips gegeven om de stappen gemakkelijker te doorlopen. Ook werd er steeds tijd gemaakt voor onze vragen. De matrix diende vooraf steeds ingestuurd te worden zodat er ook hier corrigerende opmerkingen gegeven werden.

Het adaptatieproces begint met het opstellen van klinische vragen. Dit lijkt aanvankelijk gemakkelijk, maar toch vraagt dit de nodige precisie om de vragen correct en goed te kunnen opstellen; zij vormen immers de basis van het proces. Deze werden na het opstellen ook bekeken door Nicolas Delvaux met de nodige bijsturing waardoor er uiteindelijk 5 klinische vragen zijn ontstaan.

Nadien volgt er een literatuurzoektocht naar nuttige bronrichtlijnen. Deze verliep stroef: er werden weinig relevante bronnen weerhouden waaronder een Britse richtlijn en de richtlijn van NHG ‘Acuut hoesten’. Nadien werden zij beoordeeld aan de hand van de AGREE II. Deze beoordeling was overwegend goed, hoewel de methodologie van deze richtlijnen niet correct terug te vinden was en dus moeilijk te beoordelen. Toch werden deze richtlijnen meegenomen in het verdere proces. Er was dus maar slechts beperkte hoeveelheid bewijsmateriaal waarop de verdere besluiten geformuleerd zouden worden.

Bij het zoeken naar Vlaamse richtlijnen zijn we op de richtlijn van het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid gekomen. De richtlijn had een duidelijke structuur en goede informatie dus we hebben deze ook beoordeeld aan de hand van de AGREE II om deze mogelijks als derde richtlijn mee te nemen in het proces. Omwille van een onvoldoende score op de AGREE II gebruiken we deze richtlijn enkel als Belgische EBM-informatie.

De volgende fase was de waardering van de richtlijnen en het inventariseren van de informatie. Deze fase was niet gemakkelijk aangezien verscheidene bronnen verschillende informatie weergaven en dus moeizaam tot een algemene conclusie konden komen. Een belangrijke opmerking hierbij is het behouden van cultuur als diagnostische test in de aanbeveling. In sommige richtlijnen (Referentielaboratorium UZ Brussel en PHE) wordt dit niet meer aanbevolen als diagnostisch onderzoek, hoewel dit in de richtlijn van het Vlaams Agentschap

Zorg en Gezondheid en de NHG-standaard nog wel als test wordt aanbevolen. Uit de implementatie is ook gebleken dat cultuur in België nog maar nauwelijks wordt uitgevoerd en was het misschien beter om dit dan toch niet in de nieuwe aanbeveling mee te nemen. Anderzijds wordt isolatie van B. Pertussis wel gezien als bevestigend laboratoriumcriterium in de criteria van de meldingsplicht. (1)

In de volgende stappen werd er een nieuwe aanbeveling geformuleerd en werd deze eveneens een GRADE toegekend. In de geselecteerde richtlijnen werden geen GRADE-classificaties teruggevonden, dus men is naar de bronliteratuur terug gaan kijken. Hier zag men veel literatuur met laag niveau van bewijskracht, er waren immers veel observationele studies en zo goed als geen RCT's terug te vinden. Het gevolg hiervan is dat de aanbevelingen slechts lage GRADE toegekend kregen.

Het opstarten van de implementatiefase verliep moeilijk: wij hebben veel artsen gemaild en de informatiebrief toegestuurd, maar er kwam zeer weinig respons. Vele remindermails zijn gestuurd zonder veel resultaat. Er zijn dus maar slechts een beperkt aantal artsen, die werkzaam zijn in de tweede lijn, die aan onze implementatiefase hebben deelgenomen. Toch hebben we dankzij de seminariegroepen toch een behoorlijk aantal artsen van eerste lijn de nieuwe richtlijn kunnen voorstellen en beoordelen.

Daarnaast verliep de implementatiefase soms ook kort en oppervlakkig wat kennis en ervaring betreft, aangezien er een lage prevalentie van kinkhoest in België is. Desondanks werden er door alle artsen toch veel suggesties en opmerkingen aangehaald.

Een andere bemerking, die bij de implementatiefase boven kwam, was of er het noodzakelijk is om technische onderzoeken uit te voeren. Het klinische beeld in de paroxysmale fase is kenmerkend voor kinkhoest dat men op basis van het klinisch beeld de diagnose kan stellen en indien nodig een behandeling in te stellen. Diagnostische onderzoeken lijken voornamelijk nuttig bij kleine kinderen waarbij het klinisch beeld minder typisch verloopt of bij patiënten die langdurig hoesten. Toch moet men bemerken dat het diagnostisch onderzoek het beleid bij langdurig hoesten niet zal veranderen: antibiotische behandeling geeft men om verdere verspreiding te vermijden en zou niets doen aan het klinisch beeld. (12) De kinderartsen en longartsen vermelden bij deze bedenking dat diagnostiek en bevestiging belangrijk is voor patiënten: ze hebben een oorzaak die aanleiding geeft tot het hoesten, ook al wordt er geen behandeling opgestart.
Een belangrijke reden voor diagnostische onderzoeken alsnog te starten is de meldingsplicht. Hierbij zijn verschillende mogelijkheden om te melden: een klinisch verdacht beeld leidt tot een mogelijke kinkhoestdiagnose, maar men spreekt enkel over een geconfirmeerde kinkhoestdiagnose als er een positief diagnostisch onderzoek is, hetzij een isolatie van B.

Pertussis, hetzij positieve PCR, hetzij positieve serologie (eenmalige titerstijging of tweepuntserologie). (1)

Een van de laatste stappen van het proces was een praktijkconsensus bekomen. Zoals eerder besproken werd de richtlijn met de praktijkopleider bekeken aan de hand van drie fictieve casussen en zo de bevorderende en beperkende factoren besproken. De praktijkconsensus berust jammer genoeg louter op theoretische kennis. De praktijkopleider in kwestie had zelf nog geen diagnose van kinkhoest gesteld of diagnostiek ervoor toegepast.

Conclusie

Het adaptatieproces van de richtlijn 'Whooping cough' is gebeurd aan de hand een uitgestippeld proces. Op basis van twee richtlijnen, die beoordeeld werden aan de hand van de AGREE II, zijn de aanbevelingen aangepast. De aanbeveling rond diagnostiek werd opgesplitst in 2 groepen: kinderen jonger dan 1 jaar en ouder dan 1 jaar en volwassenen. Het belangrijkste verschil tussen beiden is het toepassen van serologisch onderzoek.

Bij de aanbeveling rond verwijzing werd een kleine toevoeging gemaakt: verwijs kinderen, jonger dan 6 maanden en vooral ongevaccineerde kinderen naar het ziekenhuis. Ook werden de alarmtekens toegevoegd waarbij men een verwijzing dient te overwegen.

Deze aanbevelingen zijn slechts zwak en hebben een lage graad van bewijskracht en nieuwe evidence in de literatuur kan de aanbeveling sterk veranderen.

Verwijzingen

1. **Agentschap Zorg en Gezondheid.** Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen Pertussis – Kinkhoest. Mei 2017.

2. **Hoge Gezondheidsraad België.** Advies 8807 - Vaccinatie difterie, tetanus en kinkhoest - kinderen (fiche). Herziening 2013.

3. **Litzroth, A. et al.** Epidemiologische surveillance van kinkhoest - Bordetella pertussis. *Sciensano, Jaarrapport VPD.* 2017.

4. **Delvaux, Nicolas et al.** Adaptatie Duodecim Richtlijnen - Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. Oktober 2017. Versie 6.

5. **The AGREE Research Trust.** AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.

6. **Amirthalingam, Gayatri et al.** Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England. Mei 2018.

7. **Clinical Knowledge Summaries.** Whooping cough. 2017.

8. **Verheij ThJM, et al.** NHG-standaard Acuut hoesten. 2013.

9. **Chevalier, P. prof. dr. et al.** Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. 2012.

10. **RIVM-LCI.** Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu – Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (RIVM – LCI). 2010.

11. **Nederlandse huisartsen genootschap.** Handleiding Ontwikkelen van NHG-standaarden. Januari 2015, versie 2.0.

12. **Matti, Uhari.** Whooping cough. December 2016.

13. **Sotir, MJ et al.** Evaluation of polymerase chain reaction and culture for diagnosis of pertussis in the control of a county-wide outbreak focused among adolescents and adults. *Clin Infect Dis* 2007, 44(9): 1216-1219.

14. **Paisley , RD et al.** Whooping cough in adults: an update on a reemerging infection. *Am J Med* 2012, 125(2):141-143.

15. **Bamberger, ES et al.** What is new in pertussis? *Eur J Pediatr* 2008, 167(2):133-139.

16. **Loeffelholz, M. et al.** Towards improved accuracy of Bordetella pertussis nucleid acid amplification tests. *J Clin Microbiol* 2012, 50(7):2186-2190.

17. **van der Zee, A. et al.** Laboratory Diagnosis of Pertussis. *Clin Microbiol Rev* October 2015. 28(4).

18. **De Greeff, SC et al.** Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis* 2010, 50(10):1339-1345.

19. **Elliott, E et al.** National study of infants hospitalized with pertussis in the acellular vaccine era. *The Pediatric Infectious Disease Journal* March 2004, 23(3):246-252.

20. **Crowcroft , N.S. et al.** Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child* 2003, 88; 802-806.

21. **de Greeff, S. et al.** Impact of Acellular Pertussis Preschool Booster Vaccination on Disease Burden of Pertussis in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2008, 27; 218-223.

22. **Wendelboe, A.M. et al.** Transmission of Bordetella pertussis to Young Infants. *Pediatr Infect Dis J* April 2007, 26(4) 293 – 299.

23. **Denis, P. prof. dr. -** Nationale referentiecentra voor humane microbiologie (NRCHM) - Bordetella Pertussis. Referentiecentra - Universitair Ziekenhuis Brussel, departement Microbiologie en Ziekenhuishygiëne onder leiding van prof. dr. Pierard Denis. https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labo/bordetella_pertussis/default.aspx.

Bijlagen

Bijlage 1: Goedkeuring door de Ethische Commissie

Our reference: MP008835
Your reference: Master's thesis study: Whooping cough/ Kinkhoest
Leuven, 21-12-2018

DEFINITIVE FAVOURABLE ADVICE

Dear Mieke Vermandere
Dear Hanne Op de Beeck, Steffie Van der Mieren

The Research Ethics Committee UZ/KU Leuven hereby grants favourable advice to the proposed study, as it was described in the protocol. The Commission is of the opinion that from an ethical standpoint there are no objections to the proposed study. The study was approved on 21-12-2018
De Commissie heeft geen opmerkingen op deze aanvraag. Wij vragen nog om te controleren of volgende elementen zeker opgenomen zijn in de informatiebrief:
• De informatiebrief moet de naam en contactgegevens van de promotor vermelden, zodat dee

Given that the study takes the form of a Master's thesis within the Group Biomedical Science, the application to the Research Ethics Committee UZ/KU Leuven was submitted to the Educational Support Committee.

The Committee has no objection to the project on the basis of confidential treatment of the data and compliance with the Belgian legislation concerning privacy. The Research Ethics Committee UZ/KULeuven wishes for the head researcher / promoter of the study to be aware of their responsibilities with regard to the privacy of personal / patient details, when in contact with living persons, patients, and / or contained within electronic medical records, including the correct implementation by employees and students.

This favorable advice concerns the submission of 05-12-2018 and is given for the duration of the Master's thesis of the student(s) concerned. Any amendment to the protocol will invalidate this favorable advice. In that case, you must submit an amendment for advice to the committee that previously approved your file.

The Committee confirms that they work in accordance with the ICH-GCP principles (International Conference on Harmonisation Guidelines on Good Clinical Practice), with the most recent verison of the Helsinki Declaration, and with applicable laws and regulations.

The Committee confirms that in case of a conflict of interest, the members concerned have not participated in decision regarding the study.

Kind regards,

Prof. dr. Minne Casteels
President / Chairperson
Research Ethics Committee UZ/KU Leuven

Prof. dr. Pascal Borry
President / Chairperson
Education-Support Committee for Medical Ethics KU Leuven

Bijlage 2: Oorspronkelijke Duodecim richtlijn 'Whooping Cough'

Whooping cough

EBM Guidelines - 5.12.2016 • Latest change 5.12.2016 - Jussi Mertsola

Essentials

- Whooping cough (pertussis) presents as intense cough that comes in spells that can be life-threatening for small children.
- Basic vaccination against whooping cough is given as a part of the national immunization programme at the age of 3, 5 and 12 months (DTaP vaccine). Booster vaccination is given at the ages of 4 and 14 to 15 years and to military conscripts. See Vaccinations .
- Whooping cough occurs particularly in infants less than 3 months of age and in unvaccinated or partially vaccinated older infants. Because the protection provided by the vaccine is of short duration, whooping cough is also encountered in school-age children and in adults.
- Antimicrobial treatment using a macrolide is given to all infants with suspected whooping cough and to those older children and adults who have a confirmed diagnosis and in whom the symptoms have lasted less than 4 weeks.

Causative agent

- *Bordetella pertussis*
- Similar but milder disease can also be caused by *B. parapertussis*, possibly also by various viruses.
- *B. pertussis* is extremely contagious.

Prevalence

- Prevalence varies and depends on how well the population is protected by immunization.
- Maternal vaccination in childhood is not sufficient to protect the neonate. In countries with high prevalence of pertussis, vaccination of pregnant women is nowadays used to protect the newborn infants.
- School children: Immunity confered by vaccination lasts only 3–6 years.

Clinical picture

- Incubation period 1–2 weeks
- Clinical diagnosis is based on history, especially on occurrence of coughing spells.
- In unvaccinated infants during the **catarrhal phase** (1–2 weeks) there is slight cough, red eyes and rhinitis, sometimes also mild fever.
- Infants may turn blue and even stop breathing during an attack.
- During the **coughing phase** there are spells of coughing. In infants these may be associated with inspiratory stridor or whooping. In vaccinated school-age children and in adults, the clinical presentation is mostly atypical without whoops. The spells of coughing occur at night in particular, and often conclude with vomiting of mucus. The spells continue to occur in high frequency for 1–4 weeks and then become less frequent. They may recur during a new viral respiratory infection.
- During the coughing phase the patient is afebrile. CRP and ESR are usually normal. Fever or elevated CRP and ESR suggest some other infection or a secondary bacterial infection.
- A school child with whooping cough is usually brought for consultation because of cough that has lasted for weeks or months. The cough is usually described as being exceptionally severe, and almost always occurring in spells. When enquiry is made as to whether the child has ever had this kind of cough and the answer is no, a diagnosis can often be reached. A cough that lasts for more than one month often is pertussis and always requires closer investigations.

- Stress, cigarette smoke and changes of temperature (eating ice cream, for example) can trigger a spell of coughing. Such hyper-reactivity of the airways can last for 3–6 months, and asthma may be suspected.
- Whooping cough also occurs in adults. Other persons with coughing spells are often found in the immediate surroundings.
- Whooping cough may in unvaccinated infants cause lymphocytosis which is a sign of severe disease. The lymphocytosis is caused by a strong effect of pertussis toxin which may lead to pulmonary hypertension.

Diagnosis

- In infants, the diagnosis is based on direct demonstration of pertussis bacilli by culture or a PCR test. For cultures, samples should be taken via the nostrils from the posterior larynx, using a metal-shafted calcium alginate pin. Samples should be cultured immediately on fresh media (carbon cephalexin dish). For PCR, a Dacron pin is more appropriate (can be used for cultures as well). Culture dishes and sample pins can be ordered from microbiological laboratories.
- In older children and in adults, the diagnosis is made on the basis of one serum sample, as IgM and IgA antibodies increase to diagnostic levels 3–4 weeks after symptoms commence.
- Negative serological findings do not exclude whooping cough, because the sensitivity of the test often is only 50–60%.
- Fresh disease cases (duration of symptoms less than 4 weeks) in the surroundings of a patient who has a cough coming in spells can be sampled for PCR or cultures, if considered necessary.
- After diagnosis has been confirmed on the basis of results of tests relating to one patient or several patients, treatment decisions relating to contacts can be made on the basis of their clinical symptoms.

Treatment

- Infants and particularly unvaccinated children are always treated in a hospital.
- The drug of choice is azithromycin 10 mg/kg/day for 5 days, for older children and for adults 500 mg on the first day and then 250 mg daily for 4 days. Roxithromycin and clarithromycin are alternatives. Amoxicillin or cephalosporins are not useful.
- Prophylactic medication is always recommended if there is a child under 6 months of age in the same family as a whooping cough sufferer. The entire family should always be treated simultaneously.
- The primary aim of treatment is to reduce infectivity and spread. For treatment to affect symptoms it should be started 1–2 weeks after symptoms commence. In practice, it is advisable to start treatment immediately after a sample is taken for PCR, or a clinical diagnosis is reached on the basis of symptoms and the epidemiological situation suggesting whooping cough.
- If the patient has exhibited symptoms for over one month, treatment is not usually worthwhile. Repeated courses of antimicrobials are of no benefit.
- The period of isolation should be 5 days from the start of antimicrobial treatment. If symptoms have lasted for more than 3 weeks, isolation is unnecessary.
- Contacts below 7 years of age should also undergo DTaP-IPV vaccination if seroprotection has remained insufficient.
- Adults may protect themselves by taking dtap booster vaccination instead of a dT booster. This also provides additional protection to the youngest members of the family due to herd immunity.

Related sources

- Cochrane reviews

Previous authors: Matti Uhari

Last reviewed as up-to-date 5.12.2016 • Latest change 5.12.2016

Article ID: ebm00618 (029.034)

© 2018 Duodecim Medical Publications Ltd

Bijlage 3: Informatiebrief

Informatiebrief 'Adaptatie van de Duodecim Richtlijn Whooping Cough (kinkhoest)'

Beste,

Met dit schrijven willen wij graag uw medewerking vragen om deel uit te maken van een expertgroep, om vanuit uw wetenschappelijke achtergrond en praktijkervaring de verschillende al dan niet geadapteerde aanbevelingen van de duodecim richtlijn 'Whooping cough (Kinkhoest)' kritisch te bespreken en suggesties ter verbetering aan te brengen.

Doel van het onderzoek

In 2017-2018 werd in het kader van een masterpaper door 2 studenten huisartsgeneeskunde een adaptatieproject uitgevoerd van de Finse Duodecimrichtlijn 'Whooping cough' aan de Belgische context. Er werd toegespitst op een aantal klinische vragen met name diagnostiek, criteria voor doorverwijzing, behandeling en post-exposure profylactische behandeling. Aan de hand van een uitgewerkte handleiding werden verscheidene richtlijnen gezocht, beoordeeld en gebruikt in het adaptatieproces. Door deze toetsing binnen expertgroepen hopen wij relevante praktijkervaring te integreren in onze richtlijn.

Wij trachten dan ook een multidisciplinaire expertgroep samen te brengen om onze aanbevelingen te toetsen. Hiervoor zouden wij graag pediaters, pneumologen, klinisch biologen, ziekenhuisapothekers en huisartsen als experts willen uitnodigen. Op basis van ons netwerk en dat van onze promotoren, schrijven we u dan ook aan. Er zal met elke expert een interview georganiseerd worden. Er zal worden gepeild naar praktische haalbaarheid, kritische bedenken, suggesties en ervaringen.

Daarnaast zullen er 2 seminariegroepen van huisartsen-in-opleiding, dewelke doorgaan in Heist-op-den-Berg en Tessenderlo, aangeschreven worden om een discussie te houden over de aanbevelingen. Beide seminariegroepen zullen bestaan uit een 8- tot 10-tal deelnemers.

Hoe verloopt het verder onderzoek?

Tijdens de interviews zullen deze aanbevelingen worden voorgelegd aan de experts en zal er feedback gevraagd worden. Er zal ook gepeild worden naar ervaring in de praktijk met de aanpak van kinkhoest. Het interview zal met video worden vastgelegd en nadien manueel verwerkt en uitgetypt worden. Het gaat om kwalitatieve gegevens, bijgevolg zullen geen statistische analyses uitgevoerd worden.

Tijdens de vergadering in de seminariegroepen zullen deze aanbevelingen worden voorgelegd aan de seminarieleden en zal er feedback gevraagd worden. Er zal ook gepeild worden naar ervaring in de praktijk met de aanpak van kinkhoest. De vergadering zal met video worden vastgelegd en nadien manueel verwerkt en uitgetypt worden. Het gaat om kwalitatieve gegevens, bijgevolg zullen geen statistische analyses uitgevoerd worden.

Alle data zullen tijdens het project vertrouwelijk behandeld worden. De verkregen feedback wordt gebundeld en toegevoegd aan de aanbevelingen. Bij finalisatie van de aanbevelingen en MaNaMa-thesis zullen de deelnemende experten een e-mail ontvangen met in bijlage de gevalideerde versie van de aanbevelingen en MaNaMa-thesis.

Uw deelname aan deze studie betekent dat u ermee instemt dat wij gegevens over u verzamelen en deze gebruiken voor onze onderzoeksdoeleinden. Alles wat tijdens de vergaderingen wordt verteld, wordt opgenomen met video. Alle data zullen tijdens het project vertrouwelijk behandeld worden. Bijkomend zullen de bekomen opnames enkel bekeken/beluisterd en uitgetypt worden door de onderzoekers met als doel het onderzoek. Uw naam, functie en regio zullen in het uiteindelijke werk vermeld worden, al zullen de transcripts van de vergadering geanonimiseerd worden. Uw naam zal dus nooit gelinkt worden aan uw persoonlijke feedback. De onderzoekers zullen de opnames, de transcripten van de vergaderingen en de sleutel tot anonimisatie bewaren op 2 afzonderlijke persoonlijke computers die beveiligd zijn met een paswoord. Na het afronden van de data-analyse zullen de videobestanden en de persoonlijke notities van de onderzoekers van de vergadering worden vernietigd. Na afloop van het project zullen de bestanden met de transcripts aan de promotor worden bezorgd die verder zal instaan voor een veilige bewaring ervan. Conform het beleid van de KU Leuven zullen deze bestanden nog voor minstens vijf jaar bewaard worden.

Wat wordt van u verwacht?

U krijgt de aanbevelingen van tevoren toegestuurd om deze vooraf door te nemen en bedenkingen en suggesties voor te bereiden. Tijdens het interview/de discussie wordt een actieve participatie verwacht om vanuit uw wetenschappelijke achtergrond en praktijkervaring suggesties aan te brengen bij de geformuleerde aanbevelingen en reacties van andere collega's. Dit zal maximaal 2 uur in beslag nemen.

Deelname als expert levert ook u een voordeel op. U krijgt de kans met verschillende zorgverleners van andere disciplines te reflecteren over de aanpak en behandeling bij kinkhoest in eerste lijn. Niet alleen verbreedt u uw professioneel netwerk, maar daarnaast verbreedt u ook uw professioneel functioneren door mogelijks nieuwe inzichten in uw eigen handelen te kunnen meenemen. Bovendien zijn deze nieuwe inzichten getoetst aan de laatste nieuwe wetenschappelijke bewijsvoering. Daarnaast levert u een belangrijke en waardevolle bijdrage om uw kennis en ervaring te delen om zo de praktijkvoering van collega's in de toekomst te verbeteren.

Er wordt geen vergoeding voor transportkosten of geïnvesteerde tijd voorzien voor de deelnemende experten. Er zijn geen nadelen verbonden aan uw deelname.

U neemt vrijwillig deel aan deze expertgroep. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook geen reden op te geven. Tijdens de studie heeft u eveneens het recht om uw toestemming voor gelijk welke reden in te trekken. U hoeft hiervoor geen reden op te geven. Als u uw toestemming intrekt, zullen de reeds verzamelde gegevens verwijderd worden. De verantwoordelijke van de studie zou ook kunnen beslissen om de studie te stoppen indien de verzamelde gegevens sneller dan voorzien een antwoord brengen.

Als u aanvaardt om aan deze expertgroep deel te nemen, ondertekent u het toestemmingsformulier en zendt u het terug. Het onderzoeksteam zal dit formulier ook ondertekenen en zal zo bevestigen dat zij u de noodzakelijke informatie voor deze studie hebben gegeven. U zult het voor u bestemde exemplaar ontvangen.

Bij interesse of indien u bijkomende informatie wenst, ook in geval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met de onderzoeksgroep:

Huisartsen-in-opleiding: Hanne Op de Beeck en Steffie Van der Mieren

Promotor: Prof. Dr. M. Vermandere

Dit kan via onderstaande e-mailadressen:

opdebeeckhanne@outlook.com, steffievandermieren@hotmail.com, mieke.vermandere@ebpracticenet.be

Alvast bedankt voor uw tijd en we hopen op uw medewerking.

Met vriendelijke groeten,

De onderzoeksgroep

Bijlage 4: PIPOH-elementen

Klinische vraag 1: Bij patiënten met een klinisch beeld van kinkhoest, hoe accuraat is een onderzoek of test in het aantonen van de diagnose van kinkhoest?

PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patiënt/populatie	Patiënten met klinisch beeld van kinkhoest	Patiënten met reeds bevestigde diagnose van kinkhoest
Interventions	Uitvoeren van klinisch onderzoek of/en uitvoeren van technische onderzoeken	/
Professionals	Huisartsen	Alle andere gezondheidswerkers dan huisartsen
Outcomes	Bevestigen van diagnose van kinkhoest	/
Healthcare Setting	Huisartsenpraktijk (1e lijn)	Ziekenhuissetting

Klinische vraag 2: Welke zijn de indicaties voor verwijzing bij de diagnose van kinkhoest?

PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patiënt/populatie	Patiënten met klinisch beeld van kinkhoest	Immuungecompromitteerde patiënten, patiënten met voorafbestaand longlijden, patiënten met hoest van andere origine dan kinkhoest
Interventions	Behandelingen die in de ambulante zorg niet mogelijk zijn (nood aan zuurstoftherapie/intraveneuze antibiotica)	Ambulante zorg mogelijk
Professionals	Huisartsen	Alle andere gezondheidswerkers dan huisartsen
Outcomes	Complicaties, ernst van het verloop	/
Healthcare Setting	Huisartsenpraktijk (1e lijn)	Ziekenhuissetting

Bijlage 5: Zoekresultaten fase 1 – stap 2

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)	Datum
G-I-N	pertussis	2	1 niet relevant voor klinische vragen, 1 relevant doch >10j oud	21-03-18
Guideline.gov	pertussis	8	niet relevant	21-03-18
Evidence.nhs.uk	pertussis	635 (78 guidance)	laatste 10j: 51, 2 relevant, mogelijks 5 relevant (CKS)	25-04-18
Trip Database	pertussis	49	7 mogelijk relevant	25-04-18
KCE	kinkhoest	4	niet relevant, slechts summier aangehaald als vb ed	17-03-18
HGR-CSS	kinkhoest, pertussis	20	4 relevant: jaarverslag 2013, vaccinatie kinkhoest 2014, inhaalvaccinatie 2013, vaccinatie kids	17-03-18
Minerva	kinkhoest, pertussis	3	niet relevant, slechts korte aanhaling van specifiek topic	17-03-18
Farmaka	kinkhoest, perussis	0		17-03-18
Riziv	kinkhoest, pertussis	0		17-03-18
Bcfi	kinkhoest, pertussis	33	laatste 10j: 18, waarvan 4 relevant. In andere werd het slechts kort aangehaald, maar handelde niet specifiek over kinkhoest. Ook van een aantal publicaties bestond ondertussen een herziening of update	17-03-18
FOD Volksgezondheid	kinkhoest, pertussis	65	laatste 10j: 61. 13 (mogelijk) relevant	17-03-18
Agentschap zorg en gezondheid	kinkhoest, pertussis	1	relevant	19-05-18
RIVM - LCI	kinkhoest	1	relevant	19-05-18
NHG	kinkhoest	1	relevant	19-05-18

Bijlage 6: AGREE II

RICHTLIJN TITEL: Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England - PHE

	Item	Steffie	Hanne	Major remarks
Scope and purpose	1	2	4	Weinig informatie beschreven over het doel van de richtlijn
	2	1	1	Geen duidelijke omschrijving van de klinische vragen.
	3	2	3	Populatie niet duidelijk beschreven, wel bij de diagnostiek is er een duidelijk verschil gemaakt.
TOTAAL /21		5	8	
Stakeholder involvement	4	6	7	Leden van de werkgroep komen uit verschillende beroepsgroepen.
	5	1	1	Weinig tot geen informatie over het perspectief en de voorkeuren van de doelpopulatie.
	6	4	4	Duidelijke omschrijving: gezondheidswerker in de eerste lijn.
TOTAAL /21		11	12	
Rigour of development	7	2	2	Geen beschrijving van de zoektocht naar informatie.
	8	1	1	Geen informatie over selectie van de literatuur: geen inclusie/exclusiecriteria.
	9	4	5	Geen informatie over de sterke punten of beperkingen van het wetenschappelijk bewijs.
	10	1	1	Geen informatie over de methode van het opstellen van de aanbevelingen.
	11	5	5	De sterke punten of beperkingen van de aanbevelingen worden in bepaalde delen van de richtlijn beschreven: in Appendix 5 bijvoorbeeld en bij de beschrijving van de diagnostiek vindt men de voordelen en beperkingen van de testen.
	12	3	4	Bij elke aanbeveling staat een referentie naar het wetenschappelijk bewijs.
	13	1	2	We provide government, local government, the NHS, Parliament, industry and the public with evidence-based professional, scientific and delivery expertise and support. Geen vermelding hiervan.
	14	4	4	Er wordt duidelijk vermeld wanneer de richtlijn herzien werd en wat de aanpassingen waren. De methode van herziening wordt niet beschreven.
TOTAAL /56		21	24	
Clarity and presentation	15	6	6	Duidelijke aanbevelingen.
	16	6	7	Verschillende mogelijkheden van diagnostiek en behandeling zijn beschreven.
	17	7	6	Duidelijke kernaanbevelingen.
TOTAAL /21		19	19	
Applicability	18	3	5	Bij de diagnostiek adhv testen worden duidelijk beïnvloedende factoren besproken die

				effect kunnen hebben op interpretatie van de testen.
	19	5	6	Appendix 1 en 6 zijn zeer nuttig voor praktijkgerichte informatie. Ook in de richtlijn zelf zijn duidelijke kaders gemaakt die in de praktijk nuttig kunnen zijn.
	20	4	2	Geen informatie omtrent financiële zaken. Wel wordt er duidelijk vermeld of het nuttig is om een bepaalde test wel of niet uit te voeren.
	21	5	4	Duidelijke informatie over verloop van ziekte, mogelijkheid op langdurige hoest na doormaken van kinkhoest, complicaties, duidelijke oplijsting van de risicogroepen.
TOTAAL /28		17	17	

Editorial independence	22	5	4	Geen vermelding van eventuele opvatting van financierende instanties.
	23	1	1	Geen informatie over conflicterende belangen.
TOTAAL /14		6	5	

OVERALL ASSESSMENT	3	4	**REMARKS**
Strongly recommend	**X**	**X**	
Recommend (with provisos / alterations)	**X**		
Would not recommend			
Unsure			

RICHTLIJN TITEL: Acuut hoesten - NHG

	Item	Steffie	Hanne	Major remarks
Scope and purpose	1	5	6	Het doel van de richtlijn is het beschrijven van de diagnostiek, voorlichting en behandeling van patiënten met acuut hoesten.
	2	6	4	Geen duidelijke vragen beschreven maar wel duidelijke titels en tussentitels.
	3	4	4	Geen duidelijke beschrijving: iedereen met acute hoest. Acuut hoesten wordt in deze standaard gedefinieerd als hoesten dat korter dan drie weken bestaat. Wel duidelijke beschrijving van de ziektebeelden die buiten het bestek van de standaard vallen.
TOTAAL /21		15	14	
Stakeholder involvement	4	6	7	Zie totstandkoming. Ook in de handleiding over de ontwikkeling van de NHG-richtlijnen staat hier meer informatie over. Samenstelling werkgroep: Voor elke standaard wordt een werkgroep samengesteld. Hierin nemen naast huisartsen ook vertegenwoordigers van andere beroepsgroepen zitting. Het streven is naar een evenwichtige samenstelling omdat dit het draagvlak van de standaard ten goede komt. Uitgangspunten voor deze samenstelling vindt u terug in de handleiding.
	5	6	4	Zie noot 18. Wel staat er in de algemene handleiding van de totstandkoming van de standaarden een paragraaf over hoe ze rekening houden met patiëntenperspectief: zie 2.4 Patiëntenperspectief op p9 van de handleiding.
	6	7	6	Niet duidelijk vermeld in de richtlijn. Bij nakijken op de site: 'De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van veel aandoeningen die in de huisartsenpraktijk voorkomen. Het gaat daarbij om een bundeling van wetenschappelijk onderbouwde adviezen om de kwaliteit van het medisch handelen te verbeteren. Elke NHGStandaard richt zich op een bepaalde aandoening (zoals astma), klacht (zoals maagklachten) of risicofactor (zoals hoge bloeddruk) en doet duidelijke uitspraken over wat adequaat medisch handelen is. '
TOTAAL /21		19	17	
Rigour of development	7	6	5	Zie handleiding van "Ontwikkelen van NHG-Standaarden" waar de zoekstrategie te vinden is en ook in welke richtlijnen ze zoeken naar informatie. Voor de richtlijn " Acuut hoesten" is er een apart document te raadplegen met alle zoektermen. "Algemene zoekverantwoording NHG-Standaarden" De exacte data waarin gezocht werd zijn niet terug te vinden: enkel wanneer de richtlijn herzien is.
	8	6	5	In de algemene handleiding "Ontwikkelen van NHG-Standaarden" vindt men terug hoe men de informatie selecteert. Apart in de richtlijn is dit niet verder vermeld.

	9	6	5	In de noten van de richtlijn is er verdere informatie te vinden over de onderzoeken en de methodologie van de studies waarop de informatie gebaseerd is.
	10	5	5	Komt algemeen goed aan bod in de algemene handleiding van de ontwikkeling van de standaarden.
	11	5	5	Noot 21 tem 25: Duidelijke informatie over de doeltreffendheid van laboratoriumbepaling en thoraxfoto's terug te vinden in de noten. Noot 35 + 38 + 42: nut van antibioticagebruik bij acuut hoesten.
	12	4	4	Duidelijke referenties in de richtlijn zelf naar de bronnen. In de handleiding staat de algemene beoordeling van het bewijs.
	13	6	5	Zie 'Totstandkoming'. In mei 2010 werd de standaard besproken in een focusgroep van huisartsen en nadien ook commentaar door referenten gegeven. Exacte beschrijving zie totstandkoming.
	14	5	6	Totstandkoming: in oktober 2008 begon een werkgroep met de herziening van de NHGStandaard Acuut hoesten.
TOTAAL /56		43	40	

Clarity and presentation	15	6	6	Duidelijke aanbevelingen te vinden.
	16	6	6	Duidelijk de verschillende opties in verschillende populaties weergegeven.
	17	7	7	In begin van de richtlijn staat een kader met de kernboodschappen.
TOTAAL /21		19	19	

Applicability	18	4	4	In de noten vindt men redelijk wat informatie over de verschillende studies waarop de richtlijn is gebaseerd terug.
	19	5	4	Figuur 1 is een duidelijk stroomschema. Ook duidelijk informatie over risicofactoren op ernstig verloop, wanneer beter te verwijzen en voorschrijfgedrag.
	20	3	3	Af en toe wordt er vermeld dat een onderzoek of een bepaalde behandeling een hogere kost heeft dan een andere.
	21	4	4	Duidelijke informatie over hoe je de toestand moet opvolgen en controleren. Ook informatie over natuurlijk beloop van de aandoening en binnen welke tijdspanne een klinische verbetering moet optreden bij behandeling.
TOTAAL /28		16	15	

Editorial independence	22	5	6	Duidelijke vermelding in de Totstandkoming van welke auteurs wat voor soort vergoeding hebben ontvangen.
	23	4	4	Duidelijke vermelding in de Totstandkoming of er conflicterende belangen zouden zijn.
TOTAAL /14		9	10	

OVERALL ASSESSMENT	6	6	**REMARKS**
Strongly recommend	**X**	**X**	
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend			
Unsure			

Bijlage 7: Feedbackformulier leescommissie

Feedback stappen 1 t/m 5 adaptatie Duodecim-aanbevelingen ikv MANAMA-thesis jaar 1 - fase 1			
Titel Duodecim-richtlijn: Kinkhoest (whooping cough);			
Naam haio: Steffie Van der Mieren			
Naam lid leescomité: Jan-Harm KEIJZER			
Vragen			
Stap 1	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de klinische vragen concreet (duidelijk afgelijnd)?	ja		bij klnische vraag 3 zou een vergelijking tussen antibiotica- versus niet-antibioticabehandeling een interessante klinische vraag zijn geweest
Kunnen er klinische vragen geschrapt worden?	nee		
Zijn alle klinische vragen uit de Duodecim-richtlijn opgelijst?	nee	*klinisch relevant zou een bijkomende vraag zijn geweest 'welke symptomen moeten doen denken aan kinkhoest' (bvb hoe specifiek/sensitief is het kriterium hoestbuien): zie klinische beeld in de richtlijn van ebpracticenet; zo staat er in de Duodecimrichtlijn: 'Een hoest die meer dan een maand duurt is vaak pertussis en vergt altijd verdere onderzoeken', dat is een belangrijke praktische aanbeveling voor de huisarts, maar de onderliggende klinische vraag werd niet weerhouden*	
Stap 2	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Werd in alle relevante internationale bronnen gezocht?	ja		
Werd in alle relevante Belgische bronnen gezocht?	ja		
Werden alle mogelijke trefwoorden in aanmerking genomen bij het zoeken naar richtlijnen?	ja		bij prophylactische behandeling van contact-personen zou als outcome toch zeker ook kinkhoest bij contactpersonen mogen staan; de andere gezondheidswerkers hier uitsluiten lijkt me contraproductief, omdat deze juist bij de populatie kunnen behoren
Zijn de richtlijnen waarmee vergeleken wordt up-to-date?	ja		ik vind wel dat er erg ver in het verleden gegaan wordt (15jaar!); ik zou als regel 5jaar nemen, des te meer omdat er over dit onderwerp recente nieuwe informaties te verwachten zijn
Stap 3	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Worden de redenen van exclusie en inclusie van de richtlijn(en) voldoende* aangegeven?	ja		ik begrijp niet goed waarom 'Alle andere gezondheidswerkers dan huisartsen.' als exclusiecriterium wordt gebruikt, lijkt me een beperking in het bekomen van interessante informatie (zie evolutie van de eerste lijn naar multidisciplinariteit), bij klinische vraag 2 is het contraproductief, alsook 'Ziekenhuissetting.' want je zoekt net redenen voor verwijzing ;
Wordt in voldoende mate aangegeven in welke periode de auteurs van de richtlijn naar literatuur hebben gezocht?	ja		

Stap 4.1 (enkel van toepassing voor screening door studenten)	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Is de AGREE II-procedure correct toegepast door ten minste 2 beoordelaars?	ja	alle richtlijnen worden erg positief beoordeeld, en dat komt niet overeen met de evaluaties in details van sommige richtlijnen, zoals de Vlaamse richtlijn	ik begrijp niet waarom de niet geselecteerde richtlijnen in stap 3 toch met AGREE worden geevalueerd (bvb de richtlijn van CKS neAgentschap zorg en gezondheid, of wordt deze laatste weerhouden omdat het een Belgische bron is? Niet duidelijk)
Is bij negatieve scores voldoende duidelijk wat de majeure kritieken zijn?	nee	er wordt verwezen naar 'zie AGREE… Hanne en Steffie', maar dit document heb ik niet ontvangen…, jammer	
Stap 4.2-4.5			
4.2 inhoud van elke aanbeveling	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de geïnventariseerde antwoorden op de klinische vragen gericht op klinisch handelen (achtergrond-informatie hoeft niet in de tabel te staan)?	ja		als de opdracht is de richtlijn van Duodecim die staat op de ebpracticenetsite te gebruiken dan had men rekening moeten houden met de contextadaptatienoot die de redactie van ebpractinenet geplaatste heeft over antibioticagebruik in Belgie; gelukkig wordt dit door de HAIO's wel meegenomen id Belgische bronnen
Worden de niveaus van bewijskracht en/of grades of recommendation aangegeven en is het duidelijk welk classificatiesysteem er gebruikt wordt?	nee	de sterkte van de aanbeveling en de kracht van de evidentie zijn niet begrepen door de HAIO's en worden door elkaar gehaald	jammer dat geen rekening gehouden werd met de contextuele aanpassing van deze richtlijn (zie punt hierboven), anders had men de GRADE kunnen geven van deze nationale aanbeveling: 'Bij pertussis is een behandeling met antibiotica nuttig ter preventie van verdere verspreiding van de infectie (GRADE 1A). Patiënten met een bevestigde diagnose van pertussis die minder dan 3 à 4 weken symptomen vertonen komen in aanmerking voor behandeling. Na een behandeling van 5 dagen is B. pertussis in de grote meerderheid van de gevallen uit de luchtwegen van de patiënt geëlimineerd. Antibiotica hebben echter nauwelijks invloed op de evolutie van pertussis (GRADE 1A). Zuigelingen met pertussis worden gehospitaliseerd....Keuze van het antibioticum Eerste keuze: (GRADE 1C) - azithromycine Kind: 10 mg/kg per dag in 1 gift gedurende 3d; of eerste dag 10 mg/kg in 1 gift, dan 5 mg/kg per dag in 1 gift gedurende 4d Volwassene: 500 mg per dag in 1 gift gedurende 3d; of eerste dag 500 mg in 1gift, dan 250 mg per dag in 1 gift gedurende 4d - clarithromycine Kind: 20 mg/kg per dag in 2 giften gedurende 7d Volwassene: 500-1 000 mg per dag in 2 giften gedurende 7d - roxithromycine Volwassene: 300 mg per dag in 2 giften gedurende 7d'
4.3 courantheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**

Is de geciteerde evidence als onderbouwing voor de aanbeveling(en) actueel genoeg?	ja		de vraag 'Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?' werd niet ingevuld met deze PICO-elementen en ook in de annex 'zoektocht' vind ik ze niet terug, maar ik ga er van uit dat de PICO-elementen overeenkomen met deze vermeld onder stap2
Zo niet, is er een quick search gebeurd naar recentere evidentie met hoog niveau van bewijskracht?	ja		
Zo ja, worden deze referenties in het raster vermeld?	ja		
4.4 samenhang	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de beoordeling van samenhang tussen zoekstrategie, evidence en aanbeveling goed uitgevoerd en helder geformuleerd?	nee	bij de Duodecimrichtlijn zijn de Evidence Summeries de onderbouwende evidence voor de aanbeveling en had men de samenhang tussen evidentie en aanbeveling dus kunnen beoordelen, wat niet gebeurde	
4.5 toepasbaarheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de conclusie correct mbt het al dan niet extrapoleerbaar zijn van de aanbeveling naar de Belgische zorgcontext?	ja		
Stap 5	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de redenen voor adaptatie voldoende duidelijk?	ja		het blad van stap 5 werd niet ingevuld
Is de conclusie tot het al dan niet adapteren van de aanbevelingen KLINISCH/METHODOLOGISCH correct?	ja		het blad van stap 5 werd niet ingevuld
Werd voldoende vergeleken met Belgische informatie?	ja		
Is de keuze van de richtlijn voor adaptatie van de aanbeveling gefundeerd?	ja		
Eindoordeel	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Het resultaat van fase 1 vormt een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, en wordt zonder aanpassingen goedgekeurd.	ja		verwerken van informatie stap 4 in tableau stap 5 is nog te doen
Het resultaat van fase 1 vormt mits aanpassingen een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, maar wordt voorlopig nog niet goedgekeurd.	nee		
Het resultaat van fase 1 voldoet niet (als basis voor de eventuele verdere adaptatiefase), en dient opnieuw te worden doorlopen.	nee		
Advies mbt adaptatie	**Advies**	**Commentaar**	
Wat is uw advies met betrekking tot het al dan niet adapteren van deze Duodecim-richtlijn?	mineure adaptatie	opmerking: het is mij niet duidelijk of er uitgegaan wordt van de Duodecim-richtlijn (Finse richtlijn, in het Engels) of van de ebpracticenet-richtlijn (naar het Nederlands vertaalde Finse richtlijn + noten voor contextuele aanpassing)	

* met voldoende bedoelen we dat het zoek- en selectietraject voldoende transparant werd weergegeven zodat een derde partij het kan reproduceren, en nagaan welke keuzes er werden gemaakt?

Bijlage 8: Aanvraagformulier Bordetella Pertussis

REFERENTIECENTRUM VOOR BORDETELLA PERTUSSIS

☐ **AANVRAAG VOOR PCR, KWEEK, CONFIRMATIE & TYPERING VAN STAMMEN**

Gelieve dit formulier samen met een respiratoir monster op te sturen naar :

Prof. Dr D. Piérard
UZ Brussel
Microbiologie en Ziekenhuishygiëne
Laarbeeklaan 101, 1090 Jette
Tel : 02/477.50.00 (resultaten 50.30)
e-mail : labomicro@uzbrussel.be

☐ **AANVRAAG VOOR SEROLOGIE (ANTI-PT IgG)**

Gelieve dit formulier samen met een serumstaal op te sturen naar :

Dr. I. Desombere
SCIENSANO (site Elsene)
Dispatching + Dienst Immunologie
Juliette Wytsmanstraat 14, 1050 Brussel
Tel : 02/373.32.94 ; Fax : 02/373.33.67
e-mail: caroline.rodeghiero@sciensano.be

AANVRAGEND LABORATORIUM

Naam verantwoordelijke: .....
Naam laboratorium / Dienst: .....
Adres: .....
Postcode /Woonplaats: .....
Tel.: ..... Fax: .....
e-mail adres: .....

PATIENTGEGEVENS

Naam: .....
Geslacht: ❑ M ❑ V ❑ onbekend
Geboortedatum: .....
Postcode /Woonplaats: .....
Rijksregisternummer .....
Nationaliteit: .....
Recent verblijf in het buitenland ? ❑ ja ❑ nee ❑ onbekend
Zo ja, land of streek: .....

INFO OVER HET RESPIRATOIR STAAL

Identificatienummer: .....
Datum afname: .....
Type monster:
❑ nasofaryngeaal aspiraat
❑ nasofaryngeale spoeling
❑ nasofaryngeale lavage
❑ nasofaryngeale uitstrijk
❑ andere (afgeraden), preciseer .....

STAM
Identificatienummer: .....
Datum isolatie: .....
Geïsoleerd uit .....

INFO OVER HET SERUMSTAAL

Identificatienummer: .....
Datum afname: .....
Werd er reeds een eerste serumstaal onderzocht ?
❑ ja ❑ nee
Zo ja : Referentie: .....
Datum: .....

KLINISCHE GEGEVENS — **VERPLICHT**

Datum begin symptomen : .....
Hoest ? ❑ ja ❑ nee ❑ onbekend
Duur van de hoest ? ..... weken ..... dagen

Hoest vergezeld door:
Paroxysmale hoestbuien: ❑ ja ❑ nee
Gierende inspiratie ("whooping") : ❑ ja ❑ nee
Braken na het hoesten: ❑ ja ❑ nee

Episodes van apneu bij een zuigeling : ❑ ja ❑ nee
Zo ja, geef details:
Was er recent contact met een bevestigd geval ? ❑ ja ❑ nee
Zo ja, geef de referenties van dit geval:
Maakte deze patiënt reeds eerder een (bevestigde) kinkhoestinfectie door ?
Zo ja, hoe lang geleden (datum) ? .....
Werd de patiënt gehospitaliseerd ? ❑ ja ❑ nee
Andere symptomen: .....
Outcome : ❑ overleden datum overlijden: .....
❑ nog steeds ziek ❑ genezen ❑ onbekend

VACCINATIEGESCHIEDENIS — **VERPLICHT**

Werd de patiënt ooit gevaccineerd? ❑ ja ❑ nee ❑ onbekend
Zo ja,
hoeveel dosissen werden toegediend ? .....
datum laatste dosis: .....
merknaam of type vaccin: .....

VACCINATIEGESCHIEDENIS: KIND < 12 MAAND OUD

Werd de moeder tijdens de zwangerschap gevaccineerd?
❑ ja ❑ nee ❑ onbekend
Zo ja,
Datum .....

Naam + voornaam van de aanvragende geneesheer:
.....
Stempel van de aanvragende geneesheer:

Het NRC kan de gevraagde analyse enkel uitvoeren indien klinische data en vaccinatiegegevens volledig en correct werden ingevuld. Indien de aanvraag een anti-PT IgG titerbepaling na vaccinatie betreft, worden de analysekosten gedragen door de aanvrager.

Aanvraagformulier Pertussis20180321_NL.docx

Bron: https://www.wiv-isp.be/Epidemio/NRC/FORMS/Aanvraagformulier_Bordetella.pdf
https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labo/bordetella_pertussis/default.aspx