[Adaptatie van een Duodecimrichtlijn: klinisch beeld en diagnose van pertussis]

[Leen Vandecasteele, Katholieke Universiteit Leuven]

Promotor: [Bert Vaes, Katholieke Universiteit Leuven]

Co-promotor: [Nicolas Delvaux, Katholieke Universiteit Leuven]

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2019 – 2022]

Abstract

Titel: Adaptatie van Duodecimrichtlijn: klinisch beeld en diagnose van pertussis
Auteur: Dr. Leen Vandecasteele, huisarts in opleiding, Katholieke Universiteit Leuven
Promotor: prof. Dr. Bert Vaes, faculteit geneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
Copromotor: prof. Dr. Nicolas Delvaux, faculteit geneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
Praktijkopleider: dr. Geert Klaasen

Context: Door de hoge vaccinatiegraad zijn huisartsen minder vertrouwd met het klinisch beeld van pertussis. Het is belangrijk om in de eerste lijn het klinisch beeld van pertussis snel te kunnen herkennen om zo vroeg mogelijk een behandeling te kunnen starten en verdere verspreiding te voorkomen. De vorige versie van de richtlijn dateert van 2017, vandaar dat een herziening zich opdrong. Het doel van deze masterpaper is om de bestaande Engelstalige richtlijn te toetsen aan de huidige evidentie en om de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext na te gaan.

Onderzoeksvraag: De eerste onderzoeksvraag is: 'Wat is het klinisch beeld van pertussis momenteel in België?' en de tweede onderzoeksvraag is 'Hoe wordt het best de diagnose van pertussis gesteld in de huisartsenpraktijk?' In de masterpaper van Kimberly Bruggeman kan u de bespreking van twee andere onderzoeksvragen vinden.

Methode: Op basis van de PIPOH-elementen van de klinische vragen, wordt door de twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar gezocht naar bestaande richtlijnen in internationale en Belgische databanken. Het AGREE II-instrument wordt gebruikt om de kwaliteit van de richtlijnen in te schatten. Een GRADE wordt toegekend aan de geadapteerde aanbevelingen. De aanbevelingen worden gewaardeerd op samenhang, recentheid en op toepasbaarheid in de Belgische context. Bij de consensusprocedure van de implementatiefase worden onze nieuwe aanbevelingen geëvalueerd door een panel van huisartsen en specialisten via een online vragenlijst. Tijdens een tweede stap van de implementatiefase wordt de toepasbaarheid getoetst in de twee seminariegroepen.

Resultaten: Deze masterpaper bevat aanbevelingen die een antwoord geven op de twee klinische vragen. Een aantal nieuwe aanbevelingen worden gevonden, zoals anamnestische elementen die pertussis meer of minder waarschijnlijk maken en de uitvoering van serologie bij volwassenen en oudere kinderen na 2-3 weken. Bij de consensusprocedure van de implementatiefase wordt onze eerste online vragenlijst beantwoord door vier specialisten en vijf huisartsen. Tijdens deze fase worden nog enkele aanpassingen doorgevoerd. De vragenlijst voor de tweede stap van de implementatiefase wordt door 12 HAIO's volledig doorlopen. De aanbevelingen worden als toepasbaar voor de Belgische huisarts beoordeeld.

Conclusie: De Duodecimrichtlijn "Whooping cough" werd geadapteerd zodat deze recent en toepasbaar is in de Belgische eerste lijn.

ICPC-code: R71 – Kinkhoest

ICD-10 code: A37.0 – Whooping cough due to Bordetella pertussis

Contact: leen.vandecasteele@student.kuleuven.be

Voorwoord

Met trots sluit ik niet alleen deze masterpaper en drie jaar huisartsgeneeskunde af, maar negen jaar van intensief studeren en stage lopen.

Samen met Kimberly Bruggeman adapteerden we de Duodecimrichtlijn pertussis. Het intrigeerde ons beiden om een richtlijn voor huisartsen te kunnen schrijven. Ik bedank graag Kimberly voor de fijne samenwerking en vriendschap. Samen studeren en deze masterpaper schrijven heeft ons tot goede collega's en vrienden voor het leven gemaakt.

Ik wil graag mijn promotor prof. dr. Bert Vaes en mijn begeleider via Duodecim, prof. dr. Nicolas Delvaux, bedanken. Zij zorgden ervoor dat onze richtlijn stap voor stap vorm kreeg.

Verder bedank ik ook graag mijn ouders en mijn vriend Ruben om me steeds de juiste ondersteuning te bieden om deze masterpaper en negen jaar studie tot een goed einde te brengen.

Leen Vandecasteele

April 2022

Inhoud

Abstract 2

Voorwoord 3

Inhoud 4

Inleiding 6

Motivatie 6

Stand van de literatuur 6

Kernproblemen 6

Doelstelling 6

Methode 6

Screeningsfase 7

Stap 1: Formuleren van klinische vragen en PIPOH-elementen 7

Stap 2: Systematische zoektocht 7

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen 7

Stap 4: Beoordeling van de geselecteerde richtlijnen 7

Stap 5: Selectie van de Duodecimaanbevelingen voor verdere adaptatie 8

Stap 6: Nazicht door de leescommissie 8

Adaptatiefase 8

Stap 7: Eerste versie opmaken 8

Implementatiefase 8

Stap 8: Consensusprocedure 8

Stap 9: Formuleren van de praktijkconsensus 8

Stap 10: Finale versie van een richtlijn voor Ebpracticenet 9

Resultaten 9

Stap 1: Formuleren van klinische vragen en PIPOH-elementen 9

Stap 2: Systematische zoektocht 9

Stap 3 en 4: Screening en beoordeling van de gevonden richtlijnen 10

Stap 5.1: Selectie van de Duodecimaanbevelingen voor verdere adaptatie 11
Stap 7.1: Eerste versie opmaken 13
Stap 5.2: Selectie van de Duodecimaanbevelingen voor verdere adaptatie 13
Stap 7.2: Eerste versie opmaken 18
Implementatie 19
Stap 8: Consensusprocedure 19
Stap 9: Formuleren van de praktijkconsensus 19
Stap 10: Finale versie van de aanbevelingen 19
Discussie 21
Inzichten en interpretaties 21
Sterktes en beperkingen 22
Verder onderzoek 23
Besluit 23
Bijlage 1: Originele Duodecimrichtlijn 'Whooping cough' 28
Bijlage 2: Stap 4.1: Beoordeling van AGREE II 30
Bijlage 3: Stap 7: Adaptatiefase 33
Bijlage 4: Consensusprocedure voor de implementatiefase 36
Bijlage 5: Praktijkconsensus voor de implementatiefase 44
Bijlage 6: Goedkeuring OBC 49

Inleiding

Ebpracticenet is een website met evidence-based richtlijnen voor Belgische eerstelijnszorgverleners. Op dit platform zijn onder andere de richtlijnen van Duodecim beschikbaar. De Duodecimrichtlijnen zijn oorspronkelijk Finse richtlijnen en dienen aangepast te worden aan de Belgische zorgcontext. Bijkomend moeten deze richtlijnen regelmatig herzien worden om geactualiseerd te worden. Eén van deze praktijkrichtlijnen voor huisartsen gaat over pertussis. Samen met Kimberly Bruggeman adapteerden we deze Duodecimrichtlijn.

Motivatie

Pertussis wordt veroorzaakt door de bacterie Bordetella Pertussis en is een mogelijks levensbedreigende ziekte bij kinderen en volwassenen, die te voorkomen is door vaccinatie. Het is een meldingsplichtige infectieziekte in België en ondanks vaccinatie werden in 2016, 1325 gevallen in België gemeld (1). Als huisarts komen we niet vaak in aanraking met deze pathologie, vandaar is het belangrijk om snel en makkelijk evidence-based informatie te kunnen vinden om het in de praktijk te kunnen toepassen. Een goede up-to-date richtlijn van pertussis is dus belangrijk.

Stand van de literatuur

De laatste update van de Belgische Duodecimrichtlijn rond pertussis dateert van 18/06/2017. Vandaar dat een actualisering zich opdrong.

Kernproblemen

Als huisarts is het belangrijk om op het juiste moment aan pertussis te denken en de diagnose te kunnen stellen. Sinds 2006 is de vaccinatiegraad van Pertussis in België boven de 95% (2). Dit zorgt er voor dat huisartsen minder snel aan pertussis denken en minder ervaring hebben bij het stellen van de diagnose. Deze richtlijn kan clinici een houvast bieden wanneer er aan pertussis gedacht moet worden, welke anamnestische elementen bevraagd moeten worden en welke technische onderzoeken uitgevoerd kunnen worden. Verder wordt in de Duodecimrichtlijn ook de behandeling, de preventie en vaccinatie van pertussis besproken.

Doelstelling

Het doel van onze masterpaper is om de Duodecimrichtlijn van pertussis te adapteren. Het zorgt er voor dat er een richtlijn bestaat in het Nederlands, gemakkelijk beschikbaar en toepasbaar voor huisartsen.

Methode

Ebpracticenet biedt een handboek aan voor HAIO's over de contextuele en inhoudelijke aanpassingen van een Duodecimrichtijn (3). Verder wordt ons een Excelbestand aangeboden waarin we makkelijker de verschillende stappen kunnen doorlopen. We onderscheiden drie grote fases: de screeningsfase, de adaptatiefase en de implementatiefase.

Screeningsfase

Stap 1: Formuleren van klinische vragen en PIPOH-elementen

Vier klinische onderzoeksvragen worden geformuleerd en deze vragen worden in een PIPOH gegoten. Voor de PIPOH-elementen en verdere uitwerking van de vragen van Kimberly Bruggeman, verwijs ik naar haar masterpaper.

Stap 2: Systematische zoektocht

We voerden onafhankelijk van elkaar, een systematische zoektocht uit naar Belgische en internationale richtlijnen. De volgende databanken worden doorzocht: GIN, Guideline.gov, Evidence.nhs.uk, Trip Database, richtlijndatabase.nl en guidelinecentral.com. Verder worden ook Belgische sites zoals FOD Gezondheidszorg, KCE, Farmaka, RIZIV, HGR-CSS, Minerva en BCFI geraadpleegd. De zoektermen die gebruikt worden zijn: pertussis, whooping cough en kinkhoest. De zoektocht start in november 2020 en wordt beëindigd in maart 2021.
De inclusie-en exclusiecriteria worden vooraf opgesteld. Als inclusiecriteria weerhouden we de richtlijnen die het klinische beeld van pertussis beschrijven, de diagnose van pertussis stellen, de behandeling van pertussis beschrijven, en/of de preventie en vaccinatie van pertussis beschrijven. Enkel richtlijnen in het Engels of Nederlands worden weerhouden.

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen

We opteren voor de richtlijnen met de hoogste gekende kwaliteit. De gevonden richtlijnen worden getoetst aan items 7, 9 en 23 van de AGREE II (4) om hun kwaliteit te beoordelen. Item 7 beoordeelt de zoekmethode naar wetenschappelijk bewijsmateriaal. Item 9 beschrijft hoe het wetenschappelijk bewijs in de methodologiesectie beschreven wordt. Item 23 evalueert of de conflicterende belangen van de werkgroep vermeld worden.

Stap 4: Beoordeling van de geselecteerde richtlijnen

Het AGREE II instrument wordt gebruikt in stap 4.1 om de kwaliteit van de gevonden richtlijnen te beoordelen. Onafhankelijk van elkaar beoordelen we de richtlijnen. In bijlage 2 is onze tabel met consensusscore toegevoegd. Daarna wordt in stap 4.2 voor elke klinische vraag de aanbevelingen met het niveau van bewijskracht van de verschillende geselecteerde richtlijnen opgelijst in een matrix. In tabel 1 kan u terugvinden welke tool gebruikt werd bij het toekennen van de graad van evidentie. In stap 4.3 worden de aanbevelingen gewaardeerd op samenhang. In stap 4.4 worden de aanbevelingen beoordeeld op recentheid en in stap 4.5 worden de aanbevelingen geëvalueerd op toepasbaarheid in de Belgische context.

Sterke aanbeveling	1A	Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies
	1B	Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies
	1C	Laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies
Zwakke aanbeveling	2A	Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies
	2B	Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies
	2C	Laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- en nadelen	Observationele studies of case studies

Tabel 1: GRADE

Stap 5: Selectie van de Duodecimaanbevelingen voor verdere adaptatie

In stap 5 worden de originele aanbevelingen vergeleken met de aanbevelingen die men zelf heeft geformuleerd. In bijlage 1 kan u de originele Duodecimrichtlijn terugvinden

Stap 6: Nazicht door de leescommissie

De leescommissie van Ebpracticenet controleert de nieuwe aanbevelingen en de onderliggende evidentie.

Adaptatiefase

Stap 7: Eerste versie opmaken

Voor het samenstellen van de eerste versie wordt vertrokken van de oorspronkelijke Duodecimrichtlijn. Indien er belangrijke afwijkingen zijn in de nieuw gevonden aanbevelingen, wordt de tekst van de originele Duodecimrichtlijn herschreven.

Implementatiefase

Stap 8: Consensusprocedure

Bij de consensusprocedure worden de nieuwe aanbevelingen voorgelegd aan huisartsen, pediaters, pneumologen en microbiologen. Qualtrics survey software wordt gebruikt om deze stellingen online individueel voor te leggen aan de deelnemers. De drie antwoordopties zijn ‘akkoord’, ‘niet akkoord’ en ‘ik weet het niet’. Er is slechts één antwoord mogelijk. Als de mediaan van de stemmen akkoord is, wordt de nieuwe aanbeveling aanvaard. Als de mediaan van de stemmen niet akkoord is, wordt de nieuwe aanbeveling niet meegenomen in de nieuwe richtlijn. Als de mediaan van de stemmen aanduidt dat hij/zij het niet weet, wordt rekening gehouden met de opmerkingen van de artsen en de kwaliteit van de aanbeveling om te bepalen of de aanbeveling meegenomen wordt in de nieuwe richtlijn. De sorteermethode ‘akkoord’ > ‘ik weet het niet’ > ‘niet akkoord’ zal gehanteerd worden. Gezien de coronapandemie, wordt gekozen voor een online vragenlijst. Er wordt slechts één vragenlijst afgenomen en geen nieuwe vragenlijst op een tweede moment om de responsgraad zo hoog mogelijk te houden. De vragenlijst wordt op 19 november 2021 rondgestuurd en beëindigd op 5 januari 2022.

Stap 9: Formuleren van de praktijkconsensus

In deze finale stap van de implementatiefase wordt de haalbaarheid en implementeerbaarheid van onze nieuwe richtlijn getoetst in de praktijk. We kiezen er voor om een vragenlijst op te stellen voor onze beide seminariegroepen waarbij de deelnemers de haalbaarheid en implementeerbaarheid van de richtlijn mogen evalueren.

Stap 10: Finale versie van een richtlijn voor Ebpracticenet

In deze laatste stap worden de nieuwe aanbevelingen samengevoegd als een geheel met de al bestaande richtlijn.

Resultaten

Stap 1: Formuleren van klinische vragen en PIPOH-elementen

1) Wat is het klinisch beeld van pertussis?

Patiënt/population: patiënten die de huisarts, pneumoloog of pediater consulteren
Interventions: anamnese en klinisch onderzoek
Professionals: huisartsen, pediaters, pneumologen
Outcomes: symptomen van de patiënt met pertussis en bevindingen bij klinisch onderzoek
Healthcare setting: 1^{e} en 2^{e} lijn

2) Hoe wordt het best de diagnose van pertussis gesteld?

Patiënt/population: patiënten die de huisarts, pneumoloog of pediater consulteren
Interventions: anamnese, klinische tekens en technische onderzoeken
Professionals: huisartsen, pediaters, pneumologen
Outcomes: diagnose van pertussis
Healthcare setting: 1^{e} en 2^{e} lijn

De klinische vragen die in de masterpaper van Kimberly Bruggeman behandeld worden, zijn:
3) Welke maatregelen omtrent preventie en vaccinatie worden geadviseerd?
4) Wat is de beste behandeling voor pertussis in de Belgische huisartsenpraktijk?

Stap 2: Systematische zoektocht

In onderstaande tabel wordt het aantal hits per databank weergegeven.

Geconsulteerde databank	**Zoektermen**	**Aantal hits**
G-I-N	Whooping cough	0
	Pertussis	0
Guideline.gov	Whooping cough	1176
	Pertussis	1612
Evidence.nhs.uk	Whooping cough	813
	Pertussis	813
Trip Database	Whooping cough	1184
	Pertussis	6252
KCE	Kinkhoest	5
	Pertussis	12
HGR-CSS	Kinhoest	22
	Pertussis	14

Minerva	Kinhoest	4
	Pertussis	4
Farmaka	Kinkhoest	0
	Pertussis	0
Riziv	Kinkhoest	0
	Pertussis	0
Bcfi	Kinkhoest	35
	Pertussis	33
FOD Volksgezondheid	Kinkhoest	66
	Pertussis	32
Richtlijndatabase.nl	Kinkhoest	2
	Pertussis	2
Guidelinecentral.com	Whooping chough	12
	Pertussis	57
	Totaal	12150

Tabel 2: Aantal hits op de verschillende databanken

Er zijn 12150 hits op de verschillende databanken. Op basis van de titel worden 16 richtlijnen weerhouden.

Stap 3 en 4: Screening en beoordeling van de gevonden richtlijnen

Daarna worden deze artikels door middel van items 7, 9 en 23 van het AGREE II-instrument (4) gescreend. Onderstaande tabel toont de weerhouden richtlijnen.

Richtlijntitel/ titel Belgische EBM-informatie	**Organisatie**	**Land**	**Publicatie-jaar**	**Periode waarin naar literatuur werd gezocht**	**Evaluatie**
Whooping cough (5)	NICE	UK	06/2018	05/2015-04/2017	Item 7: vermeld Item 9: vermeld Item 23: vermeld
Pertussis (6)	Dynamed	USA	28/08/2019	Niet vermeld	items 7: vermeld Item 9: vermeld Item 23: vermeld
Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen Pertussis – Kinkhoest (7)	Agentschap Zorg en Gezondheid	België	12/02/2018	Niet vermeld	Item 7: niet vermeld Item 9: niet vermeld Item 23: niet vermeld

Tabel 3: De weerhouden richtlijnen

De Nice-richtlijn en Dynamedrichtlijn scoren het beste op de drie items. Om goed rekening te houden met de Belgische context, wordt de richtlijn van infectiebestrijding van het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid ook meegenomen. Deze richtlijn scoort onvoldoende op de items 7,9 en 23. Bijgevolg werd deze richtlijn niet verder beoordeeld op kwaliteit in stap 4.1. In Bijlage 2 kan u de beoordeling van beide internationale richtlijnen terugvinden.

Stap 5.1: Selectie van de Duodecimaanbevelingen voor verdere adaptatie

Klinische vraag 1: Wat is het klinisch beeld van pertussis momenteel in België?

Originele Duodecimaanbeveling (8):

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.

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. Often the patients describe the illness as a cough unlike any other they have ever had before.

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.

In de originele Duodecimrichtlijn wordt geen GRADE of bronvermelding vermeld.

Om recentere evidentie op te sporen (stap 4.4), wordt een PICO-search gedaan in de Cochrane library en Pubmed met zoektermen "'pertussis' AND 'clinical presentation'" en de filter meta-analyse/systematic review en RCT's, vanaf 2017. De systematic review van A. Agrawal et al. (9) bevat info over het klinisch beeld van pertussis.

Hieronder worden de oude en nieuwe aanbevelingen opgelijst. De inhoud (stap 4.2) en de samenhang (stap 4.3) van de aanbeveling wordt besproken. In bijlage 3 (stap 7) kan u de bespreking van kwaliteit, de voordelen ten opzichte van de nadelen, de toepasbaarheid in de Belgische context en de bespreking van de kosten terugvinden.

In unvaccinated infants during the catarrhal phase (1–2 weeks) there is slight cough, red eyes and rhinitis, sometimes also mild fever (10,11). *(GRADE 1C)*
During the coughing phase there are spells of coughing. In infants these may be associated with inspiratory stridor or whooping (10,11). *(GRADE 1C)*
Infants may turn blue and even stop breathing during an attack (9–11). *(GRADE 1C)*
During the coughing phase the patient is afebrile (10). (GRADE 1C)
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 (10,11). *(GRADE 1C)*
In vaccinated school-age children and in adults, the clinical presentation is mostly atypical without whoops (10). (GRADE 1C)
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. Often the patients describe the illness as a cough unlike any other they have ever had before (10,11). *(GRADE 1C)*
Whooping cough also occurs in adults. Other persons with coughing spells are often found in the immediate surroundings (10,11). *(GRADE 1C)*

Deze aanbevelingen worden reeds vermeld in de originele Duodecimrichtlijn (8) zonder bronvermelding. Via de Dynamedrichtlijn wordt geconstateerd dat deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'The Pink book' van center for disease control (CDC) (10) en de symptoomdefinitie van de world health organisation (WHO) (11). In de artikels van de CDC en de WHO wordt verwezen naar enkele prospectieve en retrospectieve cohortstudies (12–25). In deze verschillende cohortstudies worden de symptomen beschreven, maar de volledige beschrijving van de symptomen in de verschillende fases wordt samengevoegd in 'The Pink book' en in het artikel van de WHO. De geselecteerde evidentie is consistent met hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten.

Duration of cough can be greatly influenced by vaccination status (26). (GRADE 1B)

Deze aanbeveling is nieuw en is gebaseerd op een RCT (26). De geselecteerde evidentie is consistent met hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten.

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." (ungraded)

Deze aanbeveling wordt reeds vermeld in de originele Duodecimrichtlijn zonder bronvermelding. De NICE-guideline, de Dynamedguideline en de richtlijn van het Agentschap Zorg en Gezondheid vermelden deze informatie niet. Een zoektocht op Pubmed wordt uitgevoerd: '(bordetella pertussis[MeSH Terms]) AND (Stress OR cigarette smoke OR changes of temperature). Dit levert 60 zoekresultaten op. Geen onderbouwende evidentie wordt gevonden. Bijgevolg kan geen evidence level aan deze aanbeveling gekoppeld worden.

Stap 7.1: Eerste versie opmaken

Proefversie aanbeveling 1:

In unvaccinated infants during the catarrhal phase (1–2 weeks) there is slight cough, red eyes and rhinitis, sometimes also mild fever (10,11)*. (GRADE 1C)*

Infants may turn blue and even stop breathing during an attack (9–11)*. (GRADE 1C)*

During the coughing phase there are spells of coughing. In infants these may be associated with inspiratory stridor or whooping (10,11)*. (GRADE 1C)*

During the coughing phase the patient is afebrile (6). (GRADE 1C)

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 (10,11). (GRADE 1C)

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. Often the patients describe the illness as a cough unlike any other they have ever had before (10,11). (GRADE 1C)

In vaccinated school-age children and in adults, the clinical presentation is mostly atypical without whoops (10). (GRADE 1C)

Duration of cough can be greatly influenced by vaccination status (26). (GRADE 1B)

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. (ungraded)

Whooping cough also occurs in adults. Other persons with coughing spells are often found in the immediate surroundings (10,11)*.* (GRADE 1C)

Stap 5.2: Selectie van de Duodecimaanbevelingen voor verdere adaptatie

Klinische vraag 2: Hoe wordt het best de diagnose van pertussis gesteld in de huisartsenpraktijk?

Originele Duodecimrichtlijn (8):

Clinical diagnosis is based on history, especially on occurrence of coughing spells.
A cough that lasts for more than one month often is pertussis and always requires closer investigations.
In the acute phase (symptoms for less than 4 weeks), direct demonstration of pertussis bacilli in a nasopharyngeal sample by a PCR test. For PCR, a Copan or Dacron swab is used (check details from local laboratory). The sample for culture is applied on a special growth medium (charcoal/cephalexin dish). 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 the antibodies increase to diagnostic levels 3–4 weeks after symptoms commence.
IgG against pertussis toxin is used in serology nowadays. It should be noted that also vaccinations increase the level of these antibodies.
Serology should not be used in vaccinated children below 2 years of age or within a year after vaccination.
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 should be sampled for PCR, in order to detect pertussis at an early stage especially in small children.
CRP and ESR are usually normal. Fever or elevated CRP and ESR suggest some other infection or a secondary bacterial infection.
Whooping cough may in unvaccinated infants cause lymphocytosis which is a sign of severe disease.

In de originele Duodecimrichtlijn wordt geen bron vermeld. Er wordt geen GRADE gegeven.

Om recentere evidentie op te sporen (stap 4.4) wordt een PICO-search gedaan in de Cochrane library en Pubmed met zoektermen "'pertussis' AND 'diagnosis'" en de filter meta-analyse/systematic review en RCT's, vanaf 2017. De systematic review van Ebell M. et al. (27) wordt hierdoor gevonden.

Hieronder worden de oude en nieuwe aanbevelingen opgelijst. De inhoud (stap 4.2) en de samenhang (stap 4.3) van de aanbeveling wordt besproken. In bijlage 3 (stap 7) kan u de bespreking van kwaliteit, de voordelen ten opzichte van de nadelen, de toepasbaarheid in de Belgische context en de bespreking van de kosten terugvinden.

Klinische diagnose

In adults with acute cough (< 3 weeks) or subacute cough (3-8 weeks):
- *with fever or without paroxysmal cough, consider diagnosis other than pertussis* (28) (GRADE 2C)
- *with posttussive vomiting or associated inspiratory whooping, consider diagnosis of pertussis* (28) (GRADE 2C)

Deze aanbeveling is gebaseerd op de Chest guideline (28), die vermeld wordt in de Dynamedrichtlijn. In deze richtlijn wordt reeds de GRADE vermeld. De aanbevelingen zijn gebaseerd op een systematic review en meta-analyse (29). De geselecteerde evidentie is consistent met hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten.

In children with acute cough (< 4 weeks), consider diagnosis of pertussis in children with:
- *posttussive vomiting (GRADE 2C)* (28)
- *paroxysmal cough (ungraded)* (28)
- *inspiratory whooping (ungraded)* (28)

Deze aanbeveling is ook gebaseerd op de Chest guideline (28). De aanbevelingen zijn gebaseerd op dezelfde systematic review en meta-analyse (29). In de chest guideline wordt reeds een GRADE vermeld. Bij het advies van de paroxysmale hoest en inspiratoire wheeze bij kinderen werd een 'ungraded consensus-based statement' toegekend. Dit betekent dat er slechts een minimale hoeveelheid aan evidentie is. Maar het panel van experten is er wel over eens dat bij deze aanbeveling de voordelen opwegen ten opzichte van de nadelen. Een andere systematic review (27)

die gevonden wordt door te zoeken naar recentere systematic reviews, besluit ook dat er onvoldoende evidentie is. De geselecteerde evidentie is consistent met hoe de auteurs van Dynamed deze interpreteren en samenvatten.

Technische onderzoeken:

Neonates and children:
perform as soon as possible after onset of symptoms culture and/or PCR of nasopharyngeal sample (swab or aspirate) (30) (GRADE 2C)

Deze aanbeveling wordt reeds vermeld in de oude Duodecimrichtlijn. Dezelfde aanbeveling wordt gegeven in de richtlijn van de EU referentielaboratoria (30), die vermeld wordt in de Dynamed richtlijn, en de PHE richtlijn (31), die vermeld wordt in de NICE-richtlijn. De eerstgenoemde richtlijn geeft geen bronvermelding die deze aanbeveling onderbouwt. De PHE-richtlijn baseert zich op een prospectieve cohortstudie (32). In deze studie werden zuigelingen van ≤ 6 maanden geïncludeerd. De geselecteerde evidentie is consistent met hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten.

De richtlijn van Agentschap Zorg en Gezondheid geeft extra Belgische informatie over de terugbetalingscriteria in België. De terugbetaling van PCR-testen op een uitstrijk van de nasofarynx, nasofaryngeale spoeling, nasofarynx aspiraat, bronchoalveolaire lavage of bronchusaspiraat, is voorbehouden voor een kind van minder dan 16 jaar oud dat compatibele symptomen heeft van meer dan 6 dagen en minder dan 22 dagen, zo er geen vaccinatie heeft plaatsgevonden de laatste 3 jaar. De terugbetaling geldt ook bij een kind minder dan 1 jaar oud dat niet of onvolledig werd gevaccineerd (minder dan 3 dosissen). Tevens mag er geen 5 dagen of meer antibiotische therapie gegeven zijn met macrolide of cotrimoxazol. Enkel op voorschrift van de pediater en éénmaal per diagnostische investigatiefase (7).

For PCR, a Copan or Dacron swab is used (check details from local laboratory). The sample for culture is applied on a special growth medium (charcoal/cephalexin dish). Dishes and sample pins can be ordered from microbiological laboratories. (ungraded)

Deze aanbeveling is afkomstig uit de oude Duodecimrichtlijn. Er wordt telefonisch contact opgenomen met het referentielaboratorium in Brussel. In België wordt voor PCR de roze ESwap (Copan's Liquid Amies Elution Swab) gebruikt. Dezelfde swap kan gebruikt worden voor de aanvraag van een cultuur. De cultuur wordt op een groeimedium met houtskool gezet in het labo. Deze informatie is consistent met de oude richtlijn.

Adolescents and adults:
- *with cough < 2 weeks: culture and PCR of nasopharyngeal sample* (30,33) (GRADE 2C)
- *with cough 2-3 weeks: PCR of nasopharyngeal sample and serum IgG-anti-PT* (30,33,34) (GRADE 2C)
- *with cough ≥ 2-3 weeks: serum IgG-anti-PT alone* (30,33) (GRADE 2C)

Deze aanbeveling is gebaseerd op de richtlijn van de EU referentielaboratoria (30). Er wordt verwezen naar een retrospectieve cohortstudie (34). Bij het nalezen van deze studie vinden we terug dat PCR plus eenmalige serologie de grootste testefficiëntie heeft, maar hier worden geen tijdsintervallen gegeven. Een zoektocht via Pubmed: “pertussis AND diagnosis AND PCR AND serology” levert een prospectieve cohort (33) op die deze aanbeveling onderbouwt.

In de richtlijnen zijn er verschillen wat betreft de leeftijd van het kind wanneer het behoort tot de eerste groep (neotaten en kinderen) of de tweede groep (adolescenten en volwassenen). De verschillen worden weergegeven in tabel 4.

Dynamed (6) en EU referentielaboratoria (30)	NICE (5)	Agentschap voor zorg en gezondheid (7)	PHE (31)
Geen exacte leeftijd wordt gegeven.	- < 5 jaar: cultuur/PCR - Van 5-16 jaar: IgG op oraal fluid - Vanaf 17 jaar: IgG op serum	- ≤ 3 maand: enkel PCR/cultuur - Vanaf 4 maand: serologie	- Vanaf 12 maand - 2 jaar: IgG op serum - 2 jaar - 17 jaar IgG op orale vloeistof of serologie - ≥ 17: serologie
Bron: (34), in deze studie worden enkel kinderen vanaf 7 jaar geïncludeerd.	Bron: PHE	Bron: expert consensus (35)	Bron: geen

Tabel 4: leeftijdsverschillen tussen de richtlijnen vanaf wanneer serologie kan toegepast worden

In de PHE-richtlijn wordt geadviseerd om kinderen tussen de 2 en 17 jaar, die al langer dan 14 dagen hoesten, te testen met een orale vloeistoftest. Deze kit wordt in de UK ter beschikking gesteld van de artsen, op deze vloeistof kunnen IgG antilichamen bepaald worden. Dit is niet beschikbaar in België. Dit werd telefonisch geverifieerd met het laboratorium van de Universiteit van Brussel.

In de expert consensus (35) van Agentschap voor Zorg en Gezondheid wordt verwezen naar een prospectieve cohort (36) die aantoont dat Bordetella pertussis DNA load omgekeerd gecorreleerd is met de leeftijd van de patiënt. Er wordt geen cut off genomen vanaf welke leeftijd PCR nuttig blijft indien de patiënt al langer dan 3 weken hoest.

Serology should not be used under the age of two year (30). (ungraded)

Deze aanbeveling wordt reeds vermeld in de originele Duodecimrichtlijn. Er wordt een bijkomende zoektocht uitgevoerd op Pubmed om na te gaan vanaf welke leeftijd serologie bepalen, mogelijk is. De zoektocht ((bordetella pertussis[MeSH Terms]) AND (serologic test[MeSH Terms])) AND (children[MeSH Terms]) levert twee prospectieve cohortstudies (37,38) op die concludeerde dat serologie niet efficiënt was onder de leeftijd van 1 jaar. Aangezien de verschillende richtlijnen verschillende leeftijdsgrenzen hanteren, zoals in tabel 4 wordt aangegeven, wordt de oude aanbeveling behouden. Vanaf 2 jaar is zeker een veilige leeftijdsgrens om serologie te bepalen.

Serology should not be used in within a year after vaccination (30,31,39). (GRADE 2C)

Deze aanbeveling wordt reeds vermeld in de originele Duodecimrichtlijn, ook in richtlijn van de EU referentielaboratoria (30) en de PHE-guideline (31). Deze wordt in de laatste richtlijn onderbouwd met een retrospectieve cohortstudie (39). De geselecteerde evidentie is consistent met hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten.

Negative serological findings do not exclude whooping cough, because the sensitivity of the test often is only 50–60%. (ungraded)

Deze aanbeveling wordt reeds vermeld in de originele Duodecimrichtlijn zonder bronvermelding. In de richtlijn van de EU-referentielaboratoria wordt een sensitiviteit van 67%-80% voor serologie op speeksel beschreven (30). Deze baseert zich op een cross-sectionele en retrospectieve cohortstudie (40). Een andere retrospectieve cohortstudie (41) beschrijft een sensitiviteit van 88%-92%. Afhankelijk van welke cut off genomen wordt, zal de sensitiviteit verschillen, bijgevolg wordt de oude aanbeveling behouden.

Nasopharyngeal swab, nasopharyngeal aspirate, and induced sputum samples may have similar rates of Bordetella pertussis detection by PCR in infants < 6 months old with respiratory illness (42). (GRADE 2C)

Deze aanbeveling is gebaseerd op een prospectieve, nested cohort (42). De geselecteerde evidentie is consistent met hoe de auteurs van Dynamed deze interpreteren en samenvatten.

PCR plus single serology test may be most sensitive combination for ruling out pertussis in contacts of patients with pertussis (34). (GRADE 2C)

Deze aanbeveling is gebaseerd op een prospectieve cohort (34). De geselecteerde evidentie is consistent met hoe de auteurs van Dynamed deze interpreteren en samenvatten.

CRP and ESR are usually normal. Fever or elevated CRP and ESR suggest some other infection or a secondary bacterial infection (43). (GRADE 2C)

Deze aanbeveling wordt reeds vermeld in de vorige versie van de Duodecimrichtlijn. In onze richtlijnen vinden we geen informatie over CRP of sedimentatie. Een zoektocht op Pubmed met de termen "'pertussis' AND 'CRP' AND 'ESR'" levert een retrospectieve cohortstudie op (43) die aantoonde dat kinderen met een bovenste luchtweginfectie, niet veroorzaakt door pertussis, een significant hoger CRP en sedimentatie hebben.

Absolute lymphocyte count < 9,400/mcL may help rule out pertussis in infants (20). (GRADE 2C)

Deze aanbeveling is gebaseerd op een retrospectieve cohortstudie (20). Er is consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs van Dynamed deze interpreteren en samenvatten.

Whooping cough may in unvaccinated infants cause lymphocytosis which is a sign of severe disease (44). (GRADE 2C)

Deze aanbeveling wordt ook vermeld in de Dynamedrichtlijn, helaas is de bron niet gratis beschikbaar. Een nieuwe zoektocht op Pubmed "'pertussis' AND 'predictors of severe disease'" wordt uitgevoerd. Een retrospectieve cohort onderbouwt deze aanbeveling (44).

In Vlaanderen is pertussis een meldingsplichtige ziekte (7).

Deze informatie is afkomstig van de richtlijn van Agentschap Zorg en Gezondheid. Dit is belangrijk om te weten binnen de Vlaamse zorgcontext.

Stap 7.2: Eerste versie opmaken

Proefversie aanbeveling 2:

In adults with acute cough (< 3 weeks) or subacute cough (3-8 weeks):
- with fever or without paroxysmal cough, consider diagnosis other than pertussis (28) *(GRADE 2C)*
- with posttussive vomiting or associated inspiratory whooping, consider diagnosis of pertussis (28) *(GRADE 2C)*

In children with acute cough (< 4 weeks), consider diagnosis of pertussis in children with:
- posttussive vomiting (28) *(GRADE 2C)*
- paroxysmal cough (28) *(ungraded)*
- inspiratory whooping (28) *(ungraded)*

Neonates and children:
perform as soon as possible after onset of symptoms culture and/or PCR of nasopharyngeal sample (swab or aspirate) (30) *(GRADE 2C)*

For PCR, a Copan or Dacron swab is used (check details from local laboratory). The sample for culture is applied on a special growth medium (charcoal/cephalexin dish). Dishes and sample pins can be ordered from microbiological laboratories. (ungraded)

Older children and adults:
- with cough < 2 weeks - culture and PCR of nasopharyngeal sample (30,33) *(GRADE 2C)*
- with cough 2-3 weeks - PCR of nasopharyngeal sample and serum IgG-anti-PT (30,33,34) *(GRADE 2C)*
- with cough ≥ 2-3 weeks - serum IgG-anti-PT alone (30,33) *(GRADE 2C)*

Serology should not be used under the age of two year (30)*. (ungraded) and within a year after vaccination* (30,40). (GRADE 2C) It should be noted that also vaccinations increase the level of these antibodies.

Negative serological findings do not exclude whooping cough, because the sensitivity of the test often is only 50–60%. (ungraded)

Nasopharyngeal swab, nasopharyngeal aspirate, and induced sputum samples may have similar rates of Bordetella pertussis detection by PCR in infants < 6 months old with respiratory illness (42). (GRADE 2C)

PCR plus single serology test may be most sensitive combination for ruling out pertussis in contacts of patients with pertussis (34). (GRADE 2C)

CRP and ESR are usually normal. Fever or elevated CRP and ESR suggest some other infection or a secondary bacterial infection (GRADE 2C*).* (43)

Whooping cough may in unvaccinated infants cause lymphocytosis which is a sign of severe disease (44). (GRADE 2C)

Absolute lymphocyte count < 9,400/mcL may help rule out pertussis in infants (GRADE 2C). (20)

In Vlaanderen is pertussis een meldingsplichtige ziekte (7).

Implementatie

Stap 8: Consensusprocedure

We stuurden een online vragenlijst via Qualtrics uit en kregen respons van 1 pediater, 1 pediater in opleiding, 1 pneumoloog, 1 microbioloog en 5 huisartsen, waaronder 4 praktijkopleiders. De Likert 3-puntenschaal werd gehanteerd. De response rate bedraagt 50 % (9/18), de completion rate is 100%.

Voor de implementatie werden de nieuwe aanbevelingen, zoals hierboven besproken, voorgelegd aan de artsen. In bijlage 4 kan u de gedetailleerde antwoorden terugvinden.

Stap 9: Formuleren van de praktijkconsensus

Om de haalbaarheid en implementeerbaarheid van onze nieuwe aanbevelingen in te schatten, stelden we een nieuwe online vragenlijst met de Qualtrics software op. Deze werd verstuurd naar de seminariegroepen van Kimberly Bruggeman en Leen Vandecasteele. Er werd gewerkt aan de hand van de Likert 5-puntenschaal. De respons rate bedraagt 54%. 12 van de 22 HAIO's namen deel. De completion rate is 100%.

De deelnemers waren 3e jaars HAIO's. 63% van de HAIO's is niet comfortabel indien er een patiënt met mogelijks pertussis op de raadpleging zou komen en zou onmiddellijk doorverwijzen. 42% voelt zich oncomfortabel met het herkennen van het klinische beeld van pertussis. Na het lezen van onze enquête voelt 91 procent zich comfortabel of heel comfortabel met het herkennen van het klinisch beeld van pertussis. Voor het lezen van de richtlijn is 58 procent oncomfortabel of heel oncomfortabel bij het stellen van de diagnose van pertussis. Na het lezen van de richtlijn is nog 9 procent oncomfortabel. 100% van de HAIO's maakt graag gebruikt van een richtlijn voor pertussis. 82% is tevreden of heel tevreden over deze richtlijn. 70% vindt de richtlijn toepasbaar in de praktijk. In bijlage 5 kan u de uitgebreide resultaten van deze enquête terugvinden.

Stap 10: Finale versie van de aanbevelingen

Klinische vraag 1: Wat is het klinisch beeld van pertussis momenteel in België?

Nieuwe versie van de Duodecimrichtlijn:

Bij niet-gevaccineerde zuigelingen is er in de catarrale fase (1-2 weken) een lichte hoest, rode ogen en rinitis, soms ook lichte koorts (10,11)*. (GRADE 1C)*

Zuigelingen kunnen blauw worden en zelfs stoppen met ademen tijdens een aanval (9–11)*. (GRADE 1C)*

Tijdens de hoestfase zijn er hoestaanvallen. Bij zuigelingen kunnen deze gepaard gaan met inspiratoire stridor of (gierende) kinkhoest (10,11)*. (GRADE 1C)*

Tijdens de hoestfase is de patiënt afebriel (6). (GRADE 1C)

Een schoolgaand kind met kinkhoest wordt naar de dokter gebracht vanwege een aanhoudende hoest die weken of maanden heeft geduurd. De hoest wordt meestal beschreven als uitzonderlijk

ernstig en bijna altijd voorkomend in aanvallen. Bij navragen blijkt dat het kind dit soort hoest nooit eerder heeft gehad (10,11). *(GRADE 1C)*

Bij gevaccineerde schoolgaande kinderen, en bij volwassenen, is het klinisch beeld meestal atypisch zonder gieren (10). (GRADE 1C)

De duur van de hoest wordt beïnvloed door de vaccinatiestatus (26). (GRADE 1B)

De hoestaanvallen komen in het bijzonder 's nachts voor en eindigen vaak met braken van slijm. De buien blijven voorkomen aan een hoge frequentie gedurende 1-4 weken en worden dan minder frequent. Ze kunnen terugkeren tijdens een nieuwe, virale infectie van de luchtwegen (10,11). *(GRADE 1C)*

Stress, sigarettenrook en temperatuursveranderingen (het eten van ijs, bijvoorbeeld) kan leiden tot een hoestbui. Deze hyperreactiviteit van de luchtwegen kan 3-6 maanden duren en astma kan worden vermoed. (ungraded)

Kinkhoest komt ook voor bij volwassenen. In de directe omgeving zijn vaak andere personen met hoestbuien (10,11). (GRADE 1C)

Klinische vraag 2: Hoe wordt het best de diagnose van pertussis gesteld in de huisartsenpraktijk?

Nieuwe versie van de Duodecimrichtlijn:

Overweeg bij volwassenen met acute hoest (< 3 weken) of een subacute hoest (3-8 weken)
- de klinische diagnose van pertussis indien braken na het hoesten aanwezig is of indien de patiënt een geassocieerde inspiratoire stridor heeft (28) *(GRADE 2C)*
- andere diagnoses indien de volwassene geen paroxysmale hoest heeft. (28) *(GRADE 2C)*

Overweeg een klinische diagnose bij kinderen met een acute hoest (< 4 weken) en
- braken na het hoesten, (28) *(GRADE 2C)*
- een paroxysmale hoest, (28) *(ungraded)*
- inspiratoire stridor (28) *(ungraded)*

Bij zuigelingen en kinderen:
Neem zo snel als mogelijk na de start van de symptomen een cultuur en/of PCR-test van een nasofaryngeaal staal (swap of aspiraat) (30). *(GRADE 2C)*

Voor PCR wordt een Copan of Dacron swab gebruikt (controleer de details bij uw lokale laboratorium). Het cultuurmonster wordt aangebracht op een speciaal groeimedium (houtskool/cefalexineschaal). Cultuurschaaltjes en wissers kunnen besteld worden bij microbiologische laboratoria. (ungraded)

Bij adolescenten en volwassenen:
- met een hoest < 2 weken: PCR test en/of cultuur van een nasofaryngeaal staal (30,33) *(GRADE 2C)*
- met een hoest 2-3 weken: PCR van nasofaryngeaal staal en serum IgG-anti-PT (30,33,34) *(GRADE 2C)*
- met een hoest ≥ 2-3 weken: serum IgG-anti-PT van een serumstaal (30,33) *(GRADE 2C)*

Vaak volstaat 1-puntserologie 2-3 weken na de start van symptomen. Indien in het eerste serumstaal de antistoftiters onder het niveau zijn dat specifiek is voor een recente infectie, dan dient na 3 weken een tweede serumstaal onderzocht te worden (7,30,34). *(GRADE 2C)*
Ook vaccinaties doen deze IgG's stijgen.

De terugbetaling van PCR-testen op nasofarynx uitstrijk, nasofarynx spoeling, nasofarynx aspiraat, bronchoalveolaire lavage of bronchusaspiraat, is voorbehouden voor een kind van minder dan 16 jaar oud dat compatibele symptomen heeft van meer dan 6 dagen en minder dan 22 dagen, zo er geen vaccinatie heeft plaatsgevonden de laatste 3 jaar. De terugbetaling geldt ook bij een kind minder dan 1 jaar oud dat niet of onvolledig werd gevaccineerd (minder dan 3 dosissen). Tevens mag er geen 5 dagen of meer antibiotische therapie gegeven zijn met macrolide of cotrimoxazol. Enkel op voorschrift van de pediater en éénmaal per diagnostische investigatiefase (7).

Serologie kan niet gebruikt worden onder de leeftijd van twee jaar. (30) *(ungraded) en binnen het jaar na vaccinatie* (30,40). (GRADE 2C)

Negatieve, serologische resultaten sluiten kinkhoest niet uit, omdat de gevoeligheid van de test vaak slechts 50-60% is. (ungraded)

Nasofaryngeale swab, nasofaryngeaal aspiraat and sputuminductie hebben een gelijkaardige kwaliteit van Bordetella pertussis detectie door PCR bij zuigelingen < 6 maand met respiratoire symptomen (42). (GRADE 2C)

CRP en ESR zijn meestal normaal. Verhoogde CRP en ESR suggereren een andere infectie of een secundaire bacteriële infectie (43). (GRADE 2C)

Een absolute lymfocytentelling < 9,400/mcL maakt kinkhoest bij kinderen minder waarschijnlijk (20). (GRADE 2C)

Kinkhoest kan bij niet-gevaccineerde kinderen lymfocytose veroorzaken, wat een teken is van een ernstige aandoening (44). (GRADE 2C)

In Vlaanderen is pertussis een meldingsplichtige ziekte (7).

Discussie

Inzichten en interpretaties

De vorige update van de Duodecimrichtlijn van pertussis dateert van 18/06/2017, daarom was een update noodzakelijk. De adaptatie van deze richtlijn werd tot stand gebracht door middel van het gestructureerd proces van Duodecim. In deze masterpaper wordt antwoord gegeven op twee klinische vragen. De eerste vraag luidt ‘Wat is het klinisch beeld van pertussis momenteel in België?’ en de tweede is ‘Hoe wordt het best de diagnose van pertussis gesteld in de huisartsenpraktijk?’. Bij de vraag rond het klinisch beeld van pertussis wordt enkel toegevoegd dat de duur van de hoest beïnvloed wordt door de vaccinatiestatus van de patiënt. Bij de vraag rond de klinisch diagnose vonden we, zowel bij volwassenen als bij kinderen, symptomen die tijdens de anamnese nagevraagd kunnen worden en de diagnose meer of minder waarschijnlijk maken. Verder worden er kleine aanpassingen aangebracht aan de tijdstippen wanneer welke technische onderzoeken kunnen

uitgevoerd worden. Er werd ook toegevoegd dat een absolute lymfocytentelling < 9,400/mcL de diagnose van kinkhoest minder waarschijnlijk maakt. Bij het opstellen van de nieuwe aanbevelingen werd rekening gehouden dat deze toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. De nieuwe en de reeds bestaande aanbevelingen kregen een evidence level op basis van de bronnen die gevonden werden. De voordelen werden goed afgewogen ten opzichte van de nadelen. De Leescommissie van Ebpracticenet zal beslissen of onze nieuwe aanbevelingen gepubliceerd kunnen worden.

Tijdens de eerste fase van de implementatie werd een online vragenlijst met de nieuwe aanbevelingen beantwoord door 4 specialisten en 5 huisartsen. Belangrijke opmerkingen uit de groep waren dat koorts bij volwassenen volgens de meeste artsen pertussis niet altijd minder waarschijnlijk maakt. Uiteraard moet steeds rekening gehouden met het volledig klinische beeld. Indien bijvoorbeeld een familielid van een volwassene pertussis heeft en de volwassene hoest en heeft koorts, dan zal toch nog steeds aan pertussis moeten gedacht worden.

Een aantal artsen suggereerden om duale serologie uit te voeren, in plaats van 1-puntserologie. Het voordeel aan 1-puntserologie is dat men sneller het resultaat heeft, diagnostische testen ter confirmatie mogen namelijk de behandeling van pertussis niet vertragen (37). 1-puntserologie is kosteneffectief en gemakkelijk te gebruiken (37). Het nadeel aan 1-puntserologie is dat de antistoftiter soms twijfelachtig is. Er zijn namelijk verschillende consensussen over de diagnostische cutoffwaarden. De cut-off voor 1-puntserologie met IgG-anti-PT ligt tussen 50 en 120 IE/ml (30). Indien het resultaat twijfelachtig is, kan duale serologie inderdaad nuttig zijn. De aanbeveling van de referentielaboratoria van de EU (30) is, dat een stijging met ≥100% of een daling van ≥50% van de antilichaamconcentratie een gevoelige en specifieke methode voor serologische diagnose is (30).

Tijdens de tweede fase van de implementatie vulden 12 HAIO's onze vragen in over de implementeerbaarheid in de Belgische zorgcontext. Hieruit kwam naar voren dat er weinig ervaring is met pertussis en een richtlijn hierover een grote meerwaarde kan zijn.

Sterktes en beperkingen

Een sterkte van deze richtlijn is dat er nieuwe aanbevelingen gevonden werden die pertussis anamnestisch meer of minder waarschijnlijk maken. Samen met de masterpaper van Kimberly Bruggeman bevat onze nieuwe richtlijn alle verschillende klinische aspecten die huisartsen, pediaters en pneumologen moeten weten over pertussis. Het gestructureerd proces van Duodecim werd gevolgd, bijvoorbeeld de zoektocht naar richtlijnen en de beoordeling van de richtlijnen werd door de twee auteurs onafhankelijk van elkaar gedaan. Dankzij de implementatiefase werd de mening van specialisten en huisartsen gehoord en werd getoetst of de aanbevelingen realiseerbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Door de hulp van onze mede-haio's werd nagegaan of de richtlijn toepasbaar is in de praktijk.

De nadelen aan deze richtlijn zijn dat er slechts aanbevelingen met een laag evidentielevel gevonden werden. De aanbevelingen zijn gebaseerd op retrospectieve en prospectieve cohortstudies, er werd slechts 1 RCT gevonden. Voor de start van de implementatiefase, werd afgesproken dat aanbevelingen waarbij de mediaan van de stellingen van de artsen niet akkoord was, niet meegenomen konden worden. Dit zorgde voor exclusie van een stelling, waarvoor reeds het expertenpanel van CHEST voor bij elkaar gekomen was. Ons expertenpanel bestond slechts uit 4

specialisten en 5 huisartsen. Om dit te vermijden, kan in de toekomst het expertenpanel groter gemaakt worden en een expertenpanel gekozen worden met meer ervaring met kinkhoest. Zo gaf bv. onze pneumoloog aan dat ze nog maar één keer in haar carrière pertussis gezien had. De Covid-19 pandemie maakte het niet makkelijk om tijd te vragen aan longartsen, kinderartsen, huisartsen en microbiologen. We gebruikten voor de consensusprocedure een vragenlijst met de Likert 3-puntenschaal. De Likert 5-puntenschaal zou mogelijks nog meer detail gegeven hebben. De Likert 5-puntenschaal werd wel gebruikt bij de vragenlijst voor de seminariegroep. Hier was het belangrijk dat hun mening genuanceerd weergegeven kon worden.

Verder onderzoek

Onze literatuurzoektocht werd uitgevoerd van november 2020 tot en met maart 2021.
We stellen een vernieuwing van de richtlijn voor na 3-5 jaar. Er is nood aan studies met sterkere evidentie over het klinisch beeld en de diagnostiek. Een mogelijkheid voor een toekomstige masterpaper, is om de indicaties tot doorverwijzing te bestuderen of om de mogelijke complicaties door pertussis in kaart te brengen. Door de toenemende migratie is het zeker mogelijk dat we terug meer te maken gaan krijgen met pertussis.

Kimberly Bruggeman en Leen Vandecasteele verklaren beiden om geen belangenvermenging te hebben.

Besluit

Samen met Kimberly Bruggeman, werd de Duodecimrichtlijn over pertussis geadapteerd. In deze masterpaper wordt het klinische beeld van pertussis en de anamnestische en technische diagnostiek van pertussis besproken. Er werd gewerkt volgens de vooropgestelde stappen van Duodecim. Ons expertenpanel, bestaande uit 5 huisartsen en 4 specialisten beoordeelden onze nieuwe aanbevelingen. In onze seminariegroepen werd de toepasbaarheid in de praktijk getoetst. De Leescommissie van Ebpracticenet zal beslissen of onze nieuwe aanbevelingen gepubliceerd kunnen worden.

Referenties

1. ECDC. Annual epidemiological report for 2016: Pertussis. 2018;(July).

2. Grammens T, Theeten H, Wyndham-thomas C, Carrillo RP, Mahieu R, Schirvel C, et al. Vaccinatiegraad. Sciensano. 2017;1–8.

3. Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J GM. Handboek Adaptatie Duodecim Richtlijnen. EBMPracticeNet. 2019;(december):21.

4. AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) II Instrument. 2009; Available from: www.agreetrust.org

5. Whooping cough | Health topics A to Z | CKS | NICE [Internet]. [cited 2022 Mar 13]. Available from: https://cks.nice.org.uk/topics/whooping-cough/

6. Neilan A. DynaMed. Pertussis. EBSCO Information Services. Accessed February 6, 2022. DynaMed [Internet]. Available from: https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/pertussis

7. Richtlijn Infectieziektebestrijding Vlaanderen – Pertussis. Agentschap Zorg en gezondheid. 2018;1–15. Available from: www.zorg-en-gezondheid.be

8. Jussi M. Whooping cough. Duodecim [Internet]. 2019;1–3. Available from: www.ebm-guidelines.com

9. Agrawal A, Singh S, Kolhapure S, Kandeil W, Pai R, Singhal T. Neonatal Pertussis, an Under-Recognized Health Burden and Rationale for Maternal Immunization: A Systematic Review of South and South-East Asian Countries. Infect Dis Ther [Internet]. 2019;8(2):139–53. Available from: https://doi.org/10.1007/s40121-019-0245-2

10. Pinkbook: Pertussis | CDC [Internet]. [cited 2022 Apr 4]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html#bordetella-pertussis

11. World Health Organization (WHO). Pertussis vaccines: WHO position paper - August 2015. Wkly Epidemiol Rec. 2015;90(35):433–58.

12. Yaari E, Yafe-Zimcrman Y, Schwartz SB, Slater PE, Shvartzman P, Andoren N, et al. Clinical manifestations of Bordetella pertussis infection in immunized children and young adults. Chest [Internet]. 1999;115(5):1254–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.5.1254

13. Heininger, Ulrich; Klich, Kerstin ; Stehr, Klemens; Cherry J. Clinical findings in Bordetella pertussis Infections: Results of a Prospective Multicenter Surveillance Study. Pediatrics. 1997;100(6):398–407.

14. Yih WK, Lett SM, Vignes FN, Garrison KM, Sipe PL, Marchant CD. The Increasing Incidence of Pertussis in Massachusetts Adolescents and Adults , 1989 – 1998. 2000;02130:1409–16.

15. Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Zeldin MH. Pertussis Infection in Adults With Persistent Cough. JAMA J Am Med Assoc. 1995;273(13):1044–6.

16. Trollfors B, Rabo E. Whooping cough in adults. Br Med J (Clin Res Ed). 1981;283(6293):696–7.

17. Gilberg S, Njamkepo E, Du Châtelet IP, Partouche H, Gueirard P, Ghasarossian C, et al. Evidence of Bordetella pertussis infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage. J Infect Dis. 2002;186(3):415–8.

18. Nieves DJ, Singh J, Ashouri N, McGuire T, Adler-Shohet FC, Arrieta AC. Clinical and laboratory features of pertussis in infants at the onset of a California epidemic. J Pediatr [Internet]. 2011;159(6):1044–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.08.010

19. Deeks S, De Serres G, Boulianne N, Duval B, Rochette L, Dery P, et al. Failure of physicians to consider the diagnosis of pertussis in children. Clin Infect Dis. 1999;28(4):840–6.

20. Guinto-Ocampo H, Bennett JE, Attia MW. Predicting pertussis in infants. Pediatr Emerg Care. 2008;24(1):16–20.

21. Taylor ZW, Ackerson B, Bronstein DE, Lewis K, Steinberg E, Stone MM, et al. Wheezing in children with pertussis associated with delayed pertussis diagnosis. Pediatr Infect Dis J. 2014;33(4):351–4.

22. Del Valle-Mendoza J, Silva-Caso W, Aguilar-Luis MA, Del Valle-Vargas C, Cieza-Mora E, Martins-Luna J, et al. Bordetella pertussis in children hospitalized with a respiratory infection: Clinical characteristics and pathogen detection in household contacts. BMC Res Notes [Internet]. 2018;11(1):7–12. Available from: https://doi.org/10.1186/s13104-018-3405-7

23. De Serres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Déry P, Fradet MD, et al. Morbidity of Pertussis in Adolescents and Adults. J Infect Dis. 2000;182:174–9.

24. Mertsola J, Ruuskanen O, Eerola E, Viljanen MK. Intrafamilial spread of pertussis. J Pediatr. 1983;103(3):359–63.

25. Aoyama T, Yoshinao Takeuchi, Goto A, Iwai H, Murase Y, Iwata T. Pertussis in adults. Am J Dis Child. 1992;146:163–6.

26. Tozzi AE, Ravà L, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. Clinical Presentation of Pertussis in Unvaccinated and Vaccinated Children in the First Six Years of Life. Pediatrics. 2003;112(5):1069–75.

27. Ebell MH, Marchello C, Callahan M. Clinical diagnosis of Bordetella pertussis infection: A systematic review. J Am Board Fam Med. 2017;30(3):308–19.

28. Moore A, Harnden A, Grant CC, Patel S, Irwin RS, Altman KW, et al. Clinically Diagnosing Pertussis-associated Cough in Adults and Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2019;155(1):147–54.

29. Moore A, Ashdown HF, Shinkins B, Roberts NW, Grant CC, Lasserson DS, et al. Clinical Characteristics of Pertussis-Associated Cough in Adults and Children: A Diagnostic Systematic Review and Meta-Analysis. Chest. 2017;152(2):353–67.

30. Guiso N, Berbers G, Fry N, He Q, Riffelmann M, Wirsing Von König CH, et al. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: Recommendations from EU reference laboratories. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30(3):307–12.

31. Immunisation Department P. Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England. Public Heal Engl [Internet]. 2018;1–48. Available from: www.facebook.com/PublicHealthEngland

32. Fry NK, Duncan J, Wagner K, Tzivra O, Doshi N, Litt DJ, et al. Role of PCR in the diagnosis of pertussis infection in infants : 5 years ' experience of provision of a same-day real-time PCR service in England and Wales from 2002 to 2007 Printed in Great Britain. 2009;1023–9.

33. Lee AD, Cassiday PK, Pawloski LC, Tatti KM, Martin MD, Briere EC, et al. Clinical evaluation and validation of laboratory methods for the diagnosis of bordetella pertussis infection: Culture, polymerase chain reaction (PCR) and anti-pertussis toxin IgG serology (IgG-PT). PLoS One. 2018;13(4):1–20.

34. André P, Caro V, Njamkepo E, Wendelboe AM, Van Rie A, Guiso N. Comparison of serological and real-time PCR assays to diagnose Bordetella pertussis infection in 2007. J Clin Microbiol. 2008;46(5):1672–7.

35. Cherry JD, Tan T, König CW Von, Forsyth KD, Greenberg D, Johnson D, et al. Clinical De fi nitions of Pertussis : Summary of a Global Pertussis Initiative Roundtable Meeting , February 2011. 2012;54(February 2011).

36. Nakamura Y, Kamachi K, Otsuka N, Saito R, Tsuruoka J, Katsuta T, et al. Marked difference between adults and children in Bordetella pertussis DNA load in nasopharyngeal swabs. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2010;17(3):365–70. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03255.x

37. Vaz-de-Lima, Lourdes R. A.; Martin MDV. Serodiagnosis as Adjunct Assay for Pertussis Infection in São Paulo ,. Clin Vaccine Immunol. 2014;21(5):636–640.

38. Cruickshank. Diagnosis of Whooping Cough : Comparison of Serological Tests with Isolation of Bordetella Pertussis A Combined Scottish Study. Br Med J. 1970;4:637–9.

39. Fry NK, Litt DJ, Duncan J, Vaghji L, Warrener L, Samuel D, et al. Modelling anti-pertussis toxin IgG antibody decay following primary and preschool vaccination with an acellular pertussis vaccine in UK subjects using a modified oral fluid assay Printed in Great Britain. 2013;1281–9.

40. De Melker HE, Versteegh FGA, Conyn-Van Spaendonck MAE, Elvers LH, Berbers GAM, Van Der Zee A, et al. Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with Bordetella pertussis. J Clin Microbiol. 2000;38(2):800–6.

41. De Greeff SC, Teunis P, De Melker HE, Mooi FR, Notermans DW, Elvers B, et al. Two-component cluster analysis of a large serodiagnostic database for specificity of increases of IgG antibodies against pertussis toxin in paired serum samples and of absolute values in single serum samples. Clin Vaccine Immunol. 2012;19(9):1452–6.

42. Nunes MC, Soofie N, Downs S, Tebeila N, Mudau A, De Gouveia L, et al. Comparing the yield of nasopharyngeal swabs, nasal aspirates, and induced sputum for detection of bordetella pertussis in hospitalized infants. Clin Infect Dis. 2016;63(Suppl 4):S181–6.

43. Selbuz S, Çiftçi E, Özdemir H, Güriz H, İnce E. Comparison of the clinical and laboratory characteristics of pertussis or viral lower respiratory tract infections. J Infect Dev Ctries. 2019;13(9):823–30.

44. Borgi A, Menif K, Belhadj S, Ghali N, Salmen L, Hamdi A, et al. Predictors of mortality in mechanically ventilated critical pertussis in a low income country. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014;6(1).

45. Fry NK, Litt DJ, Duncan J, Vaghji L, Warrener L, Samuel D, et al. Modelling anti-pertussis toxin IgG antibody decay following primary and preschool vaccination with an acellular pertussis vaccine in UK subjects using a modified oral fluid assay. J Med Microbiol. 2013;62:1281–9.

Bijlage 1: Originele Duodecimrichtlijn 'Whooping cough'(8)

Whooping cough

EBM Guidelines
21.11.2018 • Latest change 29.10.2019
Jussi Mertsola

Essentials

- Whooping cough (pertussis) presents as intense cough that comes in spells that can be life-threatening for small children.
- In Finland, 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. In adults, a booster vaccination is given at the age of 25 and to military conscripts. See Vaccinations 1.
- Dangerous 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 as paroxysmal cough 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. Often the patients describe the illness as a cough unlike any other they have ever had before. 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 the acute phase (symptoms for less than 4 weeks), direct demonstration of pertussis bacilli in a nasopharyngeal sample by a PCR test. For PCR, a Copan or Dacron swab is used (check details from local laboratory). The sample for culture is applied on a special growth medium (charcoal/cephalexin dish). 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 the antibodies increase to diagnostic levels 3–4 weeks after symptoms commence.
- IgG against pertussis toxin is used in serology nowadays. It should be noted that also vaccinations increase the level of these antibodies.
- Serology should not be used in vaccinated children below 2 years of age or within a year after vaccination.
- 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 should be sampled for PCR, in order to detect pertussis at an early stage especially in small children.
- After diagnosis has been confirmed on the basis of results of tests relating to one patient or several patients, treatment decisions relating to contacts can be made on the basis of their clinical symptoms.

Treatment

- Infants and particularly unvaccinated children are always treated in a hospital.
- The drug of choice is azithromycin 10 mg/kg/day for 5 days, for older children and for adults 500 mg on the first day and then 250 mg daily for 4 days. Roxithromycin and clarithromycin are alternatives. Amoxicillin or cephalosporins are not useful.
- If there is a child under 6 months of age or a woman 36 weeks or more pregnant in the family of a pertussis patient, the entire family should be given antimicrobial prophylaxis irrespective of the symptom picture or vaccination status. Also other individuals in close contact with the family may require prophylactic measures. See local guidance for further advice.
- 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.
- 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

References

1. Locht C. Will we have new pertussis vaccines? Vaccine 2018;36(36):5460-5469. PubMed

Previous authors:
Matti Uhari
Last reviewed as up-to-date 21.11.2018 – Latest change 29.10.2019
Article ID: ebm00618 (029.034) © 2021 Duodecim Publishin Company Ltd

Bijlage 2: Stap 4.1: Beoordeling van AGREE II

Titel richtlijn: Nice-guideline: whooping cough

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	Opmerkingen
Onderwerp en doel	1	7	7	Het gezondheidsdoel is duidelijk omschreven en makkelijk terug te vinden. Er wordt in de richtlijn vermeld dat er geen uitkomstmaten gevonden werden tijdens de review over dit onderwerp. De doelgroep van de richtlijn wordt goed beschreven.
	2	7	5	De onderzoeksvragen en doelpubliek van de richtlijn is goed omschreven. Er worden geen interventies of vergelijkende interventies beschreven. In de richtlijn wordt vermeld dat er geen uitkomstmaten werden gevonden bij de review over dit onderwerp. De setting in de gezondheidszorg is duidelijk.
	3	7	7	De doelpopulatie en het klinisch probleem worden duidelijk aangegeven. Ernst of stadium van de ziekte en comorbiditeiten worden besproken. De richtlijn geeft duidelijk aan dat vaccinatie van zwangere vrouwen niet in deze richtlijn besproken worden.
TOTAAL /21		21	19	
Betrokkenheid van belanghebbenden	4	4	4	Er worden geen namen van auteurs gegeven en geen specifieke disciplines. Er is een algemene vermelding dat de werkgroep een multidisciplinair team is. De organiserende instelling en het land van herkomst wordt vermeld. De werkgroep wordt algemeen beschreven als experten van het onderwerp, er is geen specifiekere omschrijving voor deze werkgroep.
	5	4	3	Er wordt een algemene strategie en methode besproken om het patiënten-en cliëntenperspectief te bekijken. Er is geen duidelijkheid over hoe ze het specifiek aangepakt hebben voor deze richtlijn en er worden geen uitkomsten gegeven over het patiëntenperspectief.
	6	7	7	Het doelpubliek van de richtlijn wordt duidelijk omschreven en er wordt beschreven hoe de richtlijn door de doelgroep kan worden gebruikt.
TOTAAL /21		15	14	
Methodologie	7	6	6	De naam van databanken werden opgelijst in de richtlijn. De periode waarin werd gezocht is ook duidelijk gedefinieerd. Verschillende combinaties van zoektermen werden uitgevoerd. De basistermen worden weergegeven. De volledige zoekstrategie is niet bijgevoegd.
	8	6	6	Twee duidelijke exclusiecriteria werden opgesomd, daarnaast wordt een algemene lijst van mogelijke redenen van exclusie en inclusie gegeven. Dit is geen duidelijk afgelijnde lijst en niet specifiek toegepast op het onderwerp pertussis.
	9	3	3	Er wordt beschreven hoe het wetenschappelijk bewijs is beoordeeld en een onderzoeksdesign in de bewijsvoering wordt gegeven. Beperkingen in de methodologie worden niet beschreven. De geschiktheid van primaire en secundaire outcomematen worden niet beschreven. De consistentie van de resultaten in de studie worden niet beschreven. De directheid van de resultaten in de studies worden niet beschreven. De omvang van de gezondheidswinst ten opzichte van de bijwerkingen worden niet beschreven. De toepasbaarheid in de praktijk wordt zeer algemeen voor de verschillende richtlijnen beschreven, niet specifiek voor pertussis.
	10	3	2	De methode voor het opstellen van de aanbeveling wordt beschreven. Deze uitleg is eerder algemeen, niet heel duidelijk geformuleerd en moeilijk terug te vinden.
	11	1	1	Onderbouwende data van de voordelen of winst worden niet vermeld. Onderbouwende data van de schade, bijwerkingen of risico's worden niet vermeld. De balans wordt niet vermeld. Er wordt niet vermeld of voordelen/winst en de schade in gelijke mate in overweging wordt genomen.
	12	3	4	De richtlijngroep heeft het wetenschappelijke bewijs beoordeeld aan de hand van kwaliteitstools en gekoppeld aan de aanbevelingen. Het resultaat van de tools wordt niet weergegeven. De meeste aanbevelingen zijn gekoppeld aan een tekst met wetenschappelijke onderbouwing en/of referentielijst. Er is samenhang tussen het wetenschappelijk bewijs en de aanbevelingen. Er is een samenvatting in het begin, maar geen tabel.
	13	5	5	Het doel en opzet van externe beoordeling wordt algemeen omschreven. De methode van externe beoordeling wordt algemeen beschreven. De referenten worden algemeen beschreven, niet specifiek voor deze richtlijn. De uitkomsten/info dat verzameld werd bij de externe beoordeling is niet gedefinieerd. De wijze waarop men met de verzamelde info is omgegaan wordt niet vermeld.
	14	3	2	Eerdere herzieningen en een oplijsting van de veranderingen doorheen de jaren worden aangegeven. Over de vaste geldigheidsduur of expliciete criteria voor de besluitvorming over de herzieningsprocedure is geen info. Methodologie van de herzieningsprocedure is niet beschreven, enkel een algemene methodologie.
TOTAAL /56		30	29	
Helderheid en presentatie	15	7	7	De intentie en doel van het aanbevolen beleid is duidelijk. Er is een duidelijke beschrijving van aanpak bij de verschillende groepen. Er wordt duidelijk gepreciseerd dat deze richtlijn vaccinatie bij zwangerschap of preventie van pertussis door vaccinatie niet omvat.
	16	7	7	De keuzemogelijkheden worden duidelijk beschreven.
	17	7	7	De kernaanbevelingen worden samengevat in een kader. De specifieke aanbevelingen zijn gegroepeerd in één paragraaf, beknopt en met vetgedrukte kernboodschappen.

TOTAAL /21		21	21	
Toepassing	18	1	1	Bevorderende en belemmerende factoren worden niet vermeld.
	19	2	2	Een implementatieparagraaf is niet aanwezig in de richtlijn. Als instrumenten en middelen om de toepassing te faciliteren, is enkel een samenvatting van de richtlijn aanwezig, een koppelingen naar een checklists of algoritmen is niet aanwezig. Een koppeling naar 'how to do'-handleidingen is niet aanwezig, een oplossingen gekoppeld aan onderzoek naar belemmerende factoren is niet aanwezig, instrumenten die de richtlijn bevorderende factoren benutten zijn niet aanwezig, een uitkomst van en pilot test en geleerde lessen zijn niet aanwezig. Instructies hoe gebruikers toegang kunnen krijgen tot instrumenten en middelen is niet aanwezig.
	20	2	2	De verschillende soorten kosteninformatie die in overweging zijn genomen worden algemeen beschreven, niet specifiek voor pertussis. De methoden waarmee de informatie betreffende kosten werd verkregen, wordt niet beschreven. De informatie/beschrijving van de kosteninformatie die uit het onderzoek naar voren komt is niet aanwezig. De beschrijving van de wijze waarop de verzamelde informatie is gebruikt bij het richtlijnontwikkelingsproces en/of formulering van de aanbevelingen is niet aanwezig.
	21	1	1	Criteria die de implementatie van de richtlijn of naleving van de aanbevelingen nagana, worden niet beschreven. Criteria om de impact van het implementeren van de aanbevelingen na te gaan worden niet beschreven. Advies over frequentie en interval van metingen is niet van toepassing. Een beschrijving van operationele definities over hoe de criteria dienen te worden gemeten is niet van toepassing.
TOTAAL /28		6	6	
Onafhankelijkheid van de opstellers	22	5	6	De naam van de financierende instantie of financieringsbron wordt niet vermeld. Er wordt aangegeven dat de inhoud van de richtlijn niet is beïnvloed door de financierende instantie.
	23	6	6	De verschillende soorten conflicterende belangen worden omschreven. Methoden waarmee potentiële conflicterende belangen zijn opgespoord worden vermeld. Er zijn geen conflicterende belangen voor dit onderwerp.
TOTAAL /14		11	12	

Algemene beoordeling	6	6	**Opmerkingen**
Sterk aanbevolen	**x**	**x**	Het hele luik implementatie ontbreekt, maar verder is dit een goed geformuleerde richtlijn.
Aanbevolen (onder voorbehoud/wijzigingen)			
Niet aanbevolen			
Onzeker			

Richtlijn Titel: Dynamed

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	**Opmerkingen**
Onderwerp en doel	1	4	2	Gezondheidsdoelen worden niet expliciet vermeld. Het te verwachten voordeel of uitkomst wordt niet vermeld. De doelgroep wordt goed omschreven.
	2	4	3	De doelgroep is goed omschreven. Interventies zijn niet van toepassing, maar zeer veel verschillende studies worden gegeven. De outcome wordt niet vermeld in totaal, er worden wel outcomes van veel verschillende studies vermeld. De setting in gezondheidszorg wordt niet specifiek voor deze richtlijn omschreven, wel algemeen.
	3	3	2	De doelpopulatie en het klinische probleem is goed omschreven. De ernst of stadium van de ziekte wordt besproken. Risicofactoren worden besproken. De uitgesloten populatie wordt niet vermeld.
TOTAAL /21		11	7	
Betrokkenheid van belanghebbenden	4	7	5	De naam van drie auteurs wordt vermeld. Het is niet duidelijk of alle groepsleden vermeld zijn, vermoedelijk niet. De discipline van de drie auteurs wordt gegeven. De organisatie of instelling is Dynamed. De plaats waar de verschillende editors werkzaam zijn, wordt vermeld. De rol van elke lid van de werkgroep wordt niet verder beschreven als hun titel.
	5	1	1	Er wordt geen strategie om het patiënt/cliëntenperspectief mee te nemen vermeld.
	6	5	2	De doelgroep wordt algemeen beschreven, niet specifiek voor deze richtlijn. De beschrijving van hoe de richtlijn door de doelgroep kan worden gebruikt, wordt niet vermeld.
TOTAAL /21		13	8	

Methodologie	7	2	5	De naam van elektronische databank waarin naar bewijs werd gezocht wordt gegeven. De periode waarin werd gezocht is niet gegeven. In de richtlijn is een hyperlink naar de gebruikte zoektermen. De volledige zoekstrategie is niet bijgesloten.
	8	5	2	De kenmerken van de doelpopulatie en het studieontwerp wordt vermeld. In zeer veel verschillende studies werd gewerkt met controlegroepen, Als uitkomsten worden zeer veel verschillende uitkomsten van verschillende studies vermeld. De taal is Engels en de context wordt beschreven. Exclusiecriteria en inclusiecriteria worden niet beschreven.
	9	5	3	Om het wetenschappelijke bewijs te beoordelen op vertekening werd gebruik gemaakt van beoordelingssystemen. Beperkingen in de methodologie worden niet beschreven. De geschiktheid van primaire en secundaire outcomematen wordt niet beschreven. De consistentie van de resultaten in de studie wordt beoordeeld. De directheid van de resultaten in de studies wordt bekeken met een kritische beoordeling. Omvang van de gezondheidswinst wordt in kaart gebracht ten opzichte van de bijwerkingen. De toepasbaarheid in de praktijk wordt niet beschreven.
	10	3	7	De methode voor het opstellen van de aanbevelingen wordt algemeen beschreven. Resultaten van het proces voor het opstellen van de bepaling worden voor sommige aanbevelingen weergegeven.
	11	5	5	Er wordt onderbouwende data en rapportage van de voordelen/winst gegeven, idem voor de onderbouwende data en rapportage van de schade/bijwerkingen/risico's. De bronnen worden duidelijk vermeld onder elke alinea. Het is wel niet duidelijk of verschillende bronnen werden vergeleken die andere informatie gaven betreffende de voordelen en nadelen. De balans/trade-off tussen voordelen/winst en schade/bijwerkingen/risico's word beoordeeld volgens een kwalificatiesysteem. Aanbevelingen geven de overwegingen weer van zowel de voordelen/winst als schade/bijwerkingen/risico's.
	12	6	5	De richtlijngroep heeft het wetenschappelijke bewijs beoordeeld en gekoppeld aan de aanbevelingen op basis van de GRADE. Elke aanbeveling is gekoppeld met aan een tekst met wetenschappelijke onderbouwing en/of referentielijst. Aanbevelingen in de richtlijn zijn gekoppeld aan samenvattingen in de literatuur.
	13	1	1	Er wordt geen info gegeven over een externe beoordeling.
	14	2	2	Er wordt vermeld dat de actuele onderwerpen van DynaMed regelmatig bijgewerkt worden naarmate er nieuw bewijs wordt geïdentificeerd. Er is geen vaste geldigheidsduur of expliciete criteria voor de besluitvorming over de herzieningsprocedure. De methodologie van de herzieningsprocedure is idem aan de methodologie van de initiële guideline (7-stap evidence-gebaseerde methode).
TOTAAL /56		29	30	
Helderheid en presentatie	15	6	6	Er worden uitspraken gedaan over de aanbevolen actie, De intentie of doel van het aanbevolen beleid is herkenbaar en duidelijk aangegeven. De desbetreffende populatie wordt goed beschreven. De waarschuwingen of precisering van uitspraken zijn duidelijk.
	16	7	7	Er wordt een beschrijving van de keuzemogelijkheden gegeven. De beschrijving van de populatie of klinische situatie bij de verschillende opties is duidelijk.
	17	7	4	De beschrijving van aanbevelingen wordt samengevat. In de hoofdtekst is er geen tekst vetgedrukt, onderstreept of gepresenteerd als stroomdiagrammen of algoritmen. De specifieke aanbevelingen zijn gegroepeerd in één paragraaf.
TOTAAL /21		20	17	
Toepassing	18	1	1	De bevorderende en belemmerende factoren bij het toepassen van de richtlijn worden niet beschreven.
	19	1	2	Een implementatieparagraaf is niet aanwezig in de richtlijn.
	20	1	1	De kosteninformatie is afwezig.
	21	1	1	Er worden geen criteria beschreven die toetsen of de richtlijn wordt gevolgd.
TOTAAL /28		4	5	
Onafhankelijkheid van de opstellers	22	5	4	Er wordt geen naam van de financiële instantie of financieringsbron vermeld.
	23	7	5	Alle leden van het aanbevelingspanel moeten mogelijke belangenconflicten (professioneel, intellectueel en financieel) bekendmaken en zullen niet worden opgenomen voor het specifieke panel als er een significant conflict bestaat voor de betreffende aanbeveling. Er werden in deze richtlijn geen conflicterende belangen gerapporteerd.
TOTAAL /14		12	9	

Algemene beoordeling	5	5	**Opmerkingen**
Sterk aanbevolen	**x**	**x**	De implementatie ontbreekt. In deze richtlijn is er minder duidelijke onderbouwing dan in de NICE-richtlijn, maar wel goed onderbouwd.
Aanbevolen (onder voorbehoud/wijzigingen)			
Niet aanbevolen			
Onzeker			

Bijlage 3: Stap 7: Adaptatiefase

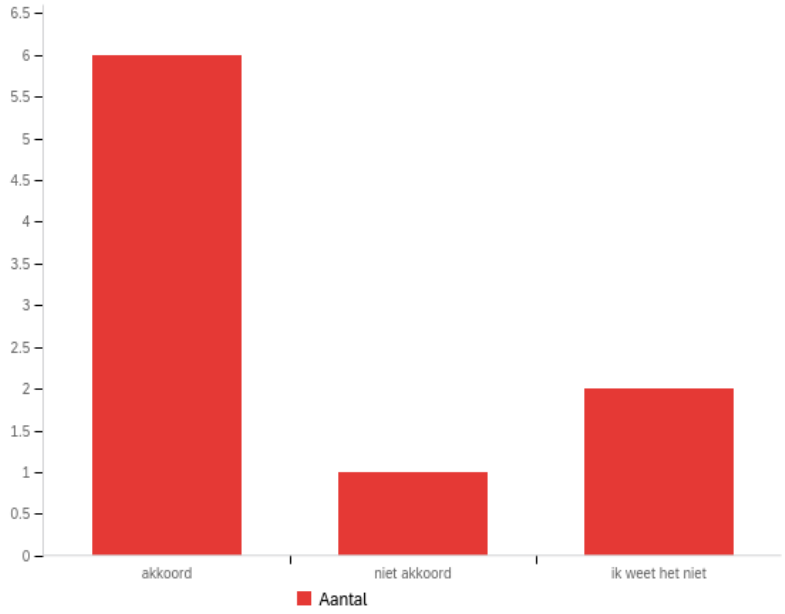
Nieuwe (al dan niet) geadapteerde aanbeveling	Vermelden de weerhouden richtlijnen het niveau van bewijskracht (level of evidence) van de aanbeveling?	Zo niet, welke studies onderbouwen de aanbeveling?	Zeg iets over de kwaliteit van het bewijs van deze studies.	kwaliteit van bewijs?	Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling.	Waarden en voorkeuren van de doelgroep (patiëntenpopulatie) zijn onzeker of verschillend?	De aanbevolen interventie is kosteneffectief?	Is de aanbevolen interventie toepasbaar in de Belgische (huisarts) praktijk?	Voorstel tot "Grade of recommendation"
Bij niet-gevaccineerde zuigelingen is er in de catarrale fase (…) Tijdens de hoestfase zijn er hoestaanvallen (...) Bij gevaccineerde schoolgaande kinderen, en bij volwassenen, is het klinisch beeld meestal atypisch (…) Een schoolgaand kind met kinkhoest (…) Kinkhoest komt ook voor bij volwassenen (…)	Nee, Dynamed geeft geen GRADE, maar wel bronvermelding: CDC (10) en WHO (11)	Verschillende cohortstudies (12–25)	Prospectieve en retrospectieve cohortstudies. (12–25) Dit zijn oudere studies (de meesten uit de jaren '80-'90). De verschillende studies zijn een indirect bewijs, pas in 'the Pink book' en in de symptoombeschrijving van de WHO wordt het volledige klinische verloop van pertussis beschreven.	C	De voordelen overtreffen de nadelen, een goede kennis van het klinisch beeld heeft alleen maar voordelen.	Patiënten willen graag dat hun arts een goede kennis heeft van het klinisch beeld van hun ziekte.	Er zijn geen kosten verbonden aan deze aanbeveling.	Ja	1C
De duur van de hoest wordt beïnvloed door de vaccinatiestatus.	Nee, Dynamed geeft geen GRADE.	Tozzi et al. (26)	Deze RCT met 788 patiënten werd niet volledig dubbel blind uitgevoerd en in stap 3 werden nog deelnemers toegevoegd. Dit zorgt mogelijks voor selectie bias. Er wordt geen BI gegeven, wel p < 0.001.	B	Het voordeel van vaccinatie overtreft duidelijk de nadelen op het vlak van hoesten.	Sommige ouders staan niet open voor vaccinatie van hun kinderen, de meeste ouders in België wel.	Over het algemeen is vaccinatie goedkoper dan de kosten door pertussis.	Ja	1C
Stress, sigarettenrook (..) andere personen met hoestbuien.	De oude aanbeveling werd behouden.		Geen bronvermelding gevonden.						Ungraded
Overweeg de klinische diagnose pertussis bij volwassenen met acute hoest (< 3 weken) of een subacute hoest (3-8 weken) met braken na het hoesten of een geassocieerde inspiratoire stridor. Sluit pertussis uit indien de volwassene koorts heeft of geen paroxysmale hoest.					Voordelen wegen op tegen de nadelen. Aan een goede anamnese zijn geen nadelen verbonden.	Patiënten willen graag dat hun arts op het juiste moment aan de diagnose van pertussis denkt.	Een goede anamnese is kosteloos.	Ja	2C
Overweeg een klinische diagnose bij kinderen met een acute hoest (< 4 weken) en braken na het hoesten.	ACCP Grade 2C bron: (28)								

Overweeg een klinische diagnose bij kinderen met een acute hoest (< 4 weken) en een paroxysmale hoest of een inspiratoire stridor.	ACCP Ungraded consensus-based statement) bron (28)				Voordelen wegen op tegen de nadelen. Aan een goede anamnese zijn geen nadelen verbonden.	Patiënten willen graag dat hun arts op het juiste moment aan de diagnose van pertussis denkt.	Een goede anamnese is kosteloos.	Ja	Ungraded consensus-based statement
Bij kinderen is de diagnose gebaseerd op het ze snel als mogelijk aantonen van de pertussis bacillen in de cultuur of op een PCR-test van een nasofaryngeaal staal	Nee, de richtlijn van EU referentielaboratoria geeft geen GRADE.	Fry NK et al. (32)	De studie is een prospectieve cohortstudie met 774 deelnemers. Er is mogelijks bias doordat enkel neonaten < 6 m, die in het ziekenhuis gehospitaliseerd werden, geïncludeerd werden. Er werd geen betrouwbaarheidsinterval of p-waarde gegeven.	C	Voordeel weegt op ten opzichte van het nadeel. Hoe ouder het kind wordt, hoe minder nuttig PCR na 3 weken wordt.	Patiënten willen graag zo snel mogelijk de diagnose kennen.	PCR is duurder (39 tot 66 euro) dan cultuur, maar gevoeliger en sneller gekend. PCR is terugbetaald voor kinderen t.e.m. 16 jaar indien een pediater de aanvraag doet.	Ja, voorkeur voor PCR in de huisartsenpraktijk omwille van transporttijd. (optimaal binnen de 48 uur)	2C
Nasofaryngeale swab, nasofaryngeaal aspiraat and sputuminductie hebben een gelijkaardige kwaliteit van Bordetella pertussis detectie door PCR bij zuigelingen < 6 maand met respiratoire symptomen.	Dynamed level 2	Nunes MC, et al. (42)	De studie is een prospectieve cohort waarbij 711 neonaten PCR ondergingen. Er is mogelijks bias doordat niet bij alle patiënten de 3 manieren van staalafname uitgevoerd werden. Collectie van sputum werd enkel uitgevoerd bij zuigelingen ouder dan 1 maand. CI en p-waarde worden vermeld.	C	Beide 3 opties zijn evenwaardig.	Ouders verkiezen meestal de minst invasieve methode.	De kosten werden niet besproken.	Ja, in de huisartsenpraktijk is een nasofaryngeale swab het makkelijkste.	2C
Serologie kan niet gebruikt worden bij gevaccineerde kinderen onder 2 jaar.	Oude aanbeveling werd behouden.		De verschillende richtlijnen geven verschillende leeftijdsgrenzen.		In de praktijk wordt rond deze leeftijd gevaccineerd, de exacte leeftijd is daarvoor minder relevant.	Ouders willen graag dat op de meest efficiënte manier de diagnose gesteld wordt.	Serologie is niet terugbetaald en kost rond de 25 euro.	Ja	Ungraded
Serologie kan niet gebruikt worden binnen een jaar na vaccinatie. Ook vaccinaties doen deze IgG's stijgen.	Nee, de richtlijn van EU referentielaboratoria geven geen GRADE.	Fry NK, et al. (45)	De studie is een retrospectieve cohortstudie met 184 stalen van patiënten. Mogelijke bias is, dat dit een studie uit de UK is, waarbij serologie uitgevoerd wordt op speeksel i.p.v. op bloed. Er worden geen p-waarden of betrouwbaarheidsintervallen gegeven.	C	Aan het einde van het jaar na vaccinatie, wordt het voordeel om geen serologie te doen steeds kleiner.	Wanneer dit aan patiënten uitgelegd wordt, gaan ze akkoord gaan met deze redenering.	PCR kost 39-66 euro, serologie kost rond de 25 euro	Ja, terugbetaling in België voor PCR <16 jaar bij pediater.	2C
Bij adolescenten en volwassenen: - met een hoest < 2 weken: PCR test en/of cultuur van een nasofaryngeaal staal - met een hoest 2- 3 weken: PCR van nasofaryngeal staal en serum IgG-anti-PT - - met een hoest ≥ 2-3 weken: serum IgG-	Nee, de Dynamedrichtlijn geeft geen GRADE.	Lee et al. (33) en André P. et al, (34)	De studie van Lee et al. (33) is een prospectieve cohort met 868 patiënten. In deze studie is er slechts inclusie vanaf de leeftijd van 3 jaar, serologische resultaten ontbraken vaak van patiënten die voor 2 weken geïncludeerd werden. Er wordt	C	Tussen week 2 en 3, is een grijze zone waarin de verschillende richtlijnen van elkaar afwijken.	Patiënten zullen akkoord gaan met de manier van staalafname indien dit goed uitgelegd wordt.	Serologie kost rond de 25 euro en is niet terugbetaald, PCR kost 39 à 66 euro.	Ja, terugbetaling in België voor PCR <16 jaar bij pediater.	2C

anti-PT van een serumstaal			geen p-waarde of CI gegeven. De studie van André P. et al. (34) wordt hieronder besproken.						
Negatieve, serologische resultaten sluiten kinkhoest niet uit, omdat de gevoeligheid van de test vaak slechts 50-60% is.	Oude aanbeveling werd behouden.		Verschillende studies in de Dynamedrichtlijn vermelden verschillende percentages.						Ungraded
Voor asymptomatische contacten is PCR plus eenmalige serologietest de meest sensitieve combinatie om pertussis uit te sluiten.	Dynamed level 2	André P. et al. (34)	Deze studie is een prospectieve cohortstudie met 404 deelnemers. Er is mogelijks bias doordat er enkel patiënten vanaf 7 jaar of ouder werden geïncludeerd. Er werden p-waarden en CI vermeld.	C	Bij deze aanbeveling rijst de vraag of deze technische onderzoeken in de praktijk wel nuttig zijn.	Patiënten zullen akkoord gaan met de manier van staalafname indien dit goed uitgelegd wordt.	PCR kost 39 à 66 euro, serologie kost ongeveer 25 euro.	Terugbetaling van PCR is relevant.	2C
CRP en ESR zijn meestal normaal. Verhoogde CRP en ESR suggereren een andere infectie of een secundaire bacteriële infectie.	Deze oude aanbeveling werd behouden.	Selbuz S, et al. (43)	Deze studie is een retrospectieve cohortstudie met 85 patiënten. Er is mogelijks bias doordat de verschillende groepen relatief klein waren en omdat de geïncludeerde patiënten enkel gehospitaliseerde patiënten waren. Er werd een p-waarde vermeld, geen CI.	C	Een lage CRP of sedimentatie maakt pertussis meer waarschijnlijk.	Patiënten zouden verbaasd kunnen zijn over de lage ontstekingswaarden. Met een goede counseling van de arts is dit geen probleem.	CRP en sedimentatie zijn geen dure testen.	Ja	2C
Kinkhoest kan bij niet-gevaccineerde kinderen lymfocytose veroorzaken, wat een teken is van een ernstige aandoening.	Deze oude aanbeveling werd behouden.	Borgi A, et al. (44)	Deze studie is een retrospectieve cohortstudie. Mogelijks is er bias door de kleine steekproef van 17 patiënten. Er werd een p-waarde vermeld, geen CI.	C	De voordelen overtreffen de nadelen.	De meeste patiënten hebben graag perspectief over het verloop van de ziekte.	Witte bloedcellen bepalen is niet duur.	Ja	2C
Een absolute lymphocytentelling < 9,400/mcL kan helpen om kinkhoest bij kinderen uit te sluiten	Dynamed level 2	Guinto-Ocampo H, (20)	Deze studie is een retrospectieve cohortstudie waarbij 141 kinderen geïncludeerd werden. Er is mogelijks bias doordat er missing data was: 5 patiënten uit de pertussisgroep en 50 patiënten uit de pertussisnegatieve groep vielen af door missing data (in totaal 39%). Er werd een p-waarde vermeld en een CI.	C	De voordelen overtreffen de nadelen.	Ouders willen graag dat op de meest efficiënte manier de diagnose gesteld wordt.	Witte bloedcellen bepalen is niet duur.	Ja	2C

Bijlage 4: Consensusprocedure voor de implementatiefase

Q1 - De duur van de hoest door pertussis, wordt beïnvloed door de vaccinatiestatus (26)**.**

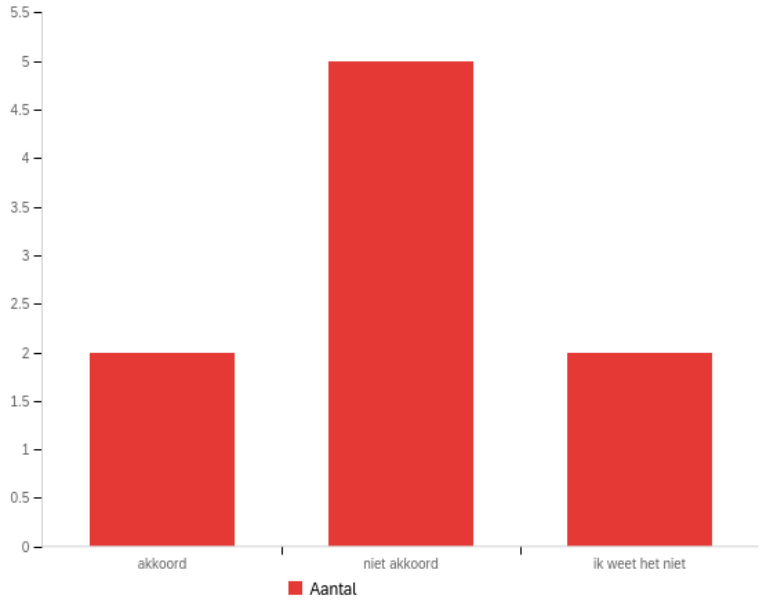


De mediaan van de stemmen van de artsen is akkoord met de stelling.

Samenvatting van de opmerkingen: De arts die niet akkoord ging merkte op dat, indien een patiënt besmet wordt na vaccinatie, deze meestal mildere symptomen heeft. Maar soms kan er wel sprake zijn van een langdurende aanhoudende hoest (geen paroxysmale hoestbuien). Verder merkte deze arts op dat het klinische beeld ook afhankelijk is van hoe lang de vaccinatie geleden is.

Besluit: Deze stelling zal worden toegevoegd aan de nieuwe richtlijn.

Q2 Overweeg bij volwassenen met een acute hoest (< 3 weken) of een subacute hoest (3-8 weken) :
- de klinische diagnose van pertussis indien braken na het hoesten aanwezig is of indien de patiënt een geassocieerde inspiratoire stridor heeft (28).
- andere diagnoses indien de volwassene koorts heeft of geen paroxysmale hoest (28).



De mediaan van de stemmen is 'niet akkoord'.

Samenvatting van de opmerkingen: 3 artsen gaan niet akkoord dat pertussis bij volwassenen een uitsluiter kan zijn. Ze oordelen dat pertussis initieel wel koorts kan geven. 1 andere arts zou pertussis niet overwegen bij een acute hoest, maar wel bij een langdurige hoest en extra symptomen.

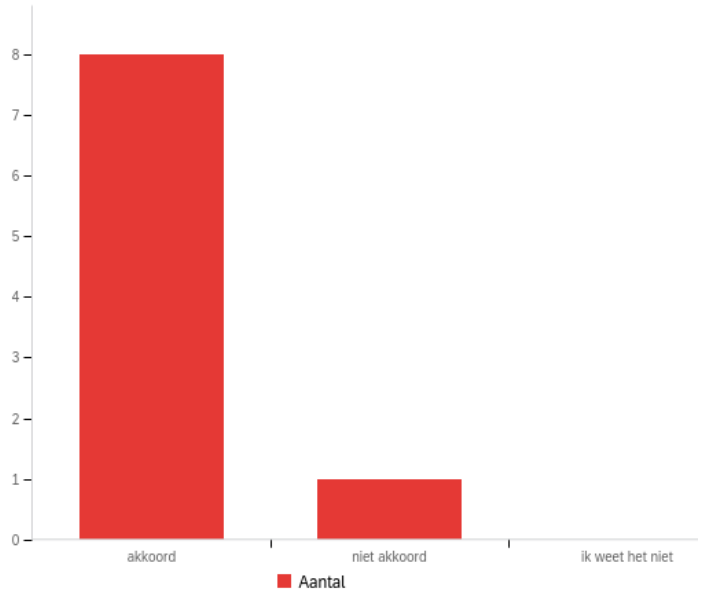
Bij herevaluatie gaan 3 deelnemers dus wel akkoord met de andere de aanbevelingen die niet over koorts gaan. Voor dat deel van de aanbeveling is de mediaan van de stemmen akkoord.

Deel van de stelling over koorts:

Akkoord: 2
Ik weet het niet: 2
Niet akkoord: 5
Mediaan: 33221111

Besluit: Het deel van de aanbeveling dat niet over koorts gaat, zal worden toegevoegd aan de richtlijn. Het deel van de stelling over koorts wordt niet toegevoegd aan de richtlijn.

Q3 - Overweeg een klinische diagnose bij kinderen met een acute hoest (< 4 weken) en
- braken na het hoesten (28)
- een paroxysmale hoest (28)
- inspiratoire stridor (29)

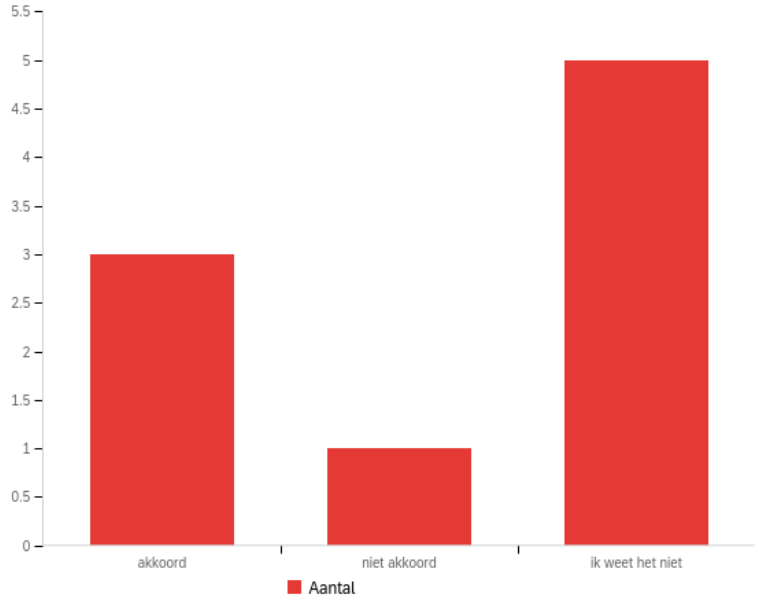


De mediaan van de stemmen van de artsen is akkoord.

Samenvatting van de opmerkingen: Eén arts is niet akkoord en zou aan pertussis denken indien de hoest langer dan 2 weken duurt, deze paroxysmaal is en met braken gepaard gaat.

Besluit: De stelling wordt toegevoegd aan onze nieuwe richtlijn.

Q4 - Nasofaryngeale swab, nasofaryngeaal aspiraat en sputuminductie hebben een gelijkaardige kwaliteit van Bordetella pertussis detectie door PCR bij zuigelingen < 6 maand met respiratoire symptomen (42).

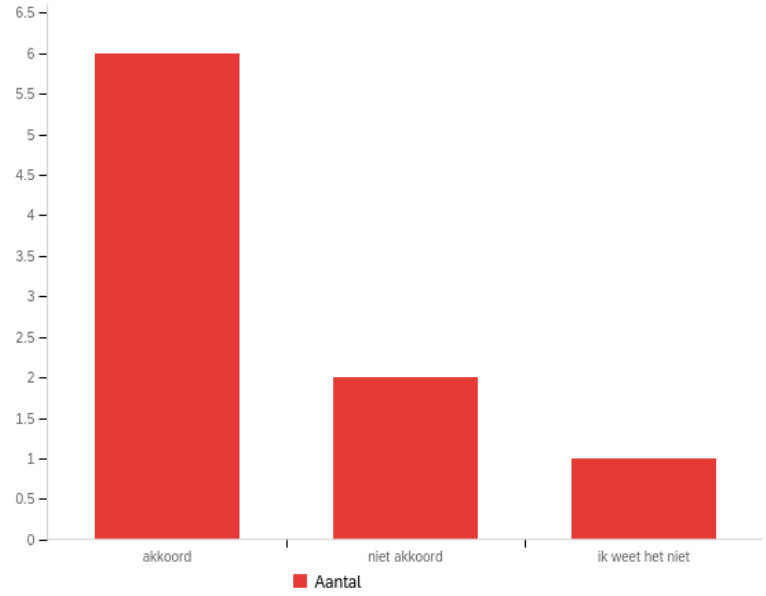


De mediaan van de stemmen van de artsen is onbeslist.

Samenvatting van de opmerkingen: De arts die niet akkoord is, oordeelt dat de kwaliteit van een nasofaryngeaal aspiraat beter is dan de kwaliteit van een nasofaryngeale swap.

Besluit: De mediaan van de meningen van ons expertenpanel is ‘ik weet het niet’. Omdat de aanbeveling gebaseerd is op een prospectieve, nested cohort (42), wordt deze aanbeveling toch vermeld in onze nieuwe richtlijn.

Q5 Bij zuigelingen en kinderen:
Neem zo snel als mogelijk na de start van de symptomen een cultuur en/of PCR-test van een nasofaryngaal staal (swap of aspiraat) (30)**.**

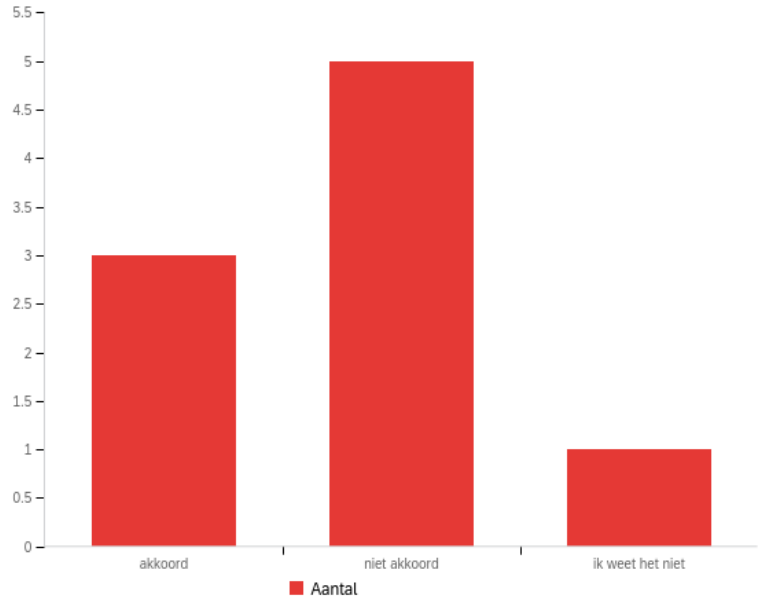


De mediaan van de stemmen is akkoord.

Samenvatting van de opmerkingen: 2 artsen gingen niet akkoord. 1 arts oordeelde dat pertussis op de eerste plaats een klinische diagnose blijft. Een andere arts is niet akkoord omdat kweek nog (amper) gebruikt wordt om de diagnose te stellen. Het wordt wel nog gedaan in het kader van epidemiologie. PCR is wel belangrijk voor diagnostiek. Deze kan ook nog na meer dan 3 weken symptomen afgenomen worden. Bij kinderen blijft PCR vaak langer positief en serologie wordt trager positief.

Besluit: De stelling wordt aanvaard.

Q6 Bij adolescenten en volwassenen:
- met een hoest < 2 weken: PCR test en cultuur van een nasofaryngeaal staal (30,33)
- met een hoest 2- 3 weken: PCR van nasofaryngeaal staal en serum IgG-anti-PT (30,33,34)
- met een hoest ≥ 2-3 weken: serum IgG-anti-PT van één serumstaal (30,33)



De mediaan van de stemmen is niet akkoord.

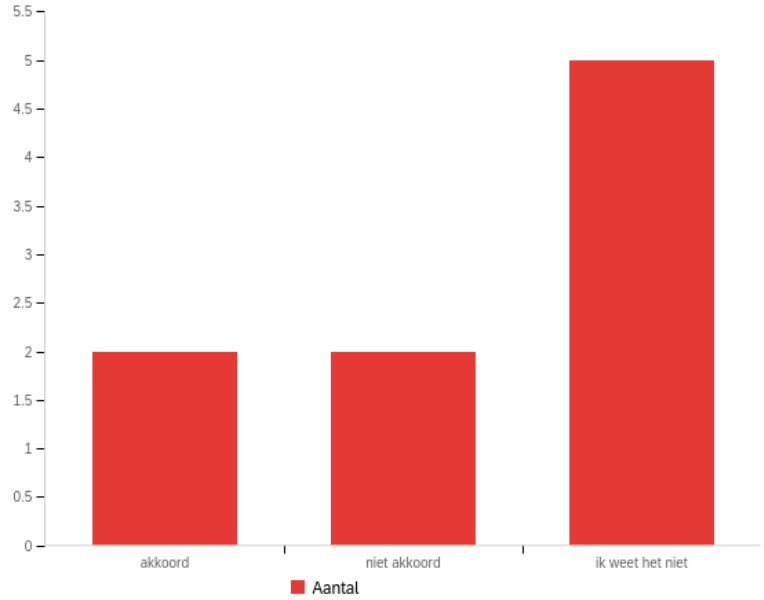
Samenvatting van de opmerkingen: Een arts meldt dat pas bij een hoest meer dan 4 weken diagnostische tests moeten uitgevoerd worden en dus niet akkoord is. De vier andere artsen die niet akkoord gingen, waren het niet eens met de serologische diagnose. Ze oordelen dat eenmalig IgG soms moeilijk bruikbaar is en dat een tweede serumstaal afgenomen moet worden ter opvolging van de titer. Verder merkt één van hen op dat vaccinatie ook antistoffen geeft.

Het eerste deel van de stelling over PCR kan meteen aanvaard worden. Aangezien 3 personen niet akkoord gaan met het nemen van één serumstaal, wordt opnieuw nagekeken in de literatuur wat de evidentie voor duale serologie is. Het Agentschap van Zorg en gezondheid raadt aan om 2-puntserologie uit te voeren indien bij het eerste staal de antistoftiters onder het verwachte niveau zijn. Hier wordt geen bronvermelding gegeven. In de richtlijn van de EU-referentielaboratoria (30) wordt beschreven dat zowel enkelvoudige als duale serologie mogelijk is. Deze evidentie is afkomstig van een nested, prospectieve cohort (34). Bijgevolg wordt de volgende aanbeveling toegevoegd:

Vaak volstaat 1-puntserologie 2-3 weken na de start van symptomen. Indien in het eerste serumstaal de antistoftiters onder het niveau zijn dat specifiek is voor een recente infectie, dan dient na 3 weken een tweede serumstaal onderzocht te worden.

Besluit: Met bovenstaande aanpassing, kan de volledige aanbeveling aanvaard worden.

Q7 - Voor asymptomatische contacten is PCR plus eenmalige serologietest de meest sensitieve combinatie om pertussis uit te sluiten. (34)



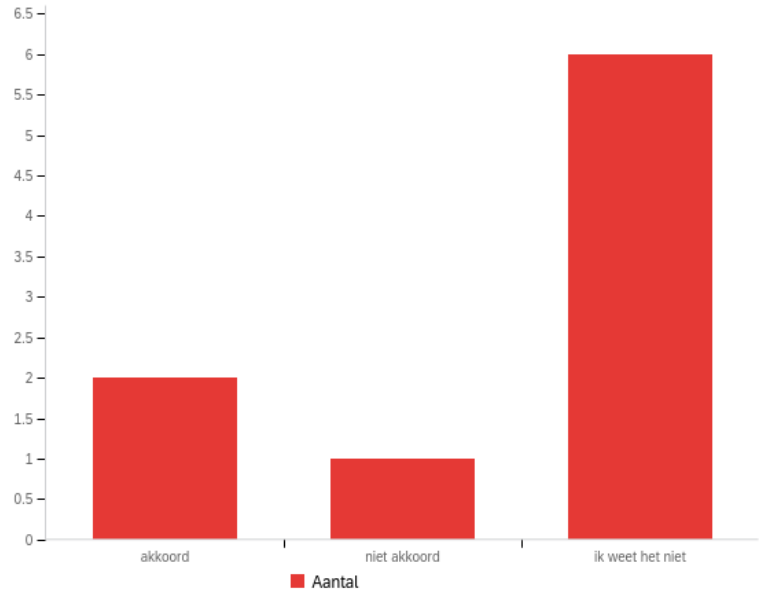
De mediaan van de stemmen is onbeslist.

Samenvatting van de opmerkingen: Eén arts stelt voor om pas IgG's te controleren indien de PCR negatief is. Twee andere artsen wijzen op het feit dat technische onderzoeken niet aangewezen zijn bij asymptomatische contacten en dat risicopersonen profylactisch behandeld dienen te worden.

Besluit: In de richtlijn van Dynamed wordt bij de alinea over diagnose bovenstaande aanbeveling vermeld. Indien we terug gaan kijken in de NICE-richtlijn, de PHE-richtlijn en de Dynamedrichtlijn bij de alinea's over profylaxe, wordt er inderdaad aangeraden om bij risicopersonen die een nauw contact gehad hebben, antibioticaprofylaxe toe te passen en een booster te geven indien de patiënt geen vaccinatie kreeg in het laatste 5 jaar. Systematische screening van hoog risicocontacten is dus niet nodig. In de masterpaper van Kimberly Bruggeman kan u meer informatie vinden over de preventie, profylaxe en behandeling van pertussis.

Besluit: We verwerpen deze aanbeveling omdat ons expertenpanel onbeslist is en er onvoldoende evidentie is voor de aanbeveling.

Q8 - Een absolute lymfocytentelling < 9,400/mcL kan helpen om kinkhoest bij kinderen uit te sluiten (20).



De mediaan van de stemmen is onbeslist.

Samenvatting van de opmerkingen: 2 artsen geven aan dat lymfocyten < 9,400/mcL suggestief kan zijn, maar dat de diagnose pertussis niet met zekerheid kan worden uitgesloten.

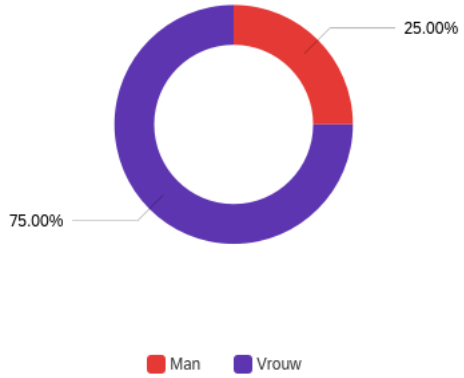
Ons expertenpanel geeft 'ik weet het niet' aan. We besluiten om de aanbeveling minder sterk te maken zoals de 2 artsen aangaven:

Een absolute lymfocytentelling < 9,400/mcL maakt kinkhoest bij kinderen minder waarschijnlijk (20).

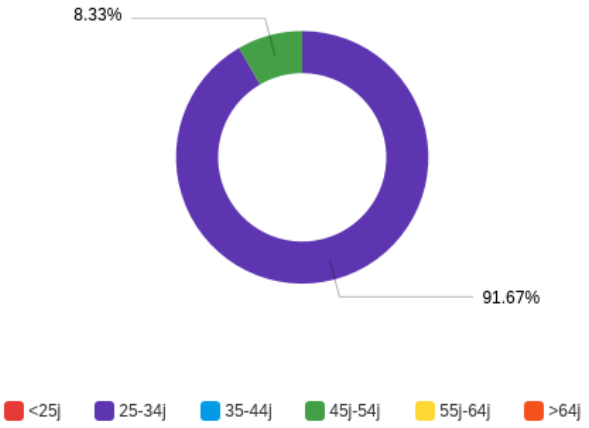
Besluit: Deze minder sterke aanbeveling kan worden toegevoegd aan de richtlijn.

Bijlage 5: Praktijkconsensus voor de implementatiefase

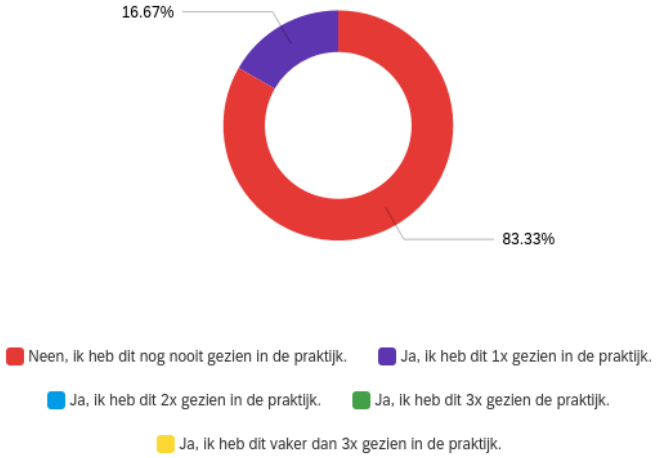
Q1 - Wat is uw geslacht?



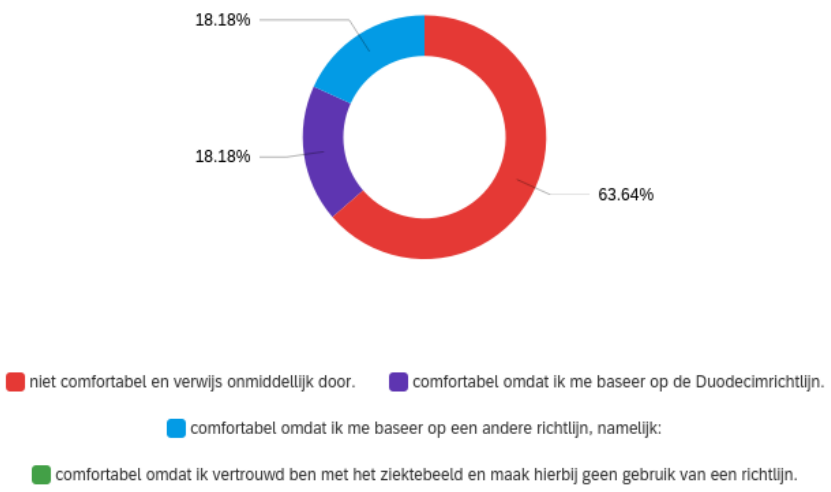
Q2 - Wat is uw leeftijd?



Q3 - Heeft u reeds ervaring met pertussis in de praktijk?



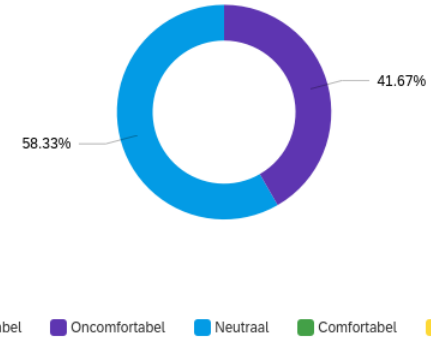
Q5 Indien er een patiënt met mogelijks pertussis op de raadpleging komt, voel ik me ...



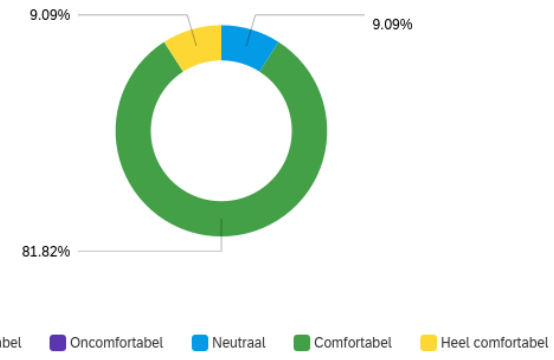
Andere richtlijnen die gebruikt worden: cursus pediatrie en infectieziektes, RIVM en BCFI.

Onderstaande vragen werden aan onze seminariegroepen gesteld, eenmalig voordat ze onze richtlijn doorgenomen hadden en eenmalig er na. Langs de linker kant ziet u steeds de resultaten van voordat ze de richtlijn doorgenomen hadden, langs rechts de resultaten van er na.

Q6 Hoe comfortabel voelt u zich bij het herkennen van het klinisch beeld van pertussis?

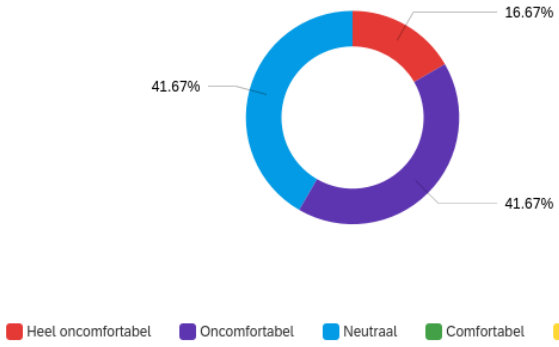


Figuur 1: klinisch beeld van pertussis (voor)

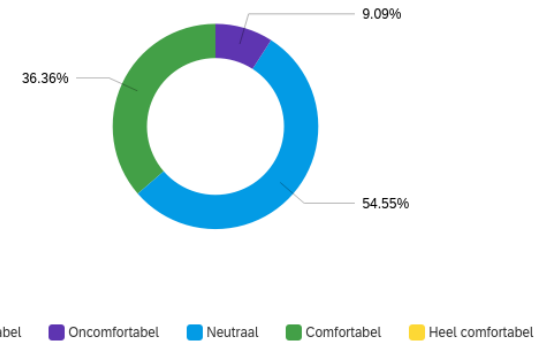


Figuur 2: klinisch van pertussis beeld (na)

Q7 - Hoe comfortabel voelt u zich bij het stellen van de diagnose van pertussis?

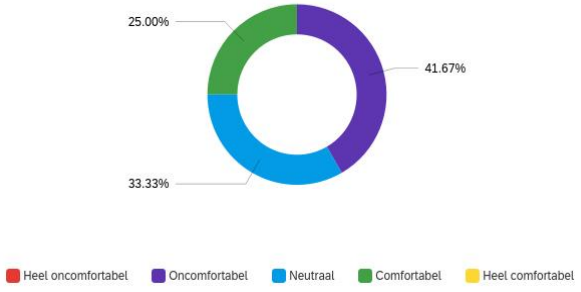


Figuur 3: diagnose van pertussis (voor)

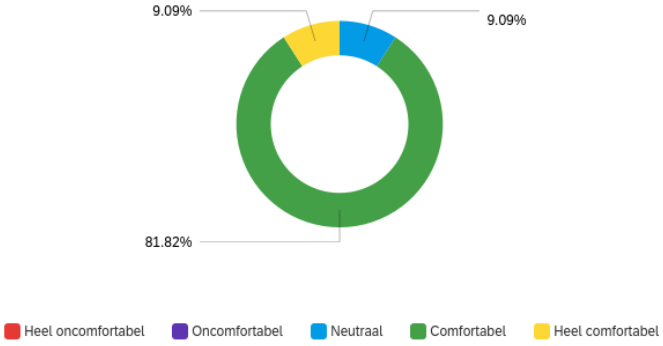


Figuur 4: diagnose van pertussis (na)

Q8 Hoe comfortabel voelt u zich bij het geven van adviezen rond preventie van pertussis?

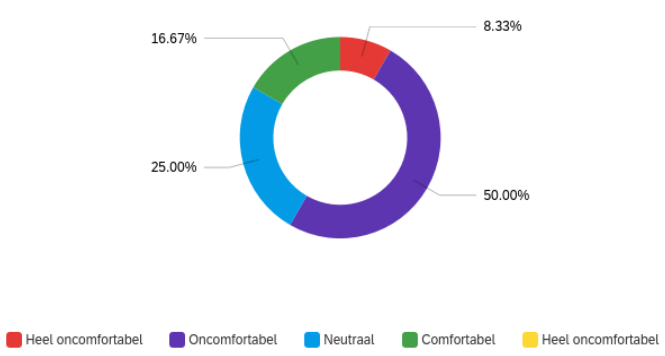


Figuur 5: preventie van pertussis (voor)

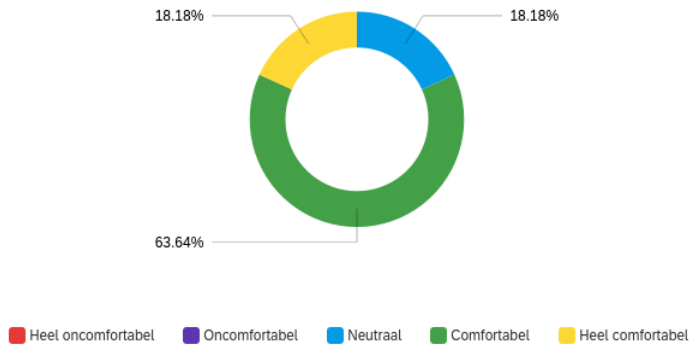


Figuur 6: preventie van pertussis (na)

Q9 - Hoe comfortabel voelt u zich bij de behandeling van pertussis?



Figuur 7: behandeling van pertussis (voor)

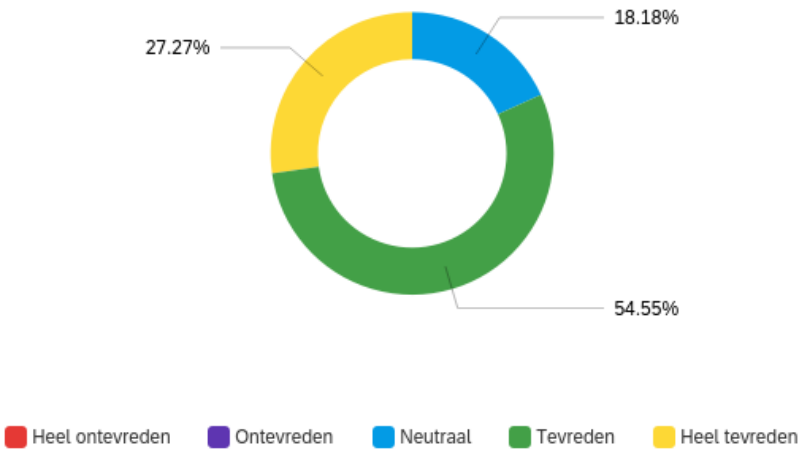


Figuur 8: behandeling van pertussis (na)

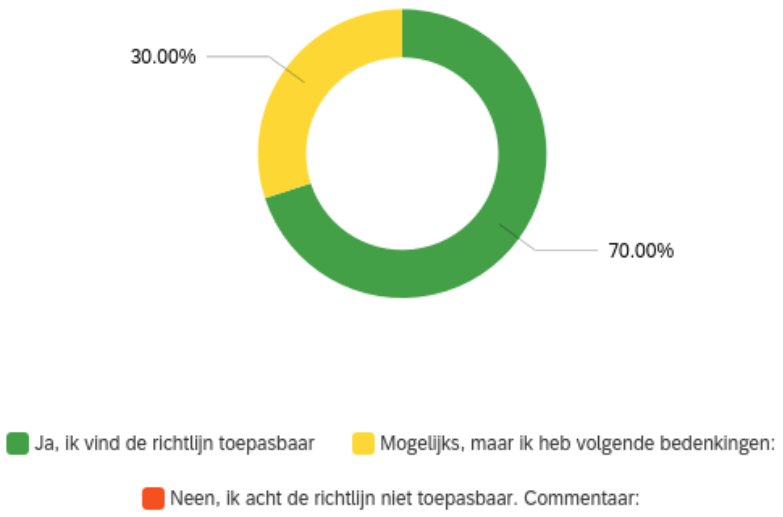
Q10 - Zou u graag gebruik maken van een richtlijn rond pertussis?



Q11 - Hoe tevreden bent u van deze richtlijn?



Q12 - Vindt u deze richtlijn toepasbaar binnen de huisartsenpraktijk?



Q13 - Heeft u opmerkingen/suggesties om de richtlijn verder te verbeteren?

1) Eén HAIO merkt op dat het handig is om een samenvattend schema aan de richtlijn toe te voegen. Zo kan de huisarts snel screenen naar: hoofdsymptomen, adviezen, therapie, preventie, verwijzing, ...

2) Een ander HAIO merkt op dat de terugbetalingscriteria voor PCR complex zijn.

3) Een derde HAIO had nog een aantal vragen, die hieronder beantwoord worden:

    a. Moet men bij elk kind dat <4 weken hoest met braken een PCR uitvoeren?

    Antwoord: Dit is afhankelijk van het klinisch verhaal. Bij een typisch pertussisverhaal zal je eerst de catarrale fase herkennen. Gedurende 1 à 2 weken een bovenste luchtweginfectie en daarna de start van de paroxysmale fase met bv. braken na het hoesten. Indien een kind presenteert met hoge koorts gedurende 3 dagen en braken na het hoesten, is een pneumonie een veel logischere diagnose en kan afgewacht worden met een PCR uit te voeren.

    b. Is het zinvol om een PCR als huisarts te doen als dit enkel op voorschrift van pediater is terugbetaald of neem je beter een cultuur als huisarts?

    Antwoord: PCR is inderdaad niet terugbetaald als een huisarts dit aanvraagt. Dit kost 39 tot 66 euro aan de patiënt. Doorsturen naar de pediater zal de patiënt ook een consultatie kosten. Ik denk dat we dit in eerste lijn zeker kunnen uitvoeren.

    c. Wanneer start je antibiotica? Op basis van de kliniek alleen of moet het bevestigd zijn op cultuur/PCR/labo?

    Antwoord: Indien het klinsch beeld zeer duidelijk is, kan meteen behandeld worden met antibiotica. Indien er twijfel is, worden er best eerst verder technische onderzoeken gedaan.

Bijlage 6: Goedkeuring OBC

Dossiernr.: MP020514
Masterproef: Masterproef I HAIO, 2019-2022
Faculteit/opleiding: Faculteit Geneeskunde - Master in de huisartsgeneeskunde

Korte omschrijving / abstract

De laatste adaptatie van de Belgische Duodecimrichtlijn rond pertussis dateert van 18/06/2017. Vandaar dat een update zich opdrong.

Als huisarts is het belangrijk om op het juiste moment aan pertussis te denken en de diagnose te kunnen stellen. We zien steeds minder pertussis door de hoge vaccinatiegraad in België. Dit zorgt er voor de huisartsen minder snel aan pertussis denken en minder ervaring hebben bij het stellen van de diagnose. Deze richtlijn kan clinici een houvast bieden wanneer er aan pertussis gedacht moet worden, welke anamnestische elementen bevraagd moeten worden en welke technische onderzoeken uitgevoerd kunnen worden.

In deze masterpaper zullen 2 onderzoeksvragen beantwoord worden:
1) Wat is het klinisch beeld van pertussis?
2) Hoe wordt het best de diagnose van pertussis gesteld?

Twee andere onderzoeksvragen over de behandeling en preventie van pertussis worden behandeld in de masterpaper van Kimberly Bruggeman.
Dit adaptatieproces zal verlopen volgens het systematische proces dat vooropgesteld wordt door Duodecim.
Toegepaste technieken: literatuurstudie

Onze nieuwe aanbevelingen zullen, indien ze goedgekeurd worden door Duodecim, op de website van Duodecim verschijnen.

De belangrijkste bronnen waarvan gebruik gemaakt zal worden zijn:

1) Nice guideline over pertussis: Whooping cough | Health topics A to Z | CKS | NICE [Internet]. [cited 2022 Mar 13]. Available from: https://cks.nice.org.uk/topics/whooping-cough/

2) Dynamed guideline over pertussis: Neilan A. DynaMed. Pertussis. EBSCO Information Services. Accessed February 6, 2022. DynaMed [Internet]. Available from: https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/pertussis

3) Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen Pertussis: Richtlijn Infectieziektebestrijding Vlaanderen – Pertussis. Agentschap Zorg en gezondheid. 2018;1–15. Available from: www.zorg-en-gezondheid.be

Type onderzoek: De verstrekte informatie toont aan dat het onderzoek in het kader van de masterproef een zuivere literatuurstudie betreft en dat er op geen enkele wijze gebruik wordt gemaakt van proefdieren, proefpersonen of menselijk lichaamsmateriaal.

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.