Adaptatie Duodecim richtlijn naar de Belgische zorgcontext:

Kinkhoest

Behandeling en post-exposure profylaxe

Steffie Van der Mieren, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Mieke Vermandere, Katholieke Universiteit Leuven

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 Deze masterproef betreft een adaptatie van de Finse Duodecim richtlijn 'Whooping Cough' naar de Belgische zorgcontext. Ebpracticenet, een elektronisch platform voor Evidence Based Practice voor alle Belgische zorgverleners, oordeelde dat herziening van deze richtlijn nodig was.

Onderzoeksvragen In deze masterproef zullen volgende klinische vragen besproken worden: "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?". De masterproef van Hanne Op de Beeck behandelt de accuraatheid van laboratoriumdiagnostiek en de indicaties voor verwijzing.

Methode Voor de adaptatie werd het handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim richtlijnen, opgesteld aan de hand van de 'Adapte Manual and Resource Kit', gevolgd.[1,2] Na het opstellen van de klinische vragen, gebeurde een systematische literatuurzoektocht naar bestaande relevante richtlijnen. Elke geselecteerde richtlijn werd gewaardeerd gebruik makend van het AGREE II-instrument. De weerhouden richtlijnen werden beoordeeld op vlak van inhoud, samenhang, courantheid en toepasbaarheid in de Belgische context. Voor elke klinische vraag werden de verschillende aanbevelingen met hun onderbouwing geanalyseerd en werd beslist over al dan niet adapteren van de oorspronkelijke aanbeveling. De doorlopen stappen werden gecontroleerd en goedgekeurd door de leescommissie van ebpracticenet. Vervolgens werd een eerste versie van de geadapteerde richtlijn opgesteld en onderworpen aan peerreview door huisartsen-in-opleiding, pneumologen, pediaters en klinisch biologen. Finaal werd een praktijkconsensus geformuleerd.

Resultaten Uit de literatuurzoektocht werden na selectie twee richtlijnen weerhouden. De aanbevelingen van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn werden geadapteerd aan de hand van de richtlijnen van Public Health England en het Nederlands Huisartsen Genootschap. Hierbij werd ook rekening gehouden met Belgische EBM-informatie van het Agentschap Zorg en Gezondheid en de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid. De adaptaties zijn eerder mineur: behandeling kan nuttig zijn tot 3-4 weken na het ontstaan van symptomen (i.p.v. 1-2 weken), de antibioticadoseringen werden aangepast/aangevuld conform de BAPCOC richtlijnen en gezien de uiteenlopende adviezen over post-exposure profylactische vaccinatie werd gekozen voor een algemene aanbeveling conform de Belgische context. Ook werd toegevoegd dat evidentie voor symptomatische behandeling ontbreekt, post-exposure profylactische antibioticabehandeling reeds te starten na staalafname bij een gezin met een onvolledig gevaccineerd kind, dat deze gestart dient te worden binnen de 21 dagen na de start van symptomen bij de indexpatiënt en dezelfde is als de echte behandeling. Uit peerreview bleek dat de huidige aanpak in de praktijk grotendeels overeenkomt met de aanbevelingen. Alleen op vlak van post-exposure profylactische antibioticabehandeling wordt een terughoudender beleid gehanteerd. Na goedkeuring door de leescommissie zal de geadapteerde richtlijn beschikbaar zijn via ebpracticenet.

Conclusies De richtlijn werd geadapteerd naar de Belgische context en bevat aanbevelingen omtrent behandeling, post-exposure profylactische antibioticabehandeling en vaccinatie.

Trefwoorden ICPC-code: R71 Kinkhoest**,** ICD 10: A37.0 Whooping cough due to Bordetella pertussis

Contact steffievandermieren@hotmail.com

Inhoudstafel

Inleiding 6

Methodologie 7

Fase 1: Screeningsfase 7

Stap 1. Definiëren van de scope van de aanbevelingen voor screening/adaptatie en specifiëren van de PIPOH-elementen als basis voor de klinische vragen 7

Stap 2. Zoeken naar relevante richtlijnen 8

Stap 3. Screenen van de gevonden richtlijnen 8

Stap 4. Waarderen van de geselecteerde richtlijnen 8

Stap 4.1 Evalueren van de richtlijnen met AGREE II 8

Stap 4.2 Inventariseren van de inhoud van de aanbevelingen 8

Stap 4.3 Waarderen van de aanbevelingen op samenhang 9

Stap 4.4 Waarderen van de aanbevelingen op courantheid 9

Stap 4.5 Waarderen van de aanbevelingen op toepasbaarheid 9

Stap 5. Selectie van Duodecim aanbevelingen voor verdere aanpassing 9

Stap 6. Nazicht door leescommissie 9

Fase 2: Adaptatiefase 9

Stap 7. Eerste versie opmaken 9

Fase 3: Implementatiefase 10

Stap 8. Peerreview 10

Stap 9. Formuleren van praktijkconsensus 11

Stap 10. Finaal nazicht door leescommissie 11

Resultaten 12

Fase 1: Screeningsfase 12

Stap 1. Definiëren van de scope van de aanbevelingen voor screening/adaptatie en specifiëren van de PIPOH-elementen als basis voor de klinische vragen 12

Stap 2. Zoeken naar relevante richtlijnen 12

Stap 3. Screenen van de gevonden richtlijnen 12

Stap 4. Waarderen van de geselecteerde richtlijnen 13

Stap 4.1 Evalueren van de richtlijnen met AGREE II 13

Stap 4.2 Inventariseren van de inhoud van de aanbevelingen 13

Stap 4.3 Waarderen van de aanbevelingen op samenhang 15

Stap 4.4 Waarderen van de aanbevelingen op courantheid 20

Stap 4.5 Waarderen van de aanbevelingen op de toepasbaarheid 21

Stap 4.6 Inhoud van Belgische EBM-informatie 21
Stap 5. Selectie van Duodecim aanbevelingen voor verdere aanpassing 22
Stap 6. Nazicht door leescommissie 22
Fase 2: Adaptatiefase 22
Stap 7. Eerste versie opmaken 22
Fase 3: Implementatiefase 23
Stap 8. Peerreview 23
Stap 9. Formuleren van praktijkconsensus 24
Stap 10. Finaal nazicht door leescommissie 25
Discussie 25
Conclusie 27
Dankwoord 27
Bijlagen 30

Inleiding

Kinkhoest is een besmettelijke luchtweginfectie veroorzaakt door de aerobe, gramnegatieve bacterie *Bordetella pertussis*.[3,4] Ook *Bordetella parapertussis*, nauw verwant aan *B. pertussis* kan een (milder) kinkhoestachtig ziektebeeld veroorzaken, maar is niet het voorwerp of doel van de controleactiviteiten of vaccinatiestrategie.[3]

Kinkhoest is een meldingsplichtige ziekte. Sinds 2011 stijgt in België het aantal gevallen van kinkhoest. Gegevens verkregen via Sciensano, het vroegere Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV), tonen een daling in het aantal gevallen van kinkhoest gerapporteerd via de verplichte melding. Deze daling werd vooral waargenomen in Brussel (2016: N=250, 2017: N=102) en Wallonië (2016: N=759, 2017: N=289). In Vlaanderen echter was er een lichte toename van het aantal gevallen gerapporteerd via de verplichte melding (2016: N=1060, 2017: N=1108). Volgens gegevens van de verplichte melding werden in 2017 kinderen jongeren dan 1 jaar het vaakst getroffen, gevolgd door kinderen van 10-12 jaar en volwassenen van 40-45 jaar.[5]

Verspreiding vindt aërogeen plaats via druppelinfectie.[6] De incubatieperiode duurt meestal 7 tot 10 dagen (maximaal 21 dagen).[3,4,7] Het kenmerkende klinische verloop kent drie fasen: een catarrale fase, een paroxysmale fase en een reconvalescentiefase. De eerste symptomen, in de catarrale fase, zijn deze van een (neus)verkoudheid en een algeheel malaisegevoel. Vooral 's nachts is er een harde droge prikkelhoest, dewelke later ook overdag optreedt. Na één tot twee weken gaat deze catarrale fase over naar een paroxysmale fase, die ruim twee weken kan duren. In dit stadium zijn er meerdere, elkaar snel opvolgende, expiratoire hoeststoten, waarna een lange piepende/gierende inhalatie volgt. Het hoesten kan gepaard gaan met het opgeven van taai, helder sputum. Soms braakt de patiënt. In de reconvalescentiefase gaan de typische hoeststoten over in een losse hoest, die nog weken tot maanden kan duren. Afwijkingen van dit typische beloop met kenmerkende symptomen zijn mogelijk, zoals bij prematuren, pasgeborenen, zuigelingen en gevaccineerde kinderen en volwassenen.[3,4,6] Niet of gedeeltelijk gevaccineerde zuigelingen jonger dan een jaar hebben een verhoogd risico op complicaties.[3]

Vaccinatie tegen kinkhoest is opgenomen in het basisvaccinatieschema. De primaire vaccinatie van zuigelingen tegen difterie, tetanus en kinkhoest gebeurt met een gecombineerd hexavalent vaccin en start wanneer het kind de leeftijd van 8 weken (aanbevolen) en tenminste 6 weken heeft bereikt. Ze bestaat uit 3 dosissen met telkens een interval van 4 weken. Herhalingsinentingen worden aanbevolen op de leeftijd van 15 maanden, op de leeftijd tussen 5 en 7 jaar en op de leeftijd tussen 14 en 16 jaar.[8,9] Boostervaccinatie wordt aangeraden bij volwassenen die professioneel veel met kleine kinderen werken, bij zwangere vrouwen tijdens elke zwangerschap (tussen week 24 en 32), voor cocoonvaccinatie en bij volwassenen naar aanleiding van de 10-jaarlijkse vaccinatie tegen tetanus en difterie.[9,10] Zowel na vaccinatie als na doormaken van kinkhoest is er geen blijvende immuniteit.[4,6]

Deze thesis kadert in de adaptatie van de Finse Duodecim richtlijnen naar de Belgische zorgcontext. Ebpracticenet is een elektronisch platform voor Evidence Based Practice voor alle Belgische zorgverleners. In aanvulling op dit platform is er ook toegang tot de internationale databank met de door de Finse artsenvereniging Duodecim ontwikkelde "EBM guidelines". Deze Duodecim richtlijnen

werden internationaal geaccrediteerd, maar zijn op heden nog niet allemaal aangepast aan de Belgische situatie. Richtlijnen die door de redactie van ebpracticenet een negatieve beoordeling kregen op basis van kwaliteit van inhoud, consistentie van aanbeveling met inhoud en/of toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext dienen te worden herzien volgens een nauwkeurig beschreven, uniforme procedure.[1] Zo ook de richtlijn "Whooping cough", dewelke werd herzien door de twee huisartsen-in-opleiding Hanne Op de Beeck en Steffie Van der Mieren. Na goedkeuring van de leescommissie van ebpracticenet zullen de ontwikkelde praktijkrichtlijnen gepubliceerd worden op de database van ebpracticenet, waardoor ze beschikbaar worden voor Belgische zorgverleners. Als huisarts-in-opleiding is het een unieke opportuniteit om aan een dergelijk groots project je steentje te kunnen bijdragen.

Methodologie

Het handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op ebpnet.be was de leidraad voor de adaptatie van de Duodecim Richtlijn 'Whooping cough'.[1]Het hierin beschreven proces werd opgemaakt aan de hand van de 'Adapte Manual and Resource Kit'.[2] De adaptatie verloopt in drie fasen: de screeningsfase, de adaptatiefase en de implementatiefase. Elke fase wordt nog verdeeld in verschillende stappen. Alle doorlopen stappen van de eerste twee fasen werden zorgvuldig gedocumenteerd in de hiervoor bestemde matrix (zie bijgevoegde USB-stick). Voor fase 3 werd goedkeuring verkregen van de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven (zie bijlage 1 en 2 voor respectievelijk aanvraag en goedkeuring).

Fase 1: Screeningsfase

De Duodecim Richtlijn 'Whooping cough' werd bij een screening door ebpracticenet weerhouden op basis van inhoudelijke of contextuele afwijkingen met gelijkaardige relevante richtlijnen (zie bijlage 3 voor de oorspronkelijke Duodecim richtlijn). Het doel van deze eerste fase is het opstellen van praktische en wetenschappelijk correcte aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Deze screeningsfase omvat vijf stappen, beginnend met het definiëren van de scope van de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd worden en bepalen van de PIPOH-elementen. Vervolgens werd een systematische zoektocht ondernomen naar relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM-informatie. De gevonden informatie werd gescreend, de gevonden richtlijnen werden gewaardeerd en uiteindelijk werd beslist of de aanbeveling geadapteerd dient te worden.

Stap 1. Definiëren van de scope van de aanbevelingen voor screening/adaptatie en specifiëren van de PIPOH-elementen als basis voor de klinische vragen

Er werd gestart met het selecteren van subthema's, waarvoor het zinvol is om een vergelijking te maken met andere richtlijnen. Deze subthema's werden vertaald in een PIPOH, wat staat voor P: patient population/disease characteristics, I: intervention(s) of interest, P: professionals targeted by the guideline, O: outcomes and endpoints to be taken into consideration en H: healthcare setting and context. De PIPOH-elementen werden gebruikt als basis om de klinische vragen te formuleren.

Stap 2. Zoeken naar relevante richtlijnen

Op basis van de gedefinieerde klinische vragen werd een zoekstrategie bepaald. De gebruikte Mesh termen zijn whooping cough, pertussis en kinkhoest. Met de volgende inclusiecriteria werd rekening gehouden: Nederlands- of Engelstalig, gepubliceerd in de laatste tien jaar en huisarts (1e lijn) als eindgebruiker.

Eerst werd gezocht naar al bestaande richtlijnen op de database van GIN (Guidelines International Network). Vervolgens werden NGC (National Guideline Clearinghouse; guideline.gov), NHS (National Health Service) guideline finder (www.evidene.nhs.uk) en Trip Database geraadpleegd.
Aanvullend werd gezocht op relevante Belgische bronnen naar EBM publicaties betreffende het onderwerp en de klinische vragen: KCE (Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg), HGR (Hoge Gezondheidsraad), Minerva, Farmaka, RIZIV (Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering), BCFI (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie), FOD (Federale Overheidsdient) Volksgezondheid en Agentschap Zorg en Gezondheid. Ook de websites van NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap) en RIVM-LCI (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu – Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding) werden geraadpleegd.

Alle resultaten en beslissingen tijdens deze stap werden genoteerd in de matrix.

Stap 3. Screenen van de gevonden richtlijnen

Alvorens een doorgedreven beoordeling te starten, werd een eerste screening van de gevonden richtlijnen uitgevoerd. Hierbij werd nagekeken of de gevonden richtlijn een antwoord biedt op de geformuleerde klinische vragen.

Stap 4. Waarderen van de geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1 Evalueren van de richtlijnen met AGREE II

Elke geselecteerde richtlijn werd door beide onderzoekers onafhankelijk van elkaar gewaardeerd met het AGREE II instrument. AGREE staat voor Appraisal of Guidelines Research & Evaluation. Het AGREE II instrument is een algemeen hulpmiddel voor richtlijnmakers en -gebruikers om de methodologische kwaliteit van klinische richtlijnen te beoordelen. Het instrument bestaat uit 23 items verdeeld over 6 domeinen. De domeinen zijn: 1) Onderwerp en doel, 2) Betrokkenheid van belanghebbenden, 3) Methodologie, 4) Helderheid en presentatie, 5) Toepassing, 6) Onafhankelijkheid van de opstellers. Hierna volgt het 'Algemeen oordeel' met nog 2 globale scoringitems, namelijk de beoordeling van de totale kwaliteit van de richtlijn en of de richtlijn wordt aanbevolen voor gebruik in de praktijk. Elk van de 23 items werd gescoord volgens een schaal van 1 (zeer oneens) tot 7 (zeer eens).[11]

Stap 4.2 Inventariseren van de inhoud van de aanbevelingen

Voor elke klinische vraag werden de aanbevelingen uit de verschillende geselecteerde richtlijnen genoteerd in een matrix. Ook het onderliggende bewijs en de gegeven graad van aanbeveling werden hierbij telkens vermeld.

Stap 4.3 Waarderen van de aanbevelingen op samenhang
Bij de beoordeling van de samenhang werden drie stappen doorlopen. Eerst werden de gebruikte zoekstrategie en de focus van de klinische vraag nagekeken. Vervolgens was er de evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidence en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd. Tot slot werd de samenhang tussen de interpretatie van de evidence en de geformuleerde aanbeveling beoordeeld.

Stap 4.4 Waarderen van de aanbevelingen op courantheid
Om de aanbeveling te waarderen op courantheid werd gekeken naar de publicatiedatum van de gebruikte literatuur. Er werd nagekeken of van de gevonden richtlijnen een update rapport verschenen was. Aansluitend werd volgens een watervalprocedure gezocht naar informatie verschenen na de publicatiedatum van de richtlijn. Eerst werd, gebruik makend van PICO-elementen, gezocht in de database van Cochrane en vervolgens via MEDLINE.

Stap 4.5 Waarderen van de aanbevelingen op toepasbaarheid
De aanbeveling werd ook gewaardeerd op vlak van toepasbaarheid in de Belgische context. Bij deze beoordeling werd rekening gehouden met de overeenkomst tussen de doel- en patiëntengroep besproken in de bron richtlijn met de Belgische context, evenals met de verwachtingen en voorkeuren van patiënten. Ook de toepasbaarheid in de Belgische praktijk en de eventuele aanwezigheid van culturele conflicten die de implementatie kunnen bemoeilijken, werden in rekening gebracht.

Stap 5. Selectie van Duodecim aanbevelingen voor verdere aanpassing
In deze stap gebeurde voor elke klinische vraag een analyse van de verschillende aanbevelingen en hun onderbouwing. Er werd beslist of de aanbeveling al dan niet geadapteerd dient te worden. Alle beslissingen werden genoteerd in de matrix.

Stap 6. Nazicht door leescommissie
Als tussentijdse controle op het werkproces en de geselecteerde inhoud werden de resultaten van de doorlopen stappen voorgelegd aan de leescommissie van ebpracticenet (bijlage 8).

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7. Eerste versie opmaken
De aanbevelingen geformuleerd door Duodecim werden elk vergeleken met de weerhouden aanbevelingen uit te matrix. Bij belangrijke afwijkingen werd de tekst van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn herschreven.

Aan elke aanbeveling werd een GRADE toegekend. Dit is een methode om op overzichtelijke wijze enerzijds de kwaliteit van het onderliggende bewijs en anderzijds de sterkte van de aanbeveling te beschrijven. De bewijskracht wordt vertaald naar een lettercode, de graad van aanbeveling in een cijfer (tabel 1).

Tabel 1. GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Bron: (1)

		Voordelen vs nadelen en risico's	**Methodologische kwaliteit van de studies**	**Implicaties**
1 A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigend bewijs van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
1 B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterk bewijs vanuit observationele studies	
1 C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er nieuwer bewijs beschikbaar komt *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
2 A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigend bewijs van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*
2 B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterk bewijs van observationele studies	
2 C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- en nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8. Peerreview

De richtlijn werd voorgelegd aan twee verschillende seminariegroepen en een groep van experten. Zij werden persoonlijk, via mail of telefonisch gecontacteerd op basis van het netwerk van de onderzoekers, hun praktijkopleiders en de promotor.

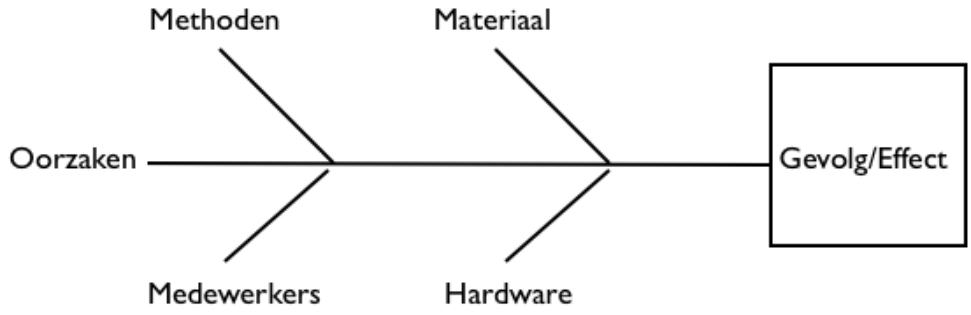
Een seminariegroep bestaat telkens uit een tiental huisartsen-in-opleiding en wordt begeleid door een stagecoördinator. Ik stelde op 22 januari 2019 de richtlijn voor in mijn eigen seminariegroep te Tessenderlo met Dr. Lucas Ceulemans als stagecoördinator. Collega Hanne Op de Beeck deed dit in haar seminariegroep te Heist-op-den-Berg op 5 februari 2019 met Dr. Elsbeth Van Herck als stagecoördinator.

De groep van experten bestaat uit pneumologen, pediaters en klinisch biologen. Er werd gekozen om ook de tweede lijn te raadplegen gezien kinkhoest geen frequente pathologie is in een huisartsenpraktijk. Van elke discipline werd getracht minstens twee personen te raadplegen.
Er werd telkens gestart met een bevraging van hun ervaring met kinkhoest. Vervolgens werden de verschillende geadapteerde richtlijnen voorgesteld. Per richtlijn werd gepeild naar de overeenkomst met het handelen in de huidige praktijk en naar de toepasbaarheid in de praktijk. Ook werd gevraagd wat mogelijke faciliterende factoren of barrières waren. Tot slot was er de mogelijkheid om opmerkingen of suggesties te uiten. Tijdens de seminariegroepen werden de richtlijnen telkens getoond via een powerpointpresentatie. Bij de interviews met de experten werden de richtlijnen en vragen hen op papier voorgelegd en konden ze zowel schriftelijk als mondeling antwoord geven.

Het onderzoek werd goedgekeurd via de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven (zie bijlage 1 en 2 voor respectievelijk aanvraag en goedkeuring). De informatiebrief, het informed consent formulier, de powerpointpresentatie en de schriftelijke versie voor de experten zijn terug te vinden in bijlage 4 tem 7. De ondertekende informed consents en ingevulde antwoordformulieren zijn beschikbaar voor inzage bij de onderzoekers.

Stap 9. Formuleren van praktijkconsensus

Als laatste stap van de implementatiefase werd de geadapteerde richtlijn getoetst in de eigen praktijk. De huidige aanpak in de opleidingspraktijk, waar ik werkzaam ben, werd besproken aan de hand van enkele fictieve casussen. Vervolgens werd bekeken waar er werd afgeweken van de richtlijn en wat eventuele barrières zijn om de richtlijn niet uit te voeren zoals voorgesteld. Hierbij werd gebruik gemaakt van het visgraat- of Ishikawa-diagram, zoals in figuur 1 afgebeeld. Tot slot werd een consensus voor de praktijk geformuleerd.



Figuur 1. Visgraatdiagram. Bron: (1)

Stap 10. Finaal nazicht door leescommissie

De geadapteerde richtlijn wordt voorgelegd aan de leescommissie van ebpracticenet ter goedkeuring.

Resultaten

Fase 1: Screeningsfase

Stap 1. Definiëren van de scope van de aanbevelingen voor screening/adaptatie en specifiëren van de PIPOH-elementen als basis voor de klinische vragen

De geselecteerde (sub)thema's waarvoor het zinvol was om een vergelijking te maken met andere richtlijnen waren diagnostiek, indicaties voor verwijzing, medicamenteuze behandeling en post-profylactische behandeling. Volgens de hierboven werkwijze werden volgende klinische vragen opgesteld en weerhouden:

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?**

In deze thesis zullen de laatste drie klinische vragen behandeld worden. Voor de bijhorende PIPOH-elementen wordt verwezen naar de matrix. De eerste twee klinische vragen worden besproken in de thesis van collega Hanne Op de Beeck.

Stap 2. Zoeken naar relevante richtlijnen

De zoekstrategie werd reeds hogerop bij het onderdeel methodologie beschreven. Een overzicht van de geconsulteerde databanken met de gebruikte zoektermen, het aantal hits, de relevante commentaren en de zoekdata is terug te vinden in de matrix.

Stap 3. Screenen van de gevonden richtlijnen

Na een eerste screening van de zoekresultaten werden de volgende drie richtlijnen weerhouden:

1) Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England – Public Health England PHE – Verenigd Koninkrijk – 2018[7]
2) Whooping Cough – Clinical Knowledge Summaries CKS – Verenigd Koninkrijk – 2017[12]
3) Acuut hoesten – Nederlands Huisartsen Genootschap – Nederland – 2013[6]

De tweede richtlijn van Clinical Knowledge Summaries (CKS) werd na overleg met de promotor uitgesloten, daar deze gebaseerd is op de richtlijn van Public Health England (PHE).

Belgische EBM-informatie werd verkregen vanuit onderstaande bronnen:

1) Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen Pertussis - Kinkhoest – Agentschap Zorg en Gezondheid – België – 2017[4]
2) Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk – Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid BAPCOC – België – 2012[13]
3) Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen – Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie BIVKM / BAPCOC – België – 2017[14]

Stap 4. Waarderen van de geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1 Evalueren van de richtlijnen met AGREE II

De drie weerhouden richtlijnen werden geëvalueerd met het AGREE II instrument. Voor de volledige evaluatie met de gedetailleerde scores en opmerkingen wordt verwezen naar de matrix. De richtlijn van NHG kreeg van beide onderzoekers de hoogste score toegekend. De richtlijn van CKS werd hoger gescoord dan deze van PHE, doch werd uiteindelijk uitgesloten gezien de richtlijn van CKS gebaseerd is op deze van PHE. Volledigheidshalve werd ook de richtlijn van Agentschap Zorg en Gezondheid gewaardeerd gebruik makend van het AGREE II instrument.

Stap 4.2 Inventariseren van de inhoud van de aanbevelingen

Voor de aanbevelingen uit de oorspronkelijke Duodecim richtlijn wordt verwezen naar de matrix en bijlage 3.

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

De aanbevelingen van PHE in verband met medicamenteuze behandeling zijn de volgende:

- Suspected/epidemiologically linked/confirmed cases should be treated with antibiotics if within 21 days of onset of symptoms.[7]
- For suspected, epidemiologically linked or confirmed cases, recommended antibiotic regimens are summarised in Table 2 (Table 2 is terug te vinden in de matrix).[7]

De overige aanbevelingen van PHE horend bij deze klinische vraag geven meer details over de verschillende soorten antibiotica met hun indicaties en zijn terug te vinden in de matrix. De besproken antibiotica zijn azithromycine, clarithromycine, erythromycine en co-trimoxazole.

Alleen aan de eerste aanbeveling werd een level of evidence toegekend: “strongly recommended (on the basis of more than two consistent, well-conceived, well executed studies with control groups or longitudinal measurements)”.[7] Voor de overige aanbevelingen was noch een graad van aanbeveling noch een niveau van evidentie beschikbaar, ook niet bij navraag aan de auteurs via mail.

In de NHG-Standaard Acuut Hoesten zijn twee aanbevelingen in verband met medicamenteuze behandeling terug te vinden, namelijk:

- Behandel- en profylaxeschema:
    - Kinderen vanaf 1 maand tot 18 jaar: azithromycine 1 maal daags 10 mg/kg gedurende 3 dagen, maximaal 500 mg/dag
    - Volwassenen: azithromycine 1 maal daags 500 mg gedurende 3 dagen of bij zwangerschap en lactatie erythromycine 4 maal daags 500 mg gedurende 7 dagen.[6]
- Het gebruik van inhalatiecorticosteroïden, salbutamol, antitussiva of antihistamines voor de symptomatische behandeling van hoesten bij kinkhoest kan niet worden onderbouwd en wordt daarom afgeraden.[6]

Geen van beide aanbevelingen kreeg een graad van aanbeveling of niveau van bewijskracht toegekend. In de handleiding voor het ontwikkelen van NHG-Standaarden wordt besproken hoe bewijs te beoordelen en graderen met behulp van GRADE, alsook dat NHG de onderverdeling van GRADE in sterke en voorwaardelijke (zwakke) aanbevelingen niet expliciet hanteert, maar deze tot uitdrukking brengt door de formulering van de aanbeveling.[15] Het bijvoegen van evidence-tabellen van

afzonderlijke onderzoeken en GRADE evidence-profielen wordt bestempeld als optioneel en is niet aanwezig bij deze standaard. Ook na bevragen via mail konden deze niet worden verkregen.

Klinische vraag 4: Wat zijn de indicaties voor post-exposure profylactische antibiotische behandeling voor contactpersonen van patiënten met diagnose kinkhoest?
In de richtlijn van PHE handelt onderstaande aanbeveling hieromtrent:

- Chemoprophylaxis should be offered to all close contacts when onset of illness in index case is within the preceding 21 days AND there is a close contact in a priority group present.[7]

In de evidence table is terug te vinden: "recommended on the basis of more than one well-conceived, well executed, controlled, or time series study; or more than three studies with more limited execution".[7] Er werd geen graad van aanbeveling toegekend.

De aanbevelingen in de NHG-standaard die betrekking hebben op post-exposure profylactische antibiotische behandeling zijn:

- In een aantal gevallen, als de kinkhoestpatiënt contact heeft (gehad) met niet-gevaccineerde of onvolledig gevaccineerde kinderen < 1 jaar, een hoogzwangere, of een kind met ernstig onderliggend hart- of longlijden, of als kinkhoest in een verblijfsinstelling of kinderdagverblijf wordt vastgesteld, wordt een specifiek beleid gevoerd.[6]
- Bevestig alvorens tot maatregelen over te gaan de diagnose kinkhoest bij de indexpatiënt (de van kinkhoest verdachte patiënt) door laboratoriumonderzoek.[6]
- Dit geldt niet als de van kinkhoest verdachte patiënt deel uitmaakt van een gezin met niet-gevaccineerde of onvolledig gevaccineerde kinderen of kinderen die op het punt staan geboren te worden; in deze gevallen wordt in afwachting van de laboratoriumdiagnostiek alvast met behandeling en profylaxe gestart.[6]
- Maatregelen buiten het gezin worden alleen ingesteld na overleg met de GGD en na bevestiging van de diagnose bij de indexpatiënt.[6]
- Profylaxe moet worden ingesteld binnen drie weken na aanvang van de hoestbuien bij de indexpatiënt.[6]
- Behandel- en profylaxeschema:
    - Kinderen vanaf 1 maand tot 18 jaar: azithromycine 1 maal daags 10 mg/kg gedurende 3 dagen, maximaal 500 mg/dag
    - Volwassenen: azithromycine 1 maal daags 500 mg gedurende 3 dagen of bij zwangerschap en lactatie erythromycine 4 maal daags 500 mg gedurende 7 dagen.[6]

Er is geen graad van aanbeveling of niveau van bewijskracht beschikbaar.

Klinische vraag 5: Wat zijn de indicaties voor post-exposure profylactische vaccinatie voor contactpersonen van patiënten met diagnose kinkhoest?
De PHE richtlijn vermeldt hierover volgende aanbevelingen:

- For those who are offered chemoprophylaxis, a booster dose of Pertussis containing vaccine is recommended for contacts aged 10 years or above.[7]
- Immunisation should be considered for those who have been offered chemoprophylaxis:
    - unimmunised and partially immunised contacts up to the age of 10 years should complete the schedule with the appropriate vaccine

- a booster dose of pertussis containing vaccine is recommended for individuals aged 10 years or older (for pregnant women see Section 1.7.3), who have not received a dose of pertussis-containing vaccine in the last five years and no TdIPV vaccine in the preceding month.[7]

– Post-exposure vaccination in pregnancy is important and specifically recommended in the following individuals who have not already received a pertussis containing vaccine more than one week and less than five years ago:
    - for women exposed to pertussis after 32 weeks, OR
    - for women exposed to pertussis at any stage of pregnancy if they are at risk of transmitting to 'vulnerable' individuals in 'Group 1', eg a healthcare worker.[7]

Voor elk van deze aanbevelingen is het evidence niveau ''indicated on the basis of previous scientific observations and theoretic rationale, but case controlled or prospective studies do not exist''.[7]

In de NHG-Standaard zijn de twee onderstaande aanbevelingen terug te vinden:

– Preventieve maatregelen naar aanleiding van een geval van kinkhoest in een gezin met een ongevaccineerde zuigeling of een kind met een verhoogd risico op complicaties:
    - Bij zuigelingen tot acht weken kan de eerste vaccinatie (die normaliter wordt gegeven als het kind twee maanden oud is) worden vervroegd (de eerste vaccinatie kan vanaf de leeftijd van vier weken worden gegeven).
    - Bij kinderen tot vijf jaar die onvolledig gevaccineerd zijn, kan een aanvullende vaccinatie worden gegeven.[6]
– In een aantal gevallen, als de kinkhoestpatiënt contact heeft (gehad) met niet-gevaccineerde of onvolledig gevaccineerde kinderen < 1 jaar, een hoogzwangere, of een kind met ernstig onderliggend hart- of longlijden, of als kinkhoest in een verblijfsinstelling of kinderdagverblijf wordt vastgesteld, wordt een specifiek beleid gevoerd.[6]

Ook hier wordt door NHG geen niveau van bewijskracht of graad van aanbeveling toegekend.

Stap 4.3 Waarderen van de aanbevelingen op samenhang

Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?

In de richtlijn van PHE wordt geen duidelijke zoekstrategie weergegeven. Er wordt enkel zeer algemeen vermeld: "These guidelines, which update the 2012 Health Protection Agency (HPA) Guidelines for the public health management of pertussis, are based on a recent review of all currently available scientific evidence and consultation with experts where required".[7] Dit werd bij de auteurs expliciet nagevraagd (via mail), maar er was geen verdere informatie over de zoekstrategie beschikbaar. Om de aanbevelingen alsnog te kunnen waarderen op samenhang werd gekeken naar de referenties (numeriek systeem, waarbij het cijfer van de betreffende bron telkens vermeld staat in de tekst).

Op de website van NHG staat te lezen dat het zoeken naar de onderbouwende literatuur voor een NHG-Standaard uiteen valt in twee delen: enerzijds een algemene zoekverantwoording die geldt voor alle standaarden en anderzijds een specifieke zoekstrategie die voor de onderhavige standaard is gebruikt.[16] De algemene zoekverantwoording onthult dat relevante artikelen worden gezocht door middel van zoekacties in Cochrane Library, Clinical Evidence, Embase en Pubmed (Medline). Waar geïndiceerd, worden (methodologische) filters voor systematische reviews, diagnostiek, etiologie, therapie en prognostische studies gebruikt. Ook uit literatuurreferenties van al bekende artikelen

worden artikelen geëxtraheerd. Daarnaast wordt gezocht naar andere richtlijnen in de database van het US National Guideline Clearinghouse en op websites van belangrijke richtlijnorganisaties (NICE, SIGN, etc.). Tevens wordt op internet gezocht naar elektronisch beschikbare of in druk verschenen richtlijnen van andere nationale en internationale medische instanties. De gevonden artikels worden voorgeselecteerd op relevantie voor de vraagstelling (met name aansluiting bij de eerstelijnsgeneeskunde).[17] De specifieke zoekstrategie is een oplijsting van alle gebruikte zoektermen en -combinaties in de NHG-Standaard Acuut Hoesten. Voor het gedeelte Richtlijnen kinkhoest worden de volgende twee zoekcombinaties relevant geacht: *"whooping cough/diagnosis"[mh] AND PCR[tw]* en *"whooping cough"[mh] AND ("Treatment Outcome"[Mesh] OR efficacy[tw])*.[18] Ook de noten in de standaard zijn relevant bij het achterhalen van de zoekstrategie, daar hun doel is om transparant en expliciet te maken hoe een aanbeveling tot stand is gekomen en welke literatuur en argumentatie eraan ten grondslag ligt.[15]

<u>Klinische vraag 3</u>: Wat is de medicamenteuze behandeling van kinkhoest?

Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?

In de Duodecim richtlijn geeft de evidence summary Antibiotics for whooping cough (pertussis) (level of evidence A) onderbouwende evidentie weer. Een Cochrane review van Altunaiji et al. (2007) stelt dat kortdurende antibioticabehandeling (azithromycine 3 of 5 dagen, clarithromycine 7 dagen of erythromycine 7 dagen) even effectief is als langdurige antibioticabehandeling (erythromycine 14 dagen) op vlak van eradicatie van Bordetella pertussis uit de nasofarynx (RR 1.01; 95% CI 0.98-1.04), klinische verbetering en microbiologisch herval, maar minder nevenwerkingen had (RR 0.66; 95% CI 0.52-0.83).[19] De kwaliteit van de 11 geïncludeerde studies was variabel, slechts 1 studie keek naar antibiotica versus geen behandeling en studies specifiek over volwassenen (totaal 1796 patiënten, waarvan 1628 kinderen en 168 volwassenen) ontbraken. Dit wordt door de auteurs correct geïnterpreteerd, inclusief vermelding variabele kwaliteit van geïncludeerde studies, en samengevat als "*Antibiotics are effective in eliminating Bordetella pertussis from patients with whooping cough but do not alter the subsequent clinical course of the illness. Preferred regimens are three or five days of azithromycine or seven days of clarithromycine*". Erythromycine behoort niet tot de voorkeursbehandeling, omwille van meer nevenwerkingen, zoals vermeld in de Cochrane review.

De evidence summary Symptomatic treatment of cough in whooping cough (level of evidence D) handelt over de Cochrane review van Wang et al. (2014).[20] De gegevens vermeld over het aantal geïncludeerde studies, het aantal deelnemers, de verdeling kinderen en volwassenen, het aantal studies bruikbaar voor analyse, de resultaten, weergegeven in een tabel, en conclusie komen overeen met de Cochrane review. Ook wordt, overeenkomstig de Cochrane review, terecht een opmerking over de quality of evidence vermeld. De samenvatting "*Drug therapy might possibly not be effective for symptomatic treatment of cough in whooping cough, but the evidence is insufficient*" kan als consistent beschouwd worden. De originele Duodecim richtlijn formuleert geen aanbeveling over symptomatische behandeling van de hoest bij kinkhoest.

In de PHE richtlijn wordt aangehaald: "*studies investigating the use of antibiotics for preventing onward transmission have only demonstrated efficacy if treatment is given within 7-14 days of onset of illness*" en "*more recent studies have demonstrated that early treatment of cases (within 7-14 days of onset) can prevent onward transmission*".[7] Dit is een correcte interpretatie van de artikels van Khetsuriani et

al. (2001) en Terry et al. (2015).[21,22] De derde referentie wordt buiten beschouwing gelaten, daar er geen artikel te vinden is overeenkomstig met auteurs, titel én publicatiedatum. Bij de verdere uitweiding wordt ook verwezen naar de review van Dodhia en Miller (1998), waar 2 van de geïncludeerde studies ook het belang van vroegtijdige behandeling van de bronpatiënt aantonen.[23]
De tabel met aanbevolen antibiotica werd overgenomen uit BNF 75 (March 2018) en BNF for Children 2017-18, doch deze zijn niet (gratis) online raadpleegbaar, waardoor consistentie niet kan worden nagegaan. Het is niet duidelijk waarop de voorkeur antibiotica bij kinderen jonger dan 1 maand is gebaseerd (gezien tabel kan vermoed worden ook op basis van BNF).
De artikels van Lebel et al. (2001) en Langley et al.(2004) worden correct samengevat als "*a number of studies have established the safety and efficacy of newer macrolides for eradicating B. pertussis*".[7,24,25]
Ook de resultaten uit de hierboven reeds besproken Cochrane review van 2007 worden hier correct toegepast.[19]
Als onderbouwing voor co-trimoxazole worden drie referenties aangehaald: Cochrane review van Altunaiji et al. (2007), Hoppe et al. (1989) en Henry et al. (1981).[19,26,27] Deze laatste 2 werden ook geïncludeerd in de Cochrane review van Altunaiji et al. (2007).[19] "*For those patients where a macrolide is contra-indicated or is not tolerated, cotrimoxazole is effective in eradicating B. pertussis from the nasopharynx and can serve as an alternative agent*" is consistent met de resultaten en het besluit van de Cochrane.[7]
In de richtlijn staat "*Potential concerns regarding an association between maternal erythromycin therapy (in late pregnancy) and infant hypertrophic pyloric stenosis have largely been refuted*".[7] Dit vat de artikels van Louik et al. (2002), Cooper et al. (2002) en Mahon et al. (2001) op een correcte manier samen.[28-30]

In de NHG-Standaard is de onderbouwing voor deze vraag terug te vinden in Noot 53: Medicamenteuze therapie bij kinkhoest.[6] De aanbeveling betreffende de antibiotica is opnieuw gebaseerd op de Cochrane review van Altunaiji et al. (2007).[19] De resultaten uit deze review worden correct gepresenteerd. NHG vermeldt ook de conclusie van de auteurs van de review, doch deze is slechts zeer summier in vergelijking met de conclusie terug te vinden in de eigenlijke Cochrane. Zo worden de verschillende antibiotica met hun dosering hier niet uitdrukkelijk vermeld. De aanbeveling omtrent inhalatiecorticosteroïden, salbutamol, antitussiva en antihistamines als symptomatische behandeling werd opgesteld op basis van de Cochrane review van Pillay et al. (2003), doch deze review werd teruggetrokken in 2008 omwille van onmogelijkheid update wegens tijdsbeperking.[31] Heden is wel een update beschikbaar, maar deze wordt niet beschouwd. De resultaten uit de review van 2003 werden correct geïnterpreteerd.

Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?
De voorkeursantibiotica azithromycine en clarithromycine en de behandelduur uit de aanbeveling van Duodecim komen overeen met de evidence summary. Over roxithromycine, amoxicilline of cephalosporines wordt niet gesproken in de evidence summary of Cochrane. De dosering komt niet aan bod in de evidence summary, maar hierin komt de aanbeveling niet volledig overeen met de Cochrane: volgens de aanbeveling "*azithromycine 10 mg/kg/day for 5 days"* en volgens Cochrane "*three days of azithromycin (10 mg/kg as a single dose); five days of azithromycin (10 mg/kg on the first day of treatment and 5 mg/kg once daily on the second day to fifth days of treatment)"*.[19]

Hoewel de evidence summary en Cochrane beschrijven dat antibiotica het klinisch verloop van de ziekte niet beïnvloeden, staat in de aanbeveling dat de antibiotica binnen de 1-2 weken na het begin van de symptomen gestart moeten worden om het klinisch verloop te beïnvloeden. "*The primary aim of treatment is to reduce infectivity and spread"* zou theoretisch gezien gerijmd kunnen worden met "*Antibiotics are effective in eliminating Bordetella pertussis from patients with whooping cough"*.

De aanbeveling van PHE om te behandelen binnen de 21 dagen na het ontstaan van de symptomen komt niet overeen met 7-14 dagen die ze vermelden bij de interpretatie van de studies, maar komt vermoedelijk door het mee in beschouwing nemen van de review van Dodhia en Miller (1998) waar ook de termijn van 21 dagen wordt gehanteerd.[23] Duidelijke onderbouwing voor het behandelen van suspected cases ontbreekt.
De aangetoonde effectiviteit en veiligheid van de neomacroliden zijn consistent met de aanbeveling van azithromycine en clarithromycine als voorkeursantibiotica.
De aanbevelingen in verband met co-trimoxazole als alternatief voor macroliden en over behandeling met erythromycine tijdens de zwangerschap komen overeen met de samenvatting van de evidentie.

Er is in de NHG-Standaard consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling: azithromycine als voorkeur omwille van gunstiger bijwerkingenprofiel en kortere behandelduur. Erythromycine is in de Cochrane review terug te vinden als optie, maar geen specificatie over zwangerschap en lactatie.[19]
De aanbeveling betreffende symptomatische behandeling luidt dat het gebruik van inhalatiecorticosteroïden, salbutamol, antitussiva en antistaminica niet kan worden onderbouwd en daarom wordt afgeraden. Dit komt overeen met de vergaarde evidence uit een Cochrane die ondertussen weliswaar werd teruggetrokken, doch de aanbeveling is wel nog steeds in overeenstemming met de update uit 2014.[20,31]

<u>Klinische vraag 4</u>: Wat zijn de indicaties voor post-exposure profylactische antibiotische behandeling voor contactpersonen van patiënten met diagnose kinkhoest?
Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?
De in de oorspronkelijke Duodecim richtlijn tweede geformuleerde aanbeveling passend bij vraag 4 is ook gebaseerd op de evidence summary Antibiotics for whooping cough (pertussis). In de Cochrane review werden twee studies over contact profylaxe geïncludeerd (401 household contacts with children culture-positive for B. pertussis).[19] Deze twee studies zijn alleen relevant voor kinderen ouder dan 6 maanden, daar kinderen jongeren dan 6 maanden in de ene studie werden geëxcludeerd en in de andere studie geen duidelijke gegevens beschikbaar zijn over de inclusie van jonge kinderen. De auteurs van Cochrane besluiten: "*There is insufficient evidence to determine the benefit of prophylactic treatment of pertussis contacts. Prophylaxis with antibiotics was significantly associated with side effects and did not significantly improve clinical symptoms, whoop, paroxysmal cough, number of cases who develop culture-positive B. pertussis or paroxysmal cough for more than two weeks in contacts older than six months of age. Due to the high risk of morbidity and mortality in infants less than six months of age who are incompletely immunised, contact prophylaxis is recommended for families who have an infant less than six months of age. The recommended antibiotics and dosages for contact prophylaxis are the same as those recommended in the treatment of whooping cough"*.[19] In de

evidence summary wordt alleen het eerste gedeelte hiervan weerhouden, dus het advies om toch profylaxe in te stellen bij gezinnen met een kind jonger dan 6 maanden en dat de profylactische behandeling hetzelfde is als de aangeraden behandeling van kinkhoest worden niet vermeld.

Ook in de PHE richtlijn wordt bij profylaxe voor contacten de Cochrane review van Altunaiji et al. (2007) aangehaald, alsook de referenties naar de twee hierin geïncludeerde studies over profylactische behandeling.[19,32,33] De tweede referentie komt echter niet overeen op vlak van auteur (titel, publicerende tijdschrift en jaartal wel).[23] De resultaten van de twee studies in de Cochrane review worden correct geciteerd. Dit wordt samengevat overeenkomstig met de conclusie van de Cochrane review, zo komt ook de leeftijdsgrens van 6 maanden overeen (cfr. zie ook supra). De factor tijd, zoals geformuleerd door de auteurs "*although timing of prophylaxis was thought to be a critical factor"*, komt niet duidelijk aan bod in de Cochrane.[7] Dit kwam wel echter naar voor in de aanbevelingen omtrent antibioticabehandeling van een kinkhoestpatiënt.

Voor de aanbeveling uit de NHG-Standaard omtrent het specifieke beleid is beoordeling van de consistentie niet mogelijk. In noot 50: Specifiek beleid bij kinkhoest, waar concretere adviezen en richtlijnen beschreven staan, wordt verwezen naar de website van het RIVM.[6] Het is onduidelijk op welke studies deze aanbeveling werd gebaseerd (ook geen interpretatie of samenvatting van de evidence aanwezig).
Betreffende het opstarten van profylaxe voor of na diagnostiek worden geen resultaten van onderbouwende studies besproken. Er is ook geen duidelijke referentie om dit eventueel via de eigenlijke studie te kunnen nagaan (enkel verwijzing naar schriftelijk commentaar RIVM juni 2010).
Ook voor de termijn waarbinnen profylaxe dient te worden ingesteld, worden geen resultaten van onderbouwende studies aangehaald.
De onderbouwing voor het profylaxeschema is, net zoals voor het behandelschema, terug te vinden in noot 53.[6] De resultaten van de Cochrane review van Altunaiji et al. (2007) worden correct geïnterpreteerd en samengevat.[19] In deze Cochrane review is ook terug te vinden dat de antibiotica voor profylaxe hetzelfde zijn als deze voor de eigenlijke behandeling.[19]

Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?
De aanbeveling van Duodecim is niet direct af te leiden uit de evidence summary, maar komt wel overeen met de informatie uit de Cochrane waarop de evidence summary is gebaseerd.[19]

De leeftijdsgrenzen uit de PHE aanbeveling komen niet overeen met de samengevatte evidentie. De PHE aanbeveling gebruikt jongere leeftijdsgrenzen en houdt rekening met de zwangerschapsduur (aantal weken bij geboorte), vaccinatiestatus van kind, vaccinatiestatus- én moment van de moeder.[7]
Er wordt ook nog een tweede groep als prioritair beschreven, namelijk zwangeren (>32 weken), gezondheidswerkers die werken met jonge kinderen en zwangere vrouwen, mensen die regelmatig nauw contact hebben met jonge nog niet volledig gevaccineerde kinderen en gezinsleden van nog niet volledig gevaccineerde kinderen, én die hun laatste vaccin tegen kinkhoest niet meer dan een week en minder dan vijf jaar geleden kregen toegediend.[7]

In de NHG-Standaard is geen uitspraak mogelijk over de consistentie op vlak van specifiek beleid, opstarten van profylaxe voor of na diagnostiek en termijn voor instellen profylaxe, gezien ontbreken van de geselecteerde evidence.[6]
De aanbeveling over het profylaxeschema is overeenkomstig de conclusie in de Cochrane review, doch in de onderbouwing van NHG wordt niet gesproken over welke antibiotica of dosering specifiek voor profylaxe.[6,19]

Klinische vraag 5: Wat zijn de indicaties voor post-exposure profylactische vaccinatie voor contactpersonen van patiënten met diagnose kinkhoest?
Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?
Voor de aanbevelingen van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn over deze klinische vraag zijn geen evidence summaries beschikbaar.

Het is niet duidelijk op basis van welke concrete studies de aanbeveling van PHE voor post-exposure vaccinatie bij kinderen jongeren dan 10 jaar is gebaseerd. Er staat in de richtlijn: "*In the UK, use of pertussis-containing vaccines at the time of exposure has been recommended for unvaccinated or partially immunised contacts up to 10 years of age to provide long term protection"*, maar in het document waarnaar verwezen wordt, is hieromtrent enkel terug te vinden "*Immunisation should be considered for those who have been offered antibiotic prophylaxis. Further details are provided in Guidelines for the public health management of pertussis, October 2012"*.[7,34]
Voor de aanbeveling over personen ouder dan 10 jaar wordt rekening gehouden met Kirkland et al. (2009), Birkebaek (2009), Beytout et al. (2009), Wendelboe et al. (2005), Guiso et al. (2007) en een rapport van de Health Protection Agency uit 2012.[35-40] De resultaten uit de studies werden correct verwerkt.
De relevante informatie over post-exposure vaccinatie bij zwangeren bevat één referentie, maar dit artikel is niet terug te vinden aan de hand van de referentielijst, dus studies of resultaten voor een duidelijke onderbouwing ontbreken.[7]

In de NHG-Standaard is het niet duidelijk op welke artikels of literatuur deze aanbevelingen over post-exposure vaccinatie zijn gebaseerd.[6] Er worden geen referenties of resultaten uit studies aangehaald.

Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?
De aanbevelingen uit PHE voor post-exposure vaccinatie bij personen ouder dan 10 jaar zijn consistent met de samenvatting van de evidentie.[6] Voor de aanbevelingen bij kinderen jonger dan 10 jaar en zwangeren werd geen duidelijk onderbouwende literatuur vermeld.

Stap 4.4 Waarderen van de aanbevelingen op courantheid
De gebruikte versie van de PHE richtlijn dateert van mei 2018. De NHG-Standaard Acuut hoesten wordt door NHG bestempeld als actueel en de laatste herziening dateert van 2013.
Er werd naar bijkomende relevante literatuur gezocht volgens de hierboven beschreven watervalprocedure. Volgende recente referenties zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden:

(1) Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt H. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. Clin Microbiol Rev 2016 07, 29(3): 449-486.
(2) Woo TM. Postexposure Management of Vaccine-Preventable Diseases. Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners 2016, 30(2): 173-82.
(3) Scanlon KM, Skerry C, Carbonetti NH. Novel therapies for the treatment of pertussis disease. Pathogens and disease 2015, 73(8): ftv074.
Deze laatste referentie is relevant voor de medicamenteuze behandeling en de eerste twee bevatten relevante informatie voor alle klinische vragen.

Stap 4.5 Waarderen van de aanbevelingen op de toepasbaarheid
Alle aanbevelingen, behalve één aanbeveling uit de oorspronkelijke Duodecim richtlijn, zijn toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Een dT booster (difterie en tetanus) is echter niet meer op de Belgische markt, wel bestaat er nog een gecombineerd vaccin tegen difterie, tetanus en polio.

Stap 4.6 Inhoud van Belgische EBM-informatie
De volledige aanbevelingen/praktijkadviezen verkregen uit de Belgische bronnen zijn opgelijst in de matrix. Hieronder worden bij elke klinische vraag de belangrijkste zaken kort vermeld.

Klinische vraag 3: Wat is de medicamenteuze behandeling van kinkhoest?
De Belgische bronnen halen aan dat antibioticabehandeling enkel zinvol is indien gestart wordt binnen drie à vier weken na het begin van de symptomen.[4,13] Antibiotica worden gegeven om verdere verspreiding van de infectie tegen te gaan. Volgens de richtlijn van Agentschap Zorg en Gezondheid is het onduidelijk of antibioticabehandeling leidt tot verkorting van de ziekteduur of vermindering van de ernst van de symptomen en volgens BAPCOC is er nauwelijks invloed op de evolutie van pertussis.[4,13] De voorkeur wordt gegeven aan azithromycine, clarithromycine en roxithromycine. Co-trimoxazole wordt als alternatief aangehaald.[13]

Klinische vraag 4: Wat zijn de indicaties voor post-exposure profylactische antibiotische behandeling voor contactpersonen van patiënten met diagnose kinkhoest?
Volgens de richtlijn van Agentschap Zorg en Gezondheid moet alvorens tot maatregelen over te gaan de diagnose bevestigd zijn bij de indexpatiënt. Echter als er in het gezin een niet- of onvolledig gevaccineerde zuigeling aanwezig is, dient bij verdenking in afwachting van de laboratoriumdiagnostiek reeds gestart te worden met behandeling en profylaxe. Chemoprofylaxe voor alle gezinsleden is geïndiceerd indien de kinkhoestpatiënt deel uitmaakt van een gezin met niet of onvolledig gevaccineerde kinderen jonger dan één jaar of kinderen die op het punt staan om geboren te worden (zwangerschap >34 weken). Ook profylaxe dient te worden ingesteld binnen de drie weken na de aanvang van de hoestbuien bij de indexpatiënt. Profylaxe en therapieadvies zijn identiek.[4]

Klinische vraag 5: Wat zijn de indicaties voor post-exposure profylactische vaccinatie voor contactpersonen van patiënten met diagnose kinkhoest?
De richtlijn Agentschap Zorg en Gezondheid stelt dat bij nog ongevaccineerde zuigelingen in het gezin van een kinkhoestpatiënt vervroegd starten met vaccinatie (vanaf de leeftijd van zes weken) dient

overwogen te worden. Verder dient in het gezin van een kinkhoestpatiënt bij alle kinderen en volwassenen de vaccinatiestatus gecontroleerd te worden en zo nodig op peil te worden gebracht.[4]

Stap 5. Selectie van Duodecim aanbevelingen voor verdere aanpassing

In de bijgevoegde matrix worden voor elke klinische vraag de aanbevelingen uit de oorspronkelijke Duodecim richtlijn, de beslissing en verantwoording om de aanbeveling al dan niet te adapteren, de geadapteerde aanbeveling en bijhorende GRADE weergegeven.

Stap 6. Nazicht door leescommissie

De matrix werd goedgekeurd door de leescommissie van ebpracticenet (bijlage 8).

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7. Eerste versie opmaken

Na het doorlopen van alle voorgaande stappen werd een eerste versie van de geadapteerde richtlijn opgemaakt. De onderbouwing van de gemaakte keuzes werd opgenomen in de matrix. Voor de oorspronkelijke richtlijn en aanbevelingen wordt verwezen naar bijlage 3. De nieuwe aanbevelingen worden hieronder per klinische vraag weergegeven.

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

- Het voornaamste doel van de antibioticabehandeling is preventie van verdere infectieverspreiding. Antibioticabehandeling dient dan gestart te worden binnen de 3-4 weken na begin van de symptomen. Het is onduidelijk of behandeling ook leidt tot verkorting ziekteduur of symptoomvermindering. (GRADE 1A)

- De voorkeursbehandeling is azithromycine 10 mg/kg/d gedurende 3 dagen of 10 mg/kg/d op dag 1 en dan 5 mg/kg/d gedurende 4 dagen, voor oudere kinderen en volwassenen 500 mg/d gedurende 3 dagen of 500 mg op dag 1 en dan 250 mg/d gedurende 4 dagen.
  Clarithromycine (voor kinderen 15-20 mg/kg/d in 2 giften gedurende 7 dagen; voor volwassenen 1000 mg in 2 giften gedurende 7 dagen) en roxithromycine (300 mg/d in 2 giften gedurende 7 dagen) zijn alternatieven.
  Bij contra-indicatie of intolerantie voor macroliden kan co-trimoxazole (sulfamethoxazol + trimethoprim) worden gebruikt (kind 40/8 mg/kg/d in 2 giften gedurende 7 -14 dagen; volwassene 1600/320 mg/d in 2 giften gedurende 7 - 14 dagen).
  Amoxicilline of cefalosporines zijn niet zinvol. (GRADE 1C)
  In de geadapteerde richtlijn is ook een schematische weergave van de verschillende antibiotica met hun dosering terug te vinden (bijlage 10).

- Er is onvoldoende evidentie om corticosteroïden, bronchodilatoren, antitussiva of antihistaminica aan te raden als symptomatische behandeling bij kinkhoestpatiënten. (GRADE 2C)

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

- Bevestig eerst de diagnose kinkhoest bij de indexpatiënt door laboratoriumonderzoek, alvorens over te gaan tot maatregelen bij contactpersonen.
  Echter als er in het gezin van de patiënt met vermoeden van kinkhoest een niet- of onvolledig gevaccineerde zuigeling aanwezig is, dient in afwachting van de laboratoriumdiagnostiek reeds gestart te worden met behandeling en profylaxe. (GRADE 2C)

- Profylactische medicatie wordt altijd aanbevolen als er in het gezin van de kinkhoestpatiënt een kind is jonger dan 1 jaar of een zwangere vrouw (>32 weken zwanger).
  Profylactische medicatie moet overwogen worden indien in het gezin van de kinkhoestpatiënt een kind is met hoog risico op gecompliceerd verloop door onderliggende hart- of longaandoening; ook als de kinkhoestpatiënt verblijft in een woonzorg- of gehandicaptencentrum en er ook personen met een hoog risico op complicaties verblijven.
  Alle gezinsleden moet altijd gelijktijdig behandeld worden en binnen de 21 dagen na ontstaan van de symptomen bij de kinkhoestpatiënt.
  De profylactische behandeling is dezelfde als de hierboven vermelde antibiotica behandeling. (GRADE 1B)

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

- Controleer en vervolledig de vaccinatiestatus bij gezinsleden en nauwe contactpersonen van een kinkhoestpatiënt.
  Overweeg om bij nog ongevaccineerde zuigelingen in het gezin van de kinkhoestpatiënt vervroegd te starten met vaccinatie, vanaf de leeftijd van 4-6 weken. (GRADE 2C)

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8. Peerreview

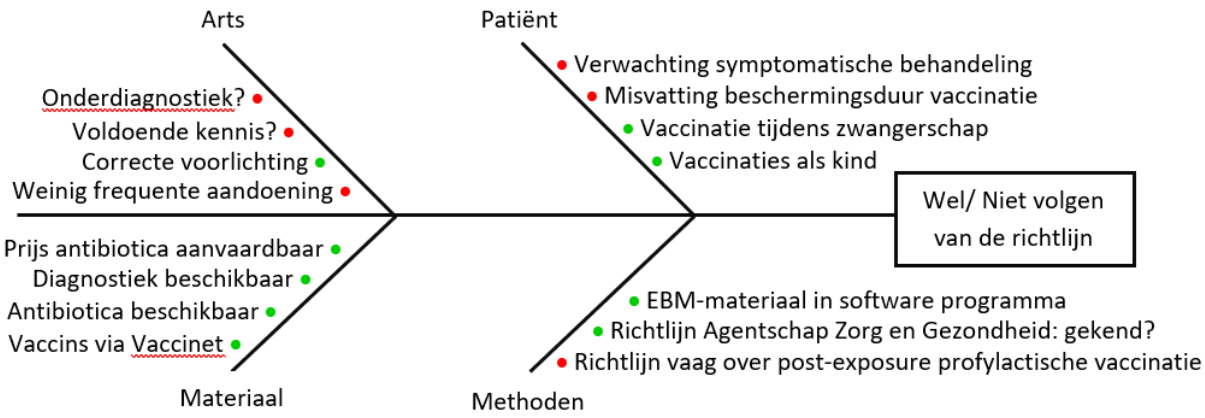
In totaal namen zestien HAIO's en twee stagecoördinatoren deel aan de bevraging in de seminariegroepen. Slechts vijf van hen hadden tijdens hun opleiding of carrière al een patiënt met kinkhoest gediagnosticeerd en/of behandeld. Gezien de beperkte ervaring kon de overeenkomst met de huidige aanpak vaak niet worden beoordeeld. Bij elke aanbeveling werd toepasbaarheid in de praktijk gescoord als 'eerder wel' of 'helemaal'. De behandeling met azithromycine was bij iedereen gekend, maar over de termijn waarbinnen behandeling dient te worden gestart, het te verwachten effect van symptomatische behandeling en post-exposure profylaxe waren de artsen niet zeker. Bijna alle artsen wisten dat behandeling vooral tot doel had verdere infectieverspreiding tegen te gaan en niet zozeer om symptomen te verminderen of ziekteduur te verkorten.

Verder werd de richtlijn afgetoetst bij twee klinisch biologen, twee pneumologen en twee pediaters. Allen gingen zij akkoord dat verdere infectieverspreiding het voornaamste doel van de behandeling is. Een van de kinderartsen start ook na vier weken symptomen nog vaak antibioticabehandeling, echter wel mits voorlichting, omdat uit ervaring deze kinderen klinisch vaak wel beter zijn. De andere artsen houden meestal wel rekening met de termijn van drie à vier weken. De pneumologen maakten de

opmerkingen dat zij kinkhoestpatiënten vaak pas na deze termijn zien en de patiënten dan vaak via de huisarts reeds azithromycine kregen voorgeschreven. Wat betreft de antibioticakeuze zouden de klinisch biologen IGGI (Infectiologiegids – Guide d'Infectiologie) van de Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie volgen. IGGI geeft de voorkeur aan azithromycine en noemt clarithromycine, roxithromycine en co-trimoxazole als alternatieven. Zowel de pediaters als pneumologen gebruiken meestal azithromycine en verkiezen hierbij, op een pneumoloog na, het drie dagen schema boven het vijf dagen schema. Een pneumoloog had ooit co-trimoxazole gebruikt bij een patiënt met aritmie en verlengde QT tijd. Een pediater vertelde dat voorzichtigheid geboden is met azithromycine bij kinderen jonger dan een maand en in dergelijke situaties clarithromycine te gebruiken. Roxithromycine was bij de bevraagde artsen niet goed bekend en werd dan ook niet gebruikt. De pneumologen en pediaters beamen dat symptomatische behandelingen meestal geen of zeer weinig effect hebben en dat uitleg/voorlichting hierbij heel belangrijk is. De pediaters schrijven soms aan oudere kinderen, vooral indien ze reeds gekend zijn met luchtweghyperreactiviteit, inhalatiecorticosteroïden voor. Een van de kinderartsen gebruikt bij wheezing weleens een proefbehandeling met Ventolin®. Volgens de pneumologen hebben de meeste patiënten reeds allerlei behandelingen geprobeerd. Een proefbehandeling met een hoestremmer voor het slapen of aerosol wordt soms door de pneumologen overwogen, maar er wordt altijd bij verteld dit te stoppen indien geen effect. Volgens de klinisch biologen komt de aanbeveling om eerst de diagnose te bevestigen bij de indexpatiënt alvorens tot maatregelen over te gaan bij contactpersonen met uitzondering van een gezin met een niet- of onvolledig gevaccineerde zuigeling overeen met de huidige praktijk en is ze ook toepasbaar in de praktijk. De pediaters geven nooit post-exposure profylactische antibioticabehandeling aan contactpersonen van een kinkhoestpatiënt. Ze geven voorlichting over de besmettelijkheid, het advies om alert te zijn op het ontstaan van symptomen bij nauwe contactpersonen en in dat geval wordt laagdrempelig een antibioticabehandeling gestart. Ook de pneumologen geven uitleg over het potentiële besmettingsrisico en om waakzaam te zijn in geval van symptomen bij contactpersonen. De gezinssituatie en aanwezigheid van indicaties voor het starten van post-exposure profylactische antibioticabehandeling zoals beschreven in de aanbeveling worden door hen niet standaard bevraagd. Bij vragen over maatregelen bij of in verband met kinderen zouden ze overleggen met een pediater. De klinisch biologen hadden geen ervaring met post-exposure profylactische vaccinatie en zouden daar de richtlijn van Agentschap Zorg en Gezondheid volgen. De pediaters raden aan de vaccinatiestatus bij gezinsleden en nauwe contactpersonen te controleren en te vervolledigen, maar ze starten pas met vaccinatie vanaf de leeftijd van acht weken (normale vaccinatieschema). De pneumologen vertrouwen op de vaccinatiegraad en raden in de praktijk post-exposure profylactische vaccinatie niet actief aan.

Stap 9. Formuleren van praktijkconsensus

De laatste stap van de implementatiefase was een toetsing van de geadapteerde richtlijn in de eigen opleidingspraktijk en het formuleren van een praktijkconsensus. Er werden, gezien het ontbreken van kinkhoestpatiënten in de eigen praktijk, fictieve casussen gebruikt (bijlage 9). Onderstaand visgraatdiagram geeft een schematische weergave van de faciliterende factoren en barrières voor het al dan niet volgen van de richtlijn (figuur 2).



Figuur 2. Visgraatdiagram met faciliterende factoren (•) en barrières (•)

De praktijkopleider, dewelke al meer dan 20 jaar werkzaam is als huisarts, gaf aan nog geen kinkhoest te hebben gediagnosticeerd of behandeld. Voor de uitwerking van de casussen zou hij verdere info gaan opzoeken of advies vragen aan een collega pneumoloog of pediater. Hij merkte hierbij ook op dat hij via de HAIO nu meer op de hoogte is van beschikbare EBM bronnen. Het is belangrijk dat artsen deze EBM informatie vlot kunnen terugvinden, bijvoorbeeld via een evidence linker in softwareprogramma's. Algemeen werden de geformuleerde richtlijnen toepasbaar bevonden. Hoewel volgens de richtlijn onvoldoende evidentie, zou in de praktijk toch een symptomatische behandeling met bijvoorbeeld een antitussivum of mucolyticum geprobeerd kunnen worden mits correcte voorlichting. Ook is de richtlijn over post-exposure profylactische vaccinatie vaag geformuleerd en zou het nuttig zijn dat de bevoegde Belgische instanties hierover concretere adviezen formuleren. Er werd ook de bedenking geopperd of er bij de differentiële diagnose van (chronische) hoest wel voldoende rekening wordt gehouden met kinkhoest.

Stap 10. Finaal nazicht door leescommissie

De geadapteerde Duodecim richtlijn, zoals terug te vinden in bijlage 10, wordt voorgelegd aan de leescommissie van ebpracticenet. Na goedkeuring zullen de ontwikkelde praktijkrichtlijnen worden gepubliceerd op de database van ebpracticenet.

Discussie

Het aantal gevonden recente kwaliteitsvolle richtlijnen over kinkhoest met duidelijke aanbevelingen en onderbouwing was beperkt. Uiteindelijk werden de richtlijn van Public Health England en de NHG-Standaard Acuut Hoesten met een topic over kinkhoest weerhouden.[6,7] Omdat overeenstemming met de Belgische context essentieel is, werden ook Bapcoc (zowel voor ziekenhuis- als ambulante setting) en de richtlijn van Agentschap Zorg en Gezondheid in beschouwing genomen.[4,13,14]

Over de medicamenteuze behandeling en het doel van de behandeling werden in de verschillende richtlijnen zeer gelijkaardige aanbevelingen gevonden. Er werd beslist om de doseringen van clarithromycine en roxithromycine, alsook een alternatief voor macroliden, toe te voegen. De oorspronkelijke Duodecim richtlijn bevat geen aanbeveling over symptomatische behandeling. Het

leek de onderzoekers nuttig om te vermelden dat evidentie voor symptomatische behandeling ontbreekt om op die manier patiënten correct te kunnen voorlichten en onnodige medicatie te vermijden. De indicaties voor post-exposure profylactische antibiotische behandeling van de verschillende richtlijnen kwamen in grote lijnen overeen. Op basis hiervan werd dan ook toegevoegd om bij vermoeden van een kinkhoestpatiënt in een gezin met een niet- of onvolledig gevaccineerde zuigeling wel al profylactische behandeling te starten alvorens laboratoriumonderzoek de diagnose bevestigt. De indicatie voor profylactische antibioticabehandeling werd uitgebreid: naar gezinnen met een kind jonger dan 1 jaar (i.p.v. 6 maanden) of een zwangere vrouw (>32 weken zwanger). Er werden ook enkele specifieke situaties toegevoegd waar profylactische behandeling moet overwogen worden. Verder dient hierbij ook vermeld te worden dat ook profylactische behandeling moet gestart worden binnen de 21 dagen na het ontstaan van de symptomen bij de indexpatiënt en dat deze hetzelfde is als de eigenlijke antibioticabehandeling. Omwille van de uiteenlopende en vaak vage adviezen over post-exposure profylactische vaccinatie werd ervoor gekozen om een algemene formulering, zoals in de richtlijn van Agentschap Zorg en Gezondheid, aan te houden en een lage GRADE 2C toe te kennen.

Uit de seminariegroepen kwam naar voor dat de ervaring van huisartsen(-in-opleiding) met kinkhoest zeer beperkt is. De klinisch biologen, pediaters en pneumologen vonden de meeste aanbevelingen in grote lijnen overeenkomstig met hun huidige aanpak. Echter op vlak van post-exposure profylactische antibioticabehandeling hanteerden ze een terughoudender beleid: voorlichting en alert zijn op het ontstaan van symptomen bij contactpersonen in plaats van antibioticabehandeling volgens de indicaties van de aanbeveling.

Het is een sterkte dat het gestandaardiseerde proces van het handboek voor HAIO's, gebaseerd op de 'Adapte Manual and Resource Kit', nauwkeurig werd gevolgd.[1,2] Ook de begeleidingsmomenten, tussentijdse controle van de leescommissie en feedback van de promotor komen de kwaliteit ten goede. Het voordeel van een duothesis is dat er overleg mogelijk is en de onderzoekers hun ervaringen, kennis en bedenkingen kunnen delen. De richtlijn zal via ebpracticenet beschikbaar zijn voor alle Belgische huisartsen, zodat ze een houvast kan bieden bij diagnostiek en behandeling, alsook zou kunnen bijdragen om bij (chronische) hoest ook aan kinkhoest te denken.

Het feit dat beide onderzoekers met deze adaptatie aan hun proefstuk toe waren, kan als een minpunt beschouwd worden. Bovendien beperkt deze adaptatie zich tot accuraatheid van diagnostische onderzoeken, indicaties voor verwijzing, de medicamenteuze behandeling en indicaties voor post-exposure profylactische behandeling en vaccinatie. Er werd ondervonden dat het moeilijk is om met tegenstrijdigheden en verschillen uit de richtlijn om te gaan. Een ander minpunt is het ontbreken van een graad van aanbeveling en niveau van evidentie bij de meeste aanbevelingen. Ook toepassen van AGREE en toekennen van een GRADE was niet evident. Ondanks de nauwkeurig beschreven procedure in het handboek, kan subjectiviteit van de onderzoekers tijdens dit proces niet volledig worden uitgesloten. Het is een nadeel dat er slechts een beperkt aantal artsen deelnamen aan de peerreview. Daar kinkhoest geen alledaagse pathologie is in de huisartsenpraktijk was het niet mogelijk om een echt proefproject in de eigen praktijk te starten. Zowel uit de presentatie in de seminariegroepen als de bespreking met de praktijkopleider kwam naar voor dat de ervaring met kinkhoest zeer beperkt is, er ruimte is voor verbetering op gebied van kennis en er zelden aan kinkhoest wordt gedacht als mogelijke diagnose. Mogelijk is er dan ook sprake van onderdiagnostiek.

Conclusie

De Duodecim richtlijn 'Whooping cough' werd geadapteerd naar de Belgische zorgcontext. Het voornaamste doel van de antibioticabehandeling is preventie van verdere infectieverspreiding. Antibioticabehandeling dient dan gestart te worden binnen de 3-4w na begin van de symptomen. Het is onduidelijk of behandeling ook leidt tot verkorting van de ziekteduur of symptoomvermindering (GRADE 1A). De voorkeursbehandeling is azithromycine. Clarithromycine en roxithromycine zijn alternatieven. Bij contra-indicatie of intolerantie voor macroliden kan co-trimoxazole (sulfamethoxazol + trimethoprim) worden gebruikt. Amoxicilline of cefalosporines zijn niet zinvol (GRADE 1C). Er is onvoldoende evidentie om corticosteroïden, bronchodilatoren, antitussiva of antihistaminica aan te raden als symptomatische behandeling bij kinkhoestpatiënten (GRADE 2C). We suggereren om eerst de diagnose kinkhoest bij de indexpatiënt te bevestigen door laboratoriumonderzoek, alvorens over te gaan tot maatregelen bij contactpersonen. Echter als er in het gezin van de patiënt met vermoeden van kinkhoest een niet- of onvolledig gevaccineerde zuigeling aanwezig is, wordt gesuggereerd in afwachting van de laboratoriumdiagnostiek reeds te starten met behandeling en profylaxe (GRADE 2C). Profylactische medicatie wordt altijd aanbevolen als er in het gezin van de kinkhoestpatiënt een kind is jonger dan 1 jaar of een zwangere vrouw (>32 weken zwanger). Profylactische medicatie moet overwogen worden indien in het gezin van de kinkhoestpatiënt een kind is met hoog risico op gecompliceerd verloop door onderliggende hart- of longaandoening; ook als de kinkhoestpatiënt verblijft in een woonzorg- of gehandicaptencentrum en er ook personen met een hoog risico op complicaties verblijven. Alle gezinsleden moet altijd gelijktijdig behandeld worden en binnen de 21 dagen na ontstaan van de symptomen bij de kinkhoestpatiënt. De profylactische behandeling is dezelfde als de hierboven vermelde antibioticabehandeling (GRADE 1B). We suggereren de vaccinatiestatus bij gezinsleden en nauwe contactpersonen van een kinkhoestpatiënt te controleren en vervolledigen en om bij nog ongevaccineerde zuigelingen in het gezin van de kinkhoestpatiënt vervroegd starten met vaccinatie, vanaf de leeftijd van 4-6 weken, te overwegen (GRADE 2C).

Dankwoord

Graag wil ik mijn promotor Prof. Dr. Mieke Vermandere, mijn praktijkopleiders Dr. Robert Poortmans en Dr. Kris Van der Mieren, Dr. Nicolas Delvaux en Martine Goossens bedanken voor hun begeleiding. Verder wil ik onderstaande personen bedanken voor hun deelname aan de peerreview.
Dr. Wim Laffut en Dr. Ellen Van Even, klinisch biologen, H.-Hartziekenhuis Lier
Dr. Eric Frans en Dr. Tine Lauwerier, pneumologen, Imeldaziekenhuis Bonheiden
Dr. Wim Vergauwen, pediater, Sint-Dimpna ziekenhuis Geel (privépraktijk Westerlo)
Dr. Lieve Sevenants, pediater, UZ Leuven (privépraktijk Aarschot)
De seminariegroep met als STACO Dr. Lucas Ceulemans en huisartsen-in-opleiding Dr. Ruben Burvenich, Dr. Jorrit Helsen, Dr. Anthony Jacobs, Dr. Lisa Moons, Dr. Linde Rutten, Dr. Julie Vanhoren, Dr. Johannes van der Meer, Dr. Silvie Van de Weyer en Dr. Lisa Weyens. De seminariegroep met als STACO Dr. Elsbeth Van Herck en huisartsen in opleiding Dr. Lara Beunen, Dr. Frances Christiaens, Dr. Vince Demeur, Dr. Valerie Discart, Dr. Fonderie Hanne, Dr. Nobus Britt en Dr. Vermeulen Wout.
Tot slot wil ik Dr. Hanne Op de Beeck bedanken voor de fijne samenwerking!

Referenties

1. Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M. Adaptatie Duodecim Richtlijnen. Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassingen van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. 2017; versie 6.
2. The Adapte Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation (version 2.0). Berlijn: The Adapte Collaboration, 2009. (Available from www.g-i-n.net)
3. Eekhof J, Knuistingh Neven A, Bruggink S, Scherptong-Engbers M, redacteurs. Kleine kwalen bij kinderen. 4e ed. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2016.
4. Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen Pertussis – kinkhoest. Brussel: Agentschap Zorg en Gezondheid, infectieziektebestrijding en vaccinatie, afdeling Preventie, 2017.
5. Epidemiologische surveillance van kinkhoest: Bordetella pertussis - 2017. Brussel: Sciensano, 2018.
6. NHG-Standaard Acuut hoesten (Eerste herziening). Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 2013.
7. Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England (V02.0). London: Pertussis Guidelines Group, Public Health England, 2018.
8. Vaccinatie van kinderen & adolescenten: Vaccinatie tegen difterie, tetanus en kinkhoest (Herziening). Brussel: Hoge Gezondheidsraad, 2013.
9. Vaccinatie van volwassenen: Vaccinatie tegen kinkhoest (Herziening). Brussel: Hoge Gezondheidsraad, 2013.
10. Vaccinatie tegen kinkhoest (pertussis). Brussel: Agentschap Zorg en Gezondheid, 2018. https://www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinatie-tegen-kinkhoest-pertussis
11. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, feder G, Fervers B, Hanna S, Makarski J on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J. 2010, 182: E839-842.
12. Whooping Cough. London: Clinical Knowledge Summaries CKS, 2017.
13. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. Brussel: BAPCOC, 2012.
14. Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen. Brussel: BVIKM-BAPCOC, 2017.
15. Handleiding: Ontwikkelen van NHG-Standaarden (versie 2.0). Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 2015.
16. www.nhg.org/thema/nhg-standaarden
17. www.nhg.org/themas/artikelen/algemene-zoekverantwoording-nhg-standaarden
18. www.nhg.org/themas/artikelen/zoekstrategieen
19. Altunaiji SM, Kukuruzovic RH, Curtis NC, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). Cochrane Database Syst Rev 2007, (3): CD004404.
20. Wang K, Bettiol S, Thompson MJ, Roberts NW, Perera R, Heneghan CJ et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. Cochrane Database Syst Rev 2014, (9): CD003257.
21. Khetsuriani N, Bisgard K, Prevots D, Brennan M, Wharton M, Pandya S et al. Pertussis outbreak in an elementary school with high vaccination coverage. Pediatr Infect Dis J 2001, 20(12): 1108–12.
22. Terry J, Flatley C, van den Berg D, Morgan G, Trent M, Turahui J et al. A field study of household attack rates and the effectiveness of macrolide antibiotics in reducing household transmission of pertussis. Commun Dis Intell Q Rep 2015, 39(1): E27–33.

23. Dodhia H, Miller E. Review of the evidence for the use of erythromycin in the management of persons exposed to pertussis. Epidemiol Infect 1998, 120(2): 143–9.
24. Lebel MH, Mehra S. Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis: a prospective, randomized, single blind trial. Pediatr Infect Dis J 2001, 20(12): 1149–54.
25. Langley JM, Halperin SA, Boucher FD, Smith B. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. Pediatrics 2004, 114(1): e96–101.
26. Hoppe JE, Halm U, Hagedorn HJ, Kraminer-Hagedorn A. Comparison of erythromycin ethylsuccinate and co-trimoxazole for treatment of pertussis. Infection 1989, 17(4): 227–31.
27. Henry RL, Dorman DC, Skinner JA, Mellis CM. Antimicrobial therapy in whooping cough. Med J Aust 1981, 2(1): 27–8.
28. Louik C, Werler MM, Mitchell AA. Erythromycin use during pregnancy in relation to pyloric stenosis. Am J Obstet Gynecol 2002, 186(2): 288–90.
29. Cooper WO, Ray WA, Griffin MR. Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. Obstet Gynecol 2002, 100(1): 101–6.
30. Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. J Pediatr 2001, 139(3): 380–4.
31. Pillay V, Swingler G. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. Cochrane Database Syst Rev 2003: CD003257.
32. Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, Eastwood BJ, De Serres G. A randomized, placebo-controlled trial of erythromycin estolate chemoprophylaxis for household contacts of children with culture-positive bordetella pertussis infection. Pediatrics 1999, 104(4): e42.
33. Ribeiro CD. Prophylactic erythromycin for whooping-cough contacts. Lancet 1981, 1(8226): 951.
34. Public Health England. Immunisation against infectious disease, Chapter 24 - “Pertussis”. London: PHE, 2016.
35. Kirkland KB, Talbot EA, Decker MD, Edwards KM. Kinetics of pertussis immune responses to tetanusdiphtheria-acellular pertussis vaccine in health care personnel: implications for outbreak control. Clin Infect Dis 2009, 49(4): 584–7.
36. Birkebaek NH. Bordetella pertussis booster vaccination for health care personnel immediately following a pertussis outbreak in a hospital? Clin Infect Dis 2009, 49(4): 588–90.
37. Beytout J, Launay O, Guiso N, Fiquet A, Baudin M, Richard P, et al. Safety of Tdap-IPV given one month after Td-IPV booster in healthy young adults: a placebo-controlled trial. Hum Vaccin 2009, 5(5): 315–21.
38. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Pediatr Infect Dis J 2005;24(5 Suppl):S58–61.
39. Guiso N, Njamkepo E, Vié le Sage F, Zepp F, Meyer CU, Abitbol V, et al. Long-term humoral and cellmediated immunity after acellular pertussis vaccination compares favourably with whole-cell vaccines 6 years after booster vaccination in the second year of life. Vaccine 2007, 25(8): 1390–7.
40. Health Protection Agency. Laboratory confirmed cases of pertussis reported to the Enhanced pertussis surveillance programme in 2011. London: HPA, 2012.

Bijlagen

Bijlage 1: Onderzoeksprotocol voor aanvraag Ethische Commissie

MASTERPAPER PROTOCOL: PROSPECTIVE STUDY

1. APPLICANTS

Protocol - full title	Adaptatie Duodecim Richtlijn: Whooping cough (Kinkhoest)
Principal Investigator – Promoter	Name: Prof. Dr. Mieke Vermandere
	Telephone: +3216377281
	E-mail: mieke.vermandere@ebpracticenet.be; mieke.vermandere@kuleuven.be
The principal investigator is a health professional according to the Law of 10 May 2015. YES X NO □	
Sub-investigator – Student(s)	Name: Hanne Op de Beeck
	Student number: r0263723
	Telephone: 0496/147802
	E-mail: opdebeeckhanne@outlook.com
	Name: Steffie Van der Mieren
	Student number: r0264416
	Telephone: 0497/237787
	E-mail: steffievandermieren@hotmail.com

2. BACKGROUND AND RATIONALE

Kinkhoest is een besmettelijke ziekte van de luchtwegen, die wordt veroorzaakt door de bacterie Bordetella Pertussis. Kenmerkend zijn de ernstige hoestbuien. Het typisch verloop kent 3 fasen: de catarrale, paroxysmale en convalescente fase. Vooral jonge, niet (volledig) gevaccineerde kinderen hebben een verhoogd risico op een gecompliceerd verloop. Vaccinatie tegen kinkhoest is opgenomen in het basis vaccinatieschema.

3. STUDY OBJECTIVES

De adaptatie van de Duodecim Richtlijn Whooping Cough (kinkhoest) wil door het formuleren van aanbevelingen een hulp bieden aan huisartsen op gebied van diagnostiek, criteria voor doorverwijzing, behandeling en post-exposure profylactische behandeling. Hierbij wordt rekening gehouden met de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. De richtlijn zal getoetst worden bij experts en in seminariegroepen van huisartsen-in-opleiding, dit zowel op theoretisch als praktisch vlak.

4. RESEARCH METHOD

Aan de hand van het 'Handboek Adaptatie Duodecim Richtlijnen' gebaseerd op de 'Adapte Manual and Resource Kit', wordt er stapsgewijs een validatieproces doorlopen (1). Dit validatieproces bestaat uit een fase van literatuurstudie binnen de relevante richtlijnen, beoordeling van deze richtlijnen met het instrument AGREE, opstellen van aanbevelingen op basis van de gevonden en gevalideerde richtlijnen en implementatie door o.a. peer review, gevolgd door de formulering van een praktijkconsensus. Aangezien het raadplegen van experts de medewerking en persoonlijke mening van experten vereist, kan dat ethische implicaties inhouden.

Peer review zal in eerste instantie bestaan uit een interview afgenomen bij experts, die fungeren als vertegenwoordigers van de relevante beroepsgroepen (zie verder). De experts zullen gestructureerd commentaar kunnen geven op de reeds geformuleerde aanbevelingen, zodanig dat deze input verwerkt kan worden in de verdere uitwerking van de aanbevelingen. Dit wordt verderop verder verduidelijkt. Er wordt ook gepeild naar hun praktijkervaring met kinkhoest, d.w.z. met hoeveel kinkhoestpatiënten zijn ze tijdens hun carrière reeds in contact gekomen.

De reeds geformuleerde richtlijnen zullen ook worden voorgelegd aan 2 seminariegroepen van huisartsen-in-opleiding, zodat ook hun ervaringen, gestructureerde feedback en discussie kunnen meegenomen worden in de verdere uitwerking.

5. SELECTION AND WITHDRAWAL OF PARTICIPANTS

5.1 Inclusion and exclusion criteria

Pediaters, pneumologen, klinisch biologen, ziekenhuisapothekers en huisartsen zullen als experts fungeren. De experten worden gecontacteerd op basis van het netwerk van zowel de studenten als de promotor. Er wordt getracht naar minimum 2 vertegenwoordigers per discipline. Een inclusiecriterium dat gehanteerd wordt, is dat de deelnemers actief werkzaam zijn in de klinische praktijk en bovendien theoretische en/of praktische ervaring hebben met kinkhoest.

Een seminariegroep bestaat telkens uit een 10-tal huisartsen-in-opleiding en een seminariebegeleider. Er wordt gekozen voor de seminariegroepen waar de 2 onderzoekers deel van uitmaken. De ene komt samen in Tessenderlo en de andere in Heist-op-den-Berg.

5.2 Expected duration

De literatuurstudie loopt van 25 oktober 2017 tot november 2018. De interviews met de experts worden gepland tussen december 2018 en maart 2019. Interview/ discussie zal maximaal 2 uur duren.

5.3 Recruitment

De experts worden gerekruteerd uit Vlaamse perifere ziekenhuizen. Een uitzondering hierop zijn de huisartsen die als expert zullen fungeren; er wordt gekozen voor de praktijkopleiders van de onderzoekers, dewelke hun praktijk gevestigd is in Ramsel (Herselt) en in Sint-Katelijne-Waver. Ze zullen worden uitgenodigd via telefoon en/of e-mail met een informatiebrief waarin de doelstelling van het onderzoek duidelijk wordt uitgelegd (zie bijlage met informatiebrief). Wanneer deze personen hun deelname aan het onderzoek bevestigen, zal een moment voor het interview worden gepland. Vooraf zal de geïnformeerde toestemming worden overhandigd. Er zal aan iedere expert gevraagd worden deze te vervolledigen en vooraf terug te bezorgen indien zij toestemmen met hun deelname. Enkel na ontvangst van een informed consent, ondertekend en goedgekeurd door de expert, zal de expert deelnemen aan het interview. Iedere expert zal bovendien op de hoogte gebracht worden dat het interview zal worden opgenomen. Zowel in de informatiebrief als aan het begin van het interview zal vermeld worden dat de experten niet verplicht zijn om deel te nemen. Indien een expert beslist om zijn of haar deelname vroegtijdig stop te zetten, wordt de input van deze deelname niet opgenomen in het verdere onderzoek. Experten kunnen na het voltooien van het onderzoek de resultaten van het onderzoek opvragen.

Er wordt gekozen voor 2 seminariegroepen waar de onderzoekers deel van uitmaken. Ze zullen mondeling en/of via e-mail worden uitgenodigd met een informatiebrief waarin de doelstelling van het onderzoek duidelijk wordt uitgelegd (zie bijlage). Er zal worden nagevraagd welke seminarieleden wensen deel te nemen en in samenspraak met de seminariebegeleider zal worden bepaald tijdens welk seminarie dit onderzoek aan bod kan komen. Vooraf zal de geïnformeerde toestemming worden overhandigd. Er zal aan ieder seminarielid (huisarts-in-opleiding alsook seminariebegeleider) worden gevraagd deze te vervolledigen en vooraf terug te bezorgen indien zij toestemmen met hun deelname. Enkel na ontvangst van een informed consent, ondertekend en goedgekeurd door het seminarielid, zal hij of zij deelnemen aan de discussie. Ieder seminarielid zal bovendien op de hoogte gebracht worden dat de discussie zal worden opgenomen. Zowel in de informatiebrief als aan het begin van de discussie zal vermeld worden dat deelname niet verplicht is. Indien een seminarielid beslist om zijn of haar deelname vroegtijdig stop te zetten, wordt de input van deze deelname niet opgenomen in het verdere onderzoek. De seminarieleden kunnen na het voltooien van het onderzoek de resultaten van het onderzoek opvragen.

6. ANALYSIS

Er zal met elke expert een interview georganiseerd worden. Er zullen minstens 2 vertegenwoordigers van elke discipline geïnterviewd worden. De geformuleerde aanbevelingen zullen zowel van tevoren als tijdens de vergadering voorgelegd worden aan de experten. Per aanbeveling zal feedback gevraagd worden aan de experts. De vergadering zal gefilmd worden en nadien manueel verwerkt en uitgetypt worden. De verkregen feedback wordt gebundeld en toegevoegd aan de aanbevelingen. Het gaat om kwalitatieve gegevens, bijgevolg zullen er geen statistische analyses uitgevoerd worden.

Ook zullen er 2 seminariegroepen als expertgroep bevraagd worden, telkens met ongeveer 10 deelnemers per seminariegroep. In totaal zullen bijgevolg ongeveer 20 huisartsen-in-opleiding bevraagd worden. De geformuleerde aanbevelingen zullen zowel van tevoren als tijdens de discussie voorgelegd worden aan de seminarieleden. Per aanbeveling zal feedback gevraagd worden aan de experts. De discussie zal gefilmd worden en nadien manueel verwerkt en uitgetypt worden. De verkregen feedback wordt gebundeld en toegevoegd aan de aanbevelingen. Het gaat om kwalitatieve gegevens, bijgevolg zullen er geen statistische analyses uitgevoerd worden.

7. DATA HANDLING AND MANAGEMENT

7.1 Data storage and management

Alle data zullen tijdens het project vertrouwelijk behandeld worden. Alles wat tijdens de interviews wordt verteld, wordt opgenomen met video. Bijkomend zullen de bekomen opnames enkel bekeken/beluisterd en uitgetypt worden door de onderzoekers met als doel het onderzoek. Deze transcripts zullen geanonimiseerd worden. De onderzoekers zullen dus de opnames, de transcripten van de interviews 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 interviews 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.

De naam, functie en regio van de experts, alsook van de seminarieleden, zal wel worden vermeld in de uiteindelijke richtlijn. Hiervoor wordt er toestemming gevraagd aan de experts in de informed consent. De naam, functie en regio van de experts zal echter nooit gelinkt kunnen worden aan hun individuele feedback.

7.2 Declaration of Confidentiality and Careful Management of Information and Personal Data

Alle informatie die verkregen wordt via de interviews met de experts en in de seminariegroepen zal vertrouwelijk behandeld worden.
De deelnemers zullen nooit gelinkt worden aan hun individuele feedback, dit is anoniem. Er wordt in de informed consent wel toestemming gevraagd aan de deelnemers om hun naam, functie en regio te vermelden in de uiteindelijke richtlijn.
Verder verbinden de studenten zich eveneens tot de volgende geheimhoudingsplicht tijdens het onderzoek:
• hij/zij aanvaardt, gedurende en na de beëindiging van de masterproef, de discretieplicht strikt in acht te nemen met betrekking tot de informatie die hij/zij verzameld heeft en de activiteiten waaraan hij/zij heeft deelgenomen, en met betrekking tot de gezonde vrijwilligers en de personeelsleden met wie hij/zij in contact komt;
• hij/zij zal enkel gegevens verwerken en verzamelen die relevant en noodzakelijk zijn voor zijn/haar masterproef;
• hij/zij zal geen gegevens delen met personen die niet rechtstreeks betrokken zijn bij zijn/haar onderzoek;
• hij/zij zal alle nodige maatregelen nemen om de vertrouwelijkheid van informatie en de privacy van betrokkenen te beschermen;
• hij/zij zal zorgvuldig en verantwoord omgaan met de informatie en met de verleende toegang tot informatiesystemen en digitale gegevensdragers.
Alle onderzoekers zullen de informatie vertrouwelijk behandelen en niet delen met derden of gebruiken voor een andere doelstelling dan dit onderzoek. De verzameling, verwerking en uitwisseling van persoonlijke data, zoals gezondheidsinformatie en medische informatie, is onderhevig aan dataprotectie wetgeving.

8. ASSESSMENT OF RISKS AND SAFETY

Aan deelname aan de interviews met experts en de discussies in seminariegroepen zijn geen bijkomende risico's verbonden.
Voor verdere vragen in verband met het onderzoek of ongewenste gebeurtenissen naar aanleiding van het onderzoek kunnen deelnemers terecht bij de promotor: Prof. dr. Mieke Vermandere (mieke.vermandere@ebpracticenet.be). De gegevens van deze contactpersoon worden eveneens opgenomen in de informatiebrief naar de deelnemers van de expertgroep.

9. APPROVAL

Hereby we confirm that data collection is performed with approval of the head of the respective unit(s) or department(s) where data collecting is taking place.

10. PUBLICATION POLICY

Publications will be coordinated by the Principal Investigator. Authorship to publications will be determined in accordance with the requirements published by the International Committee of Medical Journal Editors and in accordance with the requirements of the respective journal.

11. DIRECT ACCESS TO SOURCE DATA AND DOCUMENTS

The investigator(s) and the institution(s) will permit study-related monitoring, audits, ethical review and regulatory inspections (where appropriate) by providing direct access to source data.

12. REFERENCES

1. The Adapte Collaboration (2009). The Adapte Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Available from: http://www.g-i-n.net.

13. ANNEXES

Informatiebrief: Zie bijlage
Informed consent: Zie bijlage

Bijlage 2: Goedkeuring Ethische Commissie

Geachte professor Mieke Vermandere
Geachte Hanne Op de Beeck, Steffie Van der Mieren

Via deze email ontvangt u een goedkeuring van de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven voor uw masterproefproject.

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 deelnemers met eventuele vragen bij de promotor terecht kunnen.
• De informatiebrief moet ook vermelden dat de studie werd goedgekeurd door de EthischeCommissie Onderzoek UZ/KU Leuven.
• Het moet duidelijk zijn in de informatiebrief dat de studie uitgevoerd wordt in de context van een masterthesisproject aan de KU Leuven. Informatiebrief moet het hoofdding van de KU Leuven bevatten.
• Het gebruik van het KU Leuven email adres is daarbij aanbevolen.
• Het is een goede praktijk om te vragen of de onderzoeksdeelnemers de resultaten van het onderzoek of het eindrapport willen ontvangen.

Ons kenmerk: MP008835
Uw kenmerk: Masterproef studie: Whooping cough/ Kinkhoest
Leuven, 21-12-2018

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

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

De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven verleent hierbij een gunstig advies aan de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie. De studie werd goedgekeurd op 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
Aangezien het om een Masterproefproject binnen de Groep Biomedische Wetenschappen van de KU Leuven gaat, werd de aanvraag tot de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven ingediend via de Onderwijs-Begeleidings-Commissie.
De Commissie heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy. De Ethische Commissie Onderzoek UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiënt-gegevens bij contact met levende personen, patiënten en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten.
Dit gunstig advies betreft de indiening van 05-12-2018 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en). Elke wijziging aan het protocol doet dit gunstig advies vervallen. U dient in dat geval tijdig een amendement voor advies voor te leggen aan de commissie die eerder uw dossier goedkeurde.

De Commissie bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving.
De Commissie bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. Minne Casteels
Voorzitter
Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven

Prof. dr. Pascal Borry
Voorzitter
Onderwijs-BegeleidingsCommissie voor Medische Ethiek KU Leuvenv

Aandachtspunten (indien van toepassing)
De Ethische Commissie UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiëntgegevens bij contact met de patiënt en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten. Het EC verwijst naar de richtlijnen van ICH/GCP hierover op de website, en benadrukt dat een GCP-opleiding van elke hoofdonderzoeker verwacht wordt voor studies die vallen onder de Wet op Medische Experimenten. Het EC verwijst tevens naar de Belgische wetgeving (Wet van 8/12/1992 ter bescherming van de persoonlijke levenssfeer en Wet van 22/8/2002 betreffende de rechten van de patiënt), en de Algemene Verordening Gegevensbescherming (van toepassing op 25 mei 2018).
Bij gebruik van elektronisch medische gegevens is een formeel akkoord van de dienstraad vereist. De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten.
Onderzoek op embryo's in vitro valt onder de wet van 11 mei 2003. Voor dergelijk onderzoek is er naast een positief advies van het EC Onderzoek UZ/KU Leuven ook een goedkeuring van de Federale Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's in vitro noodzakelijk vooraleer dit onderzoeksproject kan doorgaan.
Vooraleer u dierexperimenten mag opstarten is een goedkeuring vereist van de Ethische Commissie Dierproeven (ECD). U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie voor het onderdeel met dierproeven en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen.
Onderzoek op humane kadavers vereist een goedkeuring van het Ethisch Comité voor Zorg en Begeleiding. U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen
Dit gunstig advies van de Commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor dus zelf verantwoordelijk. Bovendien dient u, als betrokken hoofdonderzoeker, erover te waken dat de resultaten van dit onderzoek, correct worden weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz.
U wordt eraan herinnerd dat bij klinische studies iedere door u waargenomen ernstige verwikkeling onmiddellijk zowel aan de opdrachtgever (desgevallend de producent) als aan het EC Onderzoek UZ/KU Leuven moet worden gemeld, ook al is het oorzakelijke verband met de studie onduidelijk.

Bijlage 3: 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 1.
- 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 evd

- 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 resources

- Cochrane reviews 1

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 4: 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 5: Informed consent

Titel van de studie: Adaptatie Duodecim Richtlijn: Whooping cough (Kinkhoest)
Opdrachtgever van de studie: Thesis in het kader van een ManaMa-thesis aan de Katholieke Universiteit Leuven.
Onderzoeksinstelling: Katholieke Universiteit Leuven, Oude Markt 13 - bus 5500, 3000 Leuven
Ethisch comité: Onderwijs-BegeleidingsCommissie voor ethische goedkeuring van masterproeven van de Groep Biomedische Wetenschappen
Plaatselijke artsen-onderzoekers: Hanne Op de Beeck en Steffie Van der Mieren, Huisartsen in opleiding
Promotoren: Prof. dr. M. Vermandere

I Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen

Inleiding
U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een expertgroep.
Meer informatie betreffende de doelstellingen, het verloop, de voor- en nadelen van deze studie las u reeds in de informatiebrief.
Voordat u akkoord gaat om aan deze studie deel te nemen, vragen wij u om kennis te nemen van wat deze expertgroep zal inhouden op het gebied van organisatie, zodat u een welbewuste beslissing kunt nemen. Dit wordt een "geïnformeerde toestemming" genoemd.
Dit document bestaat uit 3 delen: essentiële informatie die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing, uw schriftelijke toestemming en bijlagen waarin u meer details terugvindt over bepaalde onderdelen van de basisinformatie.

Als u aan deze studie deelneemt, moet u weten dat:

- Dit protocol van de expertgroep goedgekeurd is na evaluatie door een ethisch comité.
- Uw deelname is vrijwillig; er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Voor deelname is uw ondertekende toestemming nodig. Ook nadat u hebt getekend, kan u de arts-onderzoeker laten weten dat u uw deelname wilt stopzetten. Alle verzamelde data of commentaren van uwentwege worden vervolgens gewist.
- Bij het ontwikkelen van een richtlijn worden in de regel steeds experten bevraagd. Uw feedback zal geanonimiseerd worden en zal nooit gelinkt worden aan uw persoonsgegevens.
  Uw naam en hoedanigheid zullen in het uiteindelijke werk vermeld worden, al zullen de transcripts van de vergadering geanonimiseerd worden.
- Indien u extra informatie wenst, kan u altijd contact opnemen met de onderzoeksgroep.

II Geïnformeerde toestemming

Deelnemer
Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard, het doel, de duur, de eventuele voordelen en risico's van de deelname aan de expertgroep en dat ik weet wat van mij wordt verwacht. Ik heb kennis genomen van dit informatiedocument en de informatiebrief.
Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken.
Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb een duidelijk antwoord gekregen op mijn vragen.
Ik begrijp dat mijn deelname aan deze expertgroep vrijwillig is en dat ik vrij ben mijn deelname aan deze expertgroep stop te zetten zonder dat dit mijn relatie schaadt met het team.
Ik begrijp dat er tijdens mijn deelname aan deze expertgroep gegevens over mij zullen worden verzameld en dat de arts-onderzoeker en de opdrachtgever de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren overeenkomstig de Europese en Belgische wetgeving ter zake.
Ik stem in dat mijn naam, functie en regio bekend zijn bij de onderzoekers en vermeld zullen worden in de ontwikkelde richtlijn. Deze gegevens zullen echter niet kunnen gelinkt worden aan mijn persoonlijke feedback.
Ik stem in met de verwerking van mijn persoonlijke gegevens. Ik geef ook toestemming voor de overdracht naar en verwerking van mijn gecodeerde gegevens in andere landen dan België.
Ik ga ermee akkoord dat de studiegegevens die voor de hier vermelde expertgroep worden verzameld, later zullen worden verwerkt, op voorwaarde dat deze verwerking beperkt blijft tot de context van de hier vermelde studie voor een betere kennis van het besproken onderwerp.
Ik heb een exemplaar ontvangen van de informatie aan de deelnemer en de geïnformeerde toestemming.
Naam, voornaam, datum en handtekening van de deelnemer

Onderzoekersgroep
De onderzoeksgroep verklaart de benodigde informatie inzake deze expertgroep mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.
De onderzoeksgroep bevestigd dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen instemmen met deelname aan de expertgroep en is bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.
De onderzoeksgroep bevestigt dat deze werkt in overeenstemming met de ethische beginselen zoals vermeld in de "Verklaring van Helsinki", de "Goede klinische praktijk" en de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Huisartsen-in-opleiding: Hanne Op de Beeck en Steffie Van der Mieren
Promotor: Prof Dr. M. Vermandere

III Aanvullende informatie

Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van de deelnemer aan een klinische studie
Ethisch comité
Deze studie werd geëvalueerd door de ethische commissie van de KU Leuven, die een gunstig advies heeft uitgebracht. De ethische comités hebben als taak de personen die aan klinische studies deelnemen te beschermen. Ze controleren of uw rechten als patiënt en als deelnemer aan een studie gerespecteerd worden, of de studie wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is.
Hierover brengen de ethische comités een advies uit in overeenstemming met de Belgische wet van 7 mei 2004. U dient het positief advies van de Ethische Comités in geen geval te beschouwen als een aansporing om deel te nemen aan deze studie.
Vertrouwelijkheidgarantie
Uw deelname aan de studie betekent dat u ermee akkoord gaat dat de arts-onderzoeker gegevens over u verzamelt en dat de opdrachtgever van de studie die gebruikt voor onderzoek en in het kader van wetenschappelijke en medische publicaties.
Uw gegevens zullen worden verwerkt overeenkomstig de Europese Algemene Verordening inzake Gegevensbescherming (AVG). De onderzoeksgroep is verantwoordelijk voor de verwerking van uw gegevens.
U hebt het recht om aan de onderzoeksgroep te vragen welke gegevens hij/zij over u heeft verzameld en waarvoor ze gebruikt worden in het kader van de studie. U hebt het recht om deze gegevens in te kijken en om verbeteringen te laten aanbrengen indien ze foutief zouden zijn [1].
De onderzoeksgegevens kunnen doorgegeven worden aan Belgische of andere regelgevende instanties, aan de ethische comités, aan andere artsen en/of instellingen die samenwerken met de opdrachtgever. Ze kunnen ook doorgegeven worden aan andere sites van de opdrachtgever in België en in andere landen waar de normen inzake de bescherming van persoonsgegevens verschillend of minder strikt kunnen zijn. Uw toestemming om aan deze expertgroep deel te nemen betekent dus ook dat u akkoord gaat dat uw gegevens gebruikt worden voor doeleinden die in dit informatieformulier staan beschreven en dat ze indien nodig worden overgedragen aan bovenvermelde personen en/of instellingen. De opdrachtgever verbindt zich ertoe om de verzamelde gegevens enkel in het kader van deze studie te gebruiken.
Indien u vragen hebt over hoe wij uw gegevens gebruiken, dan kan u hiervoor steeds terecht bij de onderzoeksgroep. Ook de functionaris voor gegevensbescherming van het onderzoekcentrum staat ter uwer beschikking.
De contactgegevens van deze laatste zijn als volgt: DPO - UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, e-mail dpo@uzleuven.be.

Tot slot, indien u een klacht heeft over de verwerking van uw gegevens, kunt u contact opnemen met de Belgische toezichthoudende instantie die toeziet op de naleving van de grondbeginselen van de bescherming van persoonsgegevens:

De Belgische toezichthoudende instantie heet:
Gegevensbeschermingsautoriteit (GBA)
Drukpersstraat 35,
1000 Brussel
Tel. +32 2 274 48 00
e-mail: contact(at)apd-gba.be
Website: www.gegevensbeschermingsautoriteit.be
---
[1] Deze rechten zijn bepaald door de Europese Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) en door de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt

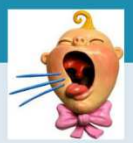
Bijlage 6: Powerpointpresentatie seminariegroepen (algemeen + gedeelte Steffie)

KU LEUVEN

Adaptatie Duodecim richtlijn

WHOOPING COUGH (KINKHOEST)





Hanne Op de Beeck
Steffie Van der Mieren

Promotor: Prof. Dr. Mieke Vermandere

Wat is uw ervaring met kinkhoest?

- Heeft u reeds patiënten met kinkhoest gezien?
- Zo ja,
  - Hoeveel?
  - Diagnose gesteld? Behandeld?
  - Welke leeftijd had de patiënt?
  - Eventuele bijzonderheden?

Wat gaan we doen?

- Er zal telkens een geadapteerde aanbeveling getoond worden
- Stemming + discussie
  - Overeenkomst met huidige praktijk?
  - Toepasbaar in praktijk?

Helemaal niet	Eerder niet	Neutraal	Eerder wel	Helemaal
o	o	o	o	o

  - Faciliterende factoren?
  - Belemmerende factoren? Barrières?
  - Overige opmerkingen? Suggesties?

Medicamenteuze behandeling kinkhoest (1)

Het voornaamste doel van de antibioticabehandeling is preventie van verdere infectieverspreiding. Antibioticabehandeling dient dan gestart te worden binnen de 3-4w na begin van de symptomen. Het is onduidelijk of behandeling ook leidt tot verkorting ziekteduur of symptoomvermindering.

GRADE 1 A

Medicamenteuze behandeling kinkhoest (2)

De voorkeursbehandeling is azithromycine 10 mg/kg/d gedurende 3 dagen of 10 mg/kg/d op dag 1 en dan 5 mg/kg/d gedurende 4 dagen, voor oudere kinderen en volwassenen 500 mg/d gedurende 3 dagen of 500 mg op dag 1 en dan 250 mg/d gedurende 4 dagen.

Clarithromycine (voor kinderen 15-20 mg/kg/d in 2 giften gedurende 7 dagen; voor volwassenen 1000 mg in 2 giften gedurende 7 dagen) en roxithromycine (300 mg/d in 2 giften gedurende 7 dagen) zijn alternatieven.

Bij contra-indicatie of intolerantie voor macroliden kan co-trimoxazole (sulfamethoxazol + trimethoprim) worden gebruikt (kind 40/8 mg/kg/d in 2 giften gedurende 7 dagen; volwassene 1600/320 mg/d in 2 giften gedurende 7 dagen).

Amoxicilline of cefalosporines zijn niet zinvol.

GRADE 1 C

Medicamenteuze behandeling kinkhoest (3)

Eerste keuze:

- azithromycine
  - Kind: 10 mg/kg/d in 1 gift gedurende 3 d; *of* eerste dag 10 mg/kg/d in 1 gift, dan 5 mg/kg/d in 1 gift gedurende 4 d
  - Volwassene: 500 mg/d in 1 gift gedurende 3 d; *of* eerste dag 500 mg in 1 gift, dan 250 mg in 1 gift gedurende 4d
- clarithromycine
  - Kind: 15-20 mg/kg/d in 2 giften gedurende 7d
  - Volwassene: 1000 mg in 2 giften gedurende 7d
- roxithromycine:
  - Volwassene: 300 mg/d in 2 giften gedurende 7 d

Allergie of contra-indicatie voor macroliden:

- co-trimoxazole (sulfamethoxazol + trimethoprim)
  - Kind: 40/8 mg/kg/d in 2 giften gedurende 7d
  - Volwassene: 1600/320 mg/d in 2 giften gedurende 7 d

GRADE 1 C

Post-exposure profylactische antibiotische behandeling (1)

Bevestig eerst de diagnose kinkhoest bij de indexpatiënt door laboratoriumonderzoek, alvorens over te gaan tot maatregelen bij contactpersonen.

Echter als in het gezin van de patiënt met vermoeden van kinkhoest een niet of onvolledig gevaccineerde zuigeling aanwezig is, wordt er gesuggereerd in afwachting van de laboratoriumdiagnostiek reeds te starten met behandeling en profylaxe.

GRADE 2 C

Post-exposure profylactische antibiotische behandeling (2)

Profylactische medicatie wordt aanbevolen als er in het gezin van de kinkhoestpatiënt een kind is jonger dan 1 jaar of een zwangere vrouw (>32 weken zwanger).

Profylactische medicatie moet overwogen worden indien in het gezin van de kinkhoestpatiënt een kind met hoog risico op gecompliceerd verloop door onderliggende hart- of longaandoening; ook als de kinkhoestpatiënt verblijft in een woonzorg- of gehandicaptencentrum en er ook personen met een hoog risico op complicaties verblijven.

Alle gezinsleden moeten gelijktijdig behandeld worden en binnen de 21 dagen na ontstaan van de symptomen bij de kinkhoestpatiënt.

De profylactische behandeling is dezelfde als de hierboven vermelde antibiotica behandeling.

GRADE 1 B

Post-exposure profylactische vaccinatie

Controleer en vervolledig de vaccinatiestatus bij familieleden en nauwe contactpersonen van een kinkhoestpatiënt.

Overweeg om bij nog niet gevaccineerde zuigelingen in het gezin van de kinkhoestpatiënt vervroegd te starten met vaccinatie, vanaf de leeftijd van 4-6 weken.

BEDANKT

voor jullie medewerking!!!

Bijlage 7: Vragenlijst voor experts

Wat is of zijn uw ervaring(en) met kinkhoest?

- Bij hoeveel patiënten heeft u de diagnose kinkhoest gesteld?/ Hoeveel patiënten met kinkhoest heeft u behandeld?
- Welke leeftijd had(den) deze patiënt(en)?
- Eventuele bijzonderheden

Telkens werd de geadapteerde aanbeveling met toegekende GRADE getoond en werd er gepeild naar de overeenkomst met de huidige aanpak en de toepasbaarheid in de praktijk (tabel …). Er werd ook gevraagd naar faciliterende factoren, belemmerende factoren/ barrières en opmerkingen of suggesties.

Overeenkomst met huidige aanpak?				
Helemaal niet	Eerder niet	Neutraal	Eerder wel	Helemaal
o	o	o	o	o
Toepasbaar in praktijk?				
Helemaal niet	Eerder niet	Neutraal	Eerder wel	Helemaal
o	o	o	o	o

Tabel …: Waardering van overeenkomst met huidige aanpak en toepasbaarheid in de praktijk

Bijkomend werden volgende vragen gesteld:
- Acht u het noodzakelijk om diagnose van kinkhoest te stellen?
- Zeer veel mogelijkheden in de diagnostiek van kinkhoest: meest afhankelijk van leeftijd en klachtenduur: acht u het zinvol om als huisarts reeds diagnostiek te doen naar kinkhoest of vindt u dit meer iets dat in 2^{e} lijn dient plaats te vinden?
- Is de diagnose van kinkhoest noodzakelijk volgens u of vindt u dit een klinische diagnose waar geen verdere diagnostiek voor nodig is? Wat zouden de potentiële gevolgen zijn van het niet-diagnosticeren?
- Hoelang duurt het vooraleer PCR gekend is in België?
- Heeft het vaststellen van de diagnose via technische onderzoeken implicaties voor de behandeling of de verdere aanpak?
- Bent u akkoord met de leeftijdsbegrenzing in de richtlijn bij de diagnostiek?
- Is in België elke vorm van diagnostiek mogelijk?
- In de Duodecim richtlijn is het advies omtrent verwijzing nogal beknopt. De alarmtekens heb ik toegevoegd in dit advies. Vindt u dit nodig?
- Vindt u dat er nog extra zaken vermeld dienen te worden bij het advies omtrent verwijzing?
- Heeft het vaststellen van de diagnose via technische onderzoeken implicaties voor de behandeling of de verdere aanpak?
- Hoelang duurt het vooral de resultaten van PCR, serologie en cultuur gekend zijn?
- Heeft u een voorkeur voor een van de 2 doseringsschema's van azithromycine?
- Macroliden zijn de voorkeursbehandeling, ook in België volgens Bapcoc en dit zowel ambulant als in ziekenhuizen. Hoe zit het met eventuele resistentie?
- Welke symptomatische of ondersteunende behandelingen worden in ziekenhuis setting aangewend?
- Beschikt dit ziekenhuis over een plan bij een eventuele pertussis uitbraak? Zo ja, welke maatregelen zijn hierin vervat en op welke richtlijnen zijn deze gebaseerd?

Bijlage 8: Beoordeling door leescommissie ebpracticenet

Feedback stappen 1 t/m 5 adaptatie Duodecim-aanbevelingen ikv MANAMA-thesis jaar 1 - fase 1			
Titel Duodecim-richtlijn: Kinkhoest (whooping cough)			
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)			
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		

* 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 9: Casussen bij stap 9

Casus 1

Bij een 43-jarige man wordt de diagnose kinkhoest bevestigd (door middel van laboratoriumonderzoek).

a) De klachten zijn 20 dagen geleden begonnen. Start je een behandeling? Zo ja, welke (+dosering)?

b) De klachten zijn ongeveer 5 weken aanwezig. Start je een behandeling? Zo ja, welke (+dosering)?

c) Enkele dagen later komt de man opnieuw raadpleging. 'Dokter', zegt hij, 'ik blijf maar hoesten, bestaat er niets om die hoest te verminderen?' Wat doe je?

Casus 2

Een 38-jarige vrouw komt op raadpleging, nadat de kinderarts bij haar 10-jarige zoon kinkhoest had vastgesteld. Er was een antibioticabehandeling opgestart bij de zoon. Nu vraagt de mama zich af of zijzelf en haar man ook antibiotica moeten nemen. Wat is je beleid?

Casus 3

Een 62-jarige vrouw komt op raadpleging nadat bij haar kleinkind kinkhoest werd vastgesteld. Een vriendin had haar verteld over een vaccin tegen kinkhoest. De vrouw vertelt als kind alle spuitjes te hebben gekregen, maar daarna had ze geen vaccins meer gekregen. Wat is je beleid?

Bijlage 10: Geadapteerde Duodecim richtlijn

1. Doelstelling

Het doel van deze richtlijn is om recente en wetenschappelijk onderbouwde informatie over kinkhoest en voornamelijk de medicamenteuze behandeling en post-exposure profylaxe ervan te verschaffen.

2. Doelgroep voor de richtlijn

Artsen werkzaam in de eerste lijn.

3. Patiëntenpopulatie

Patiënten, zowel mannen als vrouwen, van elke leeftijd met kinkhoest en contactpersonen van patiënten met kinkhoest.

4. Klinische vragen

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?

5. Kernboodschap

Klinische vraag 3:

- Het voornaamste doel van de antibioticabehandeling is preventie van verdere infectieverspreiding. Antibioticabehandeling dient dan gestart te worden binnen de 3 - 4 weken na begin van de symptomen. Het is onduidelijk of behandeling ook leidt tot verkorting van de ziekteduur of symptoomvermindering. (GRADE 1A)
- De voorkeursbehandeling is azithromycine 10 mg/kg/d gedurende 3 dagen of 10 mg/kg/d op dag 1 en dan 5 mg/kg/d gedurende 4 dagen, voor oudere kinderen en volwassenen 500 mg/d gedurende 3 dagen of 500 mg op dag 1 en dan 250 mg/d gedurende 4 dagen.
  Clarithromycine (voor kinderen 15-20 mg/kg/d in 2 giften gedurende 7 dagen; voor volwassenen 1000 mg in 2 giften gedurende 7 dagen) en roxithromycine (300 mg/d in 2 giften gedurende 7 dagen) zijn alternatieven.
  Bij contra-indicatie of intolerantie voor macroliden kan co-trimoxazole (sulfamethoxazol + trimethoprim) worden gebruikt (kind 40/8 mg/kg/d in 2 giften gedurende 7 -14 dagen; volwassene 1600/320 mg/d in 2 giften gedurende 7 - 14 dagen). *(zie ook figuur 1)*
  Amoxicilline of cefalosporines zijn niet zinvol. (GRADE 1C)

Eerste keuze:

- azithromycine
  - Kind: 10 mg/kg/d in 1 gift gedurende 3 d; of
    eerste dag 10 mg/kg/d in 1 gift, dan 5 mg/kg/d in 1 gift gedurende 4 d
  - Volwassene: 500 mg/d in 1 gift gedurende 3 d; of
    eerste dag 500 mg in 1 gift, dan 250 mg in 1 gift gedurende 4d
- clarithromycine
  - Kind: 15-20 mg/kg/d in 2 giften gedurende 7d
  - Volwassene: 1000 mg in 2 giften gedurende 7d
- roxithromycine:
  - Volwassene: 300 mg/d in 2 giften gedurende 7 d

Allergie of contra-indicatie voor macroliden:

- co-trimoxazole (sulfamethoxazol + trimethoprim)
  - Kind: 40/8 mg/kg/d in 2 giften gedurende 7 – 14 d
  - Volwassene: 1600/320 mg/d in 2 giften gedurende 7 – 14 d

Figuur 1. Schematische weergave antiobiotica met dosering

- Er is onvoldoende evidentie om corticosteroïden, bronchodilatoren, antitussiva of antihistaminica aan te raden als symptomatische behandeling bij kinkhoestpatiënten. (GRADE 2C)

Klinische vraag 4:

- Bevestig eerst de diagnose kinkhoest bij de indexpatiënt door laboratoriumonderzoek, alvorens over te gaan tot maatregelen bij contactpersonen.
  Echter als er in het gezin van de patiënt met vermoeden van kinkhoest een niet- of onvolledig gevaccineerde zuigeling aanwezig is, dient in afwachting van de laboratoriumdiagnostiek reeds gestart te worden met behandeling en profylaxe. (GRADE 2C)
- Profylactische medicatie wordt altijd aanbevolen als er in het gezin van de kinkhoestpatiënt een kind is jonger dan 1 jaar of een zwangere vrouw (>32 weken zwanger).
  Profylactische medicatie moet overwogen worden indien in het gezin van de kinkhoestpatiënt een kind is met hoog risico op gecompliceerd verloop door onderliggende hart- of longaandoening; ook als de kinkhoestpatiënt verblijft in een woonzorg- of gehandicaptencentrum en er ook personen met een hoog risico op complicaties verblijven.
  Alle gezinsleden moet altijd gelijktijdig behandeld worden en binnen de 21 dagen na ontstaan van de symptomen bij de kinkhoestpatiënt.
  De profylactische behandeling is dezelfde als de hierboven vermelde antibiotica behandeling. (GRADE 1B)

Klinische vraag 5:

- Controleer en vervolledig de vaccinatiestatus bij gezinsleden en nauwe contactpersonen van een kinkhoestpatiënt.
  Overweeg om bij nog ongevaccineerde zuigelingen in het gezin van de kinkhoestpatiënt vervroegd te starten met vaccinatie, vanaf de leeftijd van 4-6 weken. (GRADE 2C)

6. Toelichting tot de aanbeveling

Klinische vraag 3:

- Azithromycine, clarithromycine en co-trimoxazole zijn zowel in siroop als tabletten beschikbaar. Roxithromycine bestaat alleen in tabletvorm.
- Verschillende merken hebben azithromycine in hun gamma. De verpakkingen die het best aansluiten op de voorgestelde schema's zijn: 3 (deelbare) tabletten van 500mg en 6 tabletten van 250mg. De huidige kostprijs voor de patiënt is net geen 3,50 euro. De siroop (met concentratie 200mg/5ml) is beschikbaar in verpakkingen van 15ml, 22,5ml en 37,5ml. De respectievelijke kostprijzen zijn heden ongeveer 1,60, 2,50 en 4 euro.

Klinische vraag 4:

- Jonge kinderen hebben meer risico's op complicaties.
- De resultaten van PCR zijn snel gekend, maar cultuur en serologie duren veel langer. Dit kan in de toekomst, gezien het toenemend gebruik van PCR, mogelijks een invloed hebben op de aanbeveling.
- Opvolgingsresultaten van vaccinatie tijdens de zwangerschap zullen mogelijks deze richtlijn beïnvloeden.

Klinische vraag 5:

- Het vaccin tegen kinkhoest is enkel in combinatievaccins beschikbaar.

- Hexyon®, een gecombineerd vaccin tegen polio, difterie, tetanus, pertussis, Haemophilus influenzae type b en hepatitis B, wordt volgens het basisvaccinatieschema toegediend op de leeftijd van 8 weken, 12 weken, 16 weken en 15 maanden.
- Combinatievaccins tegen difterie, tetanus, kinkhoest en polio zijn Tetravac® (voor zuigelingen en kinderen) en Boostrix Polio® (voor volwassenen en kinderen vanaf 13 jaar).
- Boostrix® en Triaxis® zijn gecombineerde vaccins tegen difterie, tetanus en kinkhoest voor volwassenen en kinderen ouder dan 13 jaar.
- Hexyon®, Tetravac® en Triaxis® zijn gratis beschikbaar via Vaccinet.

7. Basis voor de aanbeveling

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de aanbevelingen zoals beschreven in de oorspronkelijke Duodecim richtlijn. Zij werden aangepast aan de hand van de richtlijnen van Public Health England (PHE), Nederlands Huisartsengenootschap (NHG), Agentschap Zorg en Gezondheid, Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC) en Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie (BVIKM). Voor uitgebreidere en meer gedetailleerde informatie wordt verwezen naar de masterproef en de matrix met bijlages, dewelke werd gebruikt tijdens het adaptatieproces.

8. Peerreview proces

De ervaring van huisartsen(-in-opleiding) met kinkhoest is eerder beperkt.
Eventueel kan een symptomatische behandeling toch geprobeerd worden.
De bevraagde pediaters en pneumologen hanteren op vlak van post-exposure profylactische antibioticabehandeling een terughoudender beleid: voorlichting en alert zijn op het ontstaan van symptomen bij contactpersonen in plaats van antibioticabehandeling volgens de indicaties van de aanbeveling.

9. Planning voor update

Een update van de richtlijn dient te gebeuren bij nieuwe belangrijke evidentie en vijfjaarlijks.

10. Referenties

Whooping cough. Helsinki: Duodecim Medical Publications, 2016.

Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England (V02.0). London: Pertussis Guidelines Group, Public Health England, 2018.

NHG-Standaard Acuut hoesten (Eerste herziening). Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 2013.

Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen Pertussis – kinkhoest. Brussel: Agentschap Zorg en Gezondheid, infectieziektebestrijding en vaccinatie, afdeling Preventie, 2017.

Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. Brussel: BAPCOC, 2012.
Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen. Brussel: BVIKM-BAPCOC, 2017.

11. Lijst van auteurs en belangenvermengingen

De auteurs van deze richtlijn zijn dr. Hanne Op de Beeck en dr. Steffie Van der Mieren. De adaptatie van deze richtlijn kadert in hun master-na-masteropleiding huisartsgeneeskunde. Er is geen sprake van belangenvermenging.