Update BAPCOC-gids: acute infecties van de hoge luchtwegen

Evelyn Hellemans, Universiteit Gent

Valerie Verstraete, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. An de Sutter, Universiteit Gent

Co-promotor: Dr. Tom Poelman, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2022 – 2025]

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

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

Abstract

Achtergrond: De toenemende antibioticaresistentie wordt als een bedreiging gezien voor de huidige volksgezondheid. Hiervoor werd de BAPCOC-gids opgesteld om rationeel en correct gebruik van antibiotica aan te bevelen. De laatste herziening dateert van 2022. Deze masterproef heeft als doel de aanbevelingen met betrekking tot indicatiestelling, correcte antibiotische behandeling en indicatie tot verwijzing bij de bovenste luchtweginfecties (meer bepaald bij 'acute keelpijn' en 'acute otitis media') te herzien.

Methode: Er wordt een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd volgens de leidraad richtlijnenontwikkeling van de WOREL. Er wordt gezocht naar nieuwe richtlijnen in verschillende internationale databases. Deze richtlijnen worden beoordeeld op methodologische kwaliteit met behulp van de AGREE-tool. Nadien wordt verder gezocht naar recentere publicaties in de databases 'PubMed' en 'Embase'. De gevonden publicaties worden methodologisch nagezien via de SIGN-tool.

Resultaten/discussie: Voor het onderwerp acute keelpijn worden 2 richtlijnen (5-6), 4 systematische reviews (7-10), 1 RCT (11) en 1 prospectieve cohortestudie (12) weerhouden. De resultaten zijn grotendeels gelijklopend met de huidige BAPCOC richtlijn voor acute keelpijn, op enkele kleine aandachtspunten na. De indicatiestelling voor antibiotica bij acute keelpijn blijft gelijk. (5-7, 9) Er wordt in de literatuur wel een trend gezien over rapid tests van bv. Groep A streptococcen maar de resultaten zijn momenteel niet kosten effectief dus deze worden niet aanbevolen in de dagelijkse praktijk (6-7,9). De eerste keuze antibiotica voor acute keelpijn blijft een small spectrum penicilline. In de literatuur worden de beste resultaten gevonden met penicilline V (5,8,10-12). In België is echter enkel Feneticilline beschikbaar op de markt (1). Er zijn enkele artikels die de posologie van de behandeling in vraag stellen (11-12). Er wordt geen verder onderzoek gedaan naar wanneer te verwijzen naar de tweedelijn bij acute keelpijn.
Er worden 2 richtlijnen, 2 systematische reviews, 3 reviews en 1 experimentele studie weerhouden voor het onderwerp 'acute otitis media'. De richtlijnen waren het eens dat antibiotica in regel niet geïndiceerd is voor de behandeling van acute otitis media. Over de indicatiestelling voor antibioticabeleid zijn kleine verschillen opgemerkt. Antibiotica wordt aanbevolen bij ernstige ziektekenmerken, bij jonge kinderen, patiënten met een gecompromitteerd immuunsysteem en mensen met een verhoogd risico op complicaties. In de huidige BAPCOC-gids wordt antibiotica aanbevolen bij alle patiënten met een hoger risico op complicaties (1). In de WOREL-richtlijn wordt een waakzaam en afwachtend beleid aanbevolen bij patiënten met mineure risicofactoren met een klinisch gunstig beeld (7). Als eerste keuze therapie wordt in alle richtlijnen amoxicilline naar voren geschoven. Bij een penicilline-allergie wordt in de huidige BAPCOC-richtlijnen een onderscheidt gemaakt tussen niet-IgE-

gemedieerde en IgE-gemedieerde allergie. Bij een niet-IgE-gemedieerde allergie wordt cefuroxim axetil verkozen en bij een IgE-gemedieerde allergie azithromycine bij kinderen en moxifloxacine bij volwassenen (1). Terwijl in NICE-guideline bij elke vorm van penicilline-allergie clarithromycine wordt verkozen. Azithromycine wordt bewaard voor ernstige infecties (4). Over de minimale effectieve behandelingsduur zijn geen goede studies voorhanden. Uit een systematische review en meta-analyse bleek een therapieduur van 10 dagen onnodig lang, maar een therapieduur van 5 dagen bleek beperkt significant nadelig (12). Naar nieuwe types antibiotica en nieuwe behandelingsstrategieën loopt verder onderzoek (13-17). Ciprofloxacineoordruppels zouden de duur van etterige oorloop bij patiënten met trommelvliesbuisjes kunnen verkorten al geneest de otitis ook spontaan. De voorkeur van de ouders dient in rekening genomen te worden (7).

Conclusie: Literatuuronderzoek naar de indicatiestelling, behandelingsopties en behandelingsduur zijn eerder beperkt. Voor betere en meer onderbouwde aanbevelingen te kunnen opstellen is verder onderzoek noodzakelijk. De voorgestelde suggesties tot aanpassing van de huidige BAPCOC-aanbevelingen zijn slechts licht afwijkend.

Dankwoord

Deze masterproef is het einde van een boeiend en uitgebreid systematisch literatuur onderzoek. Het kadert in het behalen van de Master of Medicine in de huisartsgeneeskunde aan de Universiteit Gent.

Het was ons een genoegen een deel uit te maken van de herziening van de BAPCOC gids. Deze gids is voor ons een heel belangrijke houvast in het gebruik van antibiotica in de dagelijkse praktijk. Hiermee maken we deel uit van de strijd tegen resistentie en kunnen we het oordeelkudig gebruik van antibiotica verdedigen.
Er werd aan deze thesis een klein peiling toegevoegd. We gingen langs in LOK groepen in Vlaanderen en vroegen de mening van heel wat artsen om de gids nog gebruiksvriendelijker te maken.

Gedurende de 3 jarige opleiding werden we stap voor stap begeleid door Prof. Dr. An De Sutter. We werden doorheen heel het proces ondersteund en ze was steeds paraat om te luisteren naar onze vordering en vragen. We konden rekenen op een snel antwoord en opbouwende feedback.

We stonden er niet alleen voor tijdens dit proces. De groep van 8 studenten waarmee we samen de BAPCOC herzien, waren voor ons ook een grote steun. We spraken af en deelden ervaringen met elkaar. Ook onze familie, partner en vrienden willen we bedanken voor het hart onder de riem en de momenten van ontspanning die ze ons gaven.

Inhoudstafel

Lijst met afkortingen 8
1. Inleiding 9
1.1. BAPCOC gids: 9
1.2. Geschiedenis antibiotica: 9
1.3. Acute keelpijn: 9
1.4. Acute middenoorontsteking: 10
1.5. Vraagstelling: 10
1.5.1. Peiling: 10
2. Methodologie 11
2.1. Richtlijnenonderzoek: 11
2.1.1. Opstellen klinische vraag: 11
2.1.2. Uitkomstmaten opstellen: 13
2.1.3. Inclusie- en exclusiecriteria: 13
2.1.4. Selectie van richtlijnen 17
2.1.5. Mini-AGREE: 19
2.1.6. AGREE: 20
2.2. Literatuuronderzoek 21
2.2.1. Opstellen onderzoeksvraag: 21
2.2.2. Doorzoeken Pubmed en Embase 22
2.2.3. Screenen publicaties 27
3. Resultaten 28
3.1. Acute keelpijn 28
3.1.1. Indicaties voor antibiotica 28
3.1.2. Basisbehandeling 30
3.1.3. Verwijzing 2de lijn: 32
3.2. Acute otitis media 32
3.2.1. Indicaties voor antibiotica 32
3.2.2. Basisbehandeling 35
3.2.3. Verwijzing 2e lijn 37
3.2.4. Behandeling van AOM met diabolo 38
4. Discussie 39
4.1. Acute keelpijn 39
4.1.1. Indicaties voor antibiotica 39
4.1.2. Basisbehandeling: 40
4.1.3. Verwijzing 2de lijn: 43
4.2. Acute otitis media 43
4.2.1. Indicatie voor antibiotica 43

4.2.2. Basisbehandeling 45
4.2.3. Verwijzing 2e lijn 47
4.2.4. Behandeling van AOM met diabolo 47
4.3. Sterktes en beperkingen van de masterproef 48
4.3.1. Sterktes van de masterproef 48
4.3.2. Beperkingen van de masterproef 48
4.4. Toekomstig onderzoek 48
5. Conclusie 49
6. Belangenvermenging 49
7. Referentie 50
8. Bijlagen 52
Bijlage 1 52
Bijlage 2 53
Bijlage 3 55
Bijlage 4 61
Bijlage 5 67
Bijlage 6 72
Bijlage 7 77
Bijlage 8 79
Bijlage 9 81
Bijlage 10 83
Bijlage 11 85
Bijlage 12 87
Bijlage 13 89
Bijlage 14 91
Bijlage 15 93
Bijlage 16 95
Bijlage 17 97
Bijlage 18 99

Lijst met afkortingen

AGREE	The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AOM	Acute otitis media
BAPCOC	Belgian Antibiotic Policy Coordination Commission
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CKS	Clinical knowledge summaries
EBPnet	Evidence based practice
GIN	Guidelines International Network
HAS	Haute Autorité de Santé
IF	impactfactor
LOK	Lokale kwaliteitsgroep
MIC	Minimum Inhiberende Concentratie
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatief Risico
RIZIV	Rijksintituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SIGN	Scottisch Intercollegiate Guidelines Network
SSMG	La Société Scientifique de Médecine Générale
TRIP	Turning research into practice
WOREL	Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn

1. Inleiding

1.1. BAPCOC gids:

De BAPCOC of 'Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk' is een leidraad voor het wetenschappelijk gebruik van anti-infectieuze medicatie in de behandeling van courante infecties in de eerstelijnsgeneeskunde (1). Per hoofdstuk (= soort infectie) wordt weergegeven wat de plaats is van antibiotica en wordt besproken welke antimicrobiële behandeling meest geschikt is.

Wereldwijd is er aandacht voor toenemende resistentie van bacteriën voor antibiotica. De BAPCOC richtlijnen zijn opgesteld om rationeel gebruik van antibiotica aan te bevelen. Op die manier houden we de bacteriën gevoelig aan antibiotica wanneer ze echt nodig zijn, namelijk voor ernstige bacteriële infecties.

1.2. Geschiedenis antibiotica:

In 1928 werd penicilline ontdekt door de Britse arts en microbioloog Alexander Flemming. Dit zorgde voor een revolutie in het behandelen van infecties (2). In 1945 ontving hij hiervoor de Nobelprijs voor Geneeskunde. Door het wijdverspreid en veelvuldig gebruik ontstonden vrij snel antibioticaresistente stammen. Omdat er telkens nieuwe types antibiotica werden ontwikkeld, zorgde dit voor weinig problemen. Echter in de jaren 90 stagneerde de ontwikkeling van de nieuw antibiotica (3). Momenteel wordt antibiotica resistentie als een bedreiging gezien voor de volksgezondheid. In 1999 werd de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibiotica beleid opgericht om de antibioticaresistentie aan te pakken (1).

1.3. Acute keelpijn:

Acute keelpijn is een vaak voorkomende klacht in de huisartsenpraktijk. Als we spreken over een acute keelontsteking wordt deze zowel veroorzaakt door virussen als door bacteriën.

Doorgaans geneest dit vanzelf binnen de 7 tot 10 dagen (1).

Slechts in enkele gevallen wordt antibiotica aanbevolen.

De huidige BAPCOC richtlijn geeft aan dat antibiotica geïndiceerd is voor twee groepen patiënten. Enerzijds de 'ernstig zieke patiënt' en anderzijds 'de risicopatiënt'. Het eerste keuze antibioticum is feneticilline, een smalspectrum penicilline, omdat de meest voorkomende verwekker van een keelontsteking hiertegen gevoelig is (1).

1.4. Acute middenoorontsteking:

Acute otitis media (AOM) is één van de meest voorkomende diagnoses wereldwijd. 70% van de kinderen jonger dan 2 jaar zullen op zijn minst één episode van otitis media doorlopen.
AOM wordt gedefinieerd als 'snel ontstane tekens en symptomen van inflammatie van het middenoor. De inflammatie kan veroorzaakt worden door zowel virussen als bacteriën. Doorgaans geneest dit vanzelf na 7 dagen. De meeste kinderen zijn zonder antibiotica meestal beter na 3 dagen (1).
Slechts in enkele gevallen wordt antibiotica aanbevolen.

De huidige BAPCOC richtlijn geeft enkel een verkorting van duur en koorts aan bij antibioticagebruik bij bilaterale AOM bij kinderen jonger dan 2 jaar en bij loopoor bij een spontane trommelvliesperforatie. Antibiotica is geïndiceerd voor twee groepen patiënten. Enerzijds de 'ernstig zieke patiënt' en anderzijds 'de risicopatiënt'. Het eerste keuze antibioticum is amoxicilline (1). De meest frequente verwekkers zijn Steptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis en Streptococcus pyogenes (4).

1.5. Vraagstelling:

Gezien de continue wetenschappelijke evolutie, is het noodzakelijk dat de BAPCOC-gids systematisch herzien wordt. De gids werd laatst herzien en getoetst aan de meest recente wetenschappelijke literatuur in 2021. De scope van deze masterproef is een nieuwe update te kunnen uitbrengen voor de indicatie en de keuze van antibiotica als houvast voor rationeel antibiotica gebruik in de eerste lijn, meerbepaald voor acute keelpijn en acute otitis media.

1.5.1. Peiling:

Om het nut van onze masterproef beter in kaart te brengen, wordt een peiling uitgevoerd door middel van een quiz in verschillende LOK- en seminariegroepen. Op die manier worden de huisartsen in het werkveld bereikt. Deze quiz omvat 10 vragen uit de verschillende topics van de BAPCOC. Er wordt gepeild naar het gebruik van de BAPCOC gids in de praktijk en de valkuilen/moeilijkheden die de huisartsen tegenkomen tijdens het gebruik hiervan.
Na afloop van het debat worden onze bemerkingen gebundeld.

- Meer jonge dan oude artsen hanteren de BAPCOC.
- Redenen om af te wijken van de BAPCOC:
    - Andere antibioticakeuzes door ervaringen opgestoken uit de tweedelijn,
    - Ervaring die artsen door de jaren heen hebben opgebouwd,
    - Geen risico willen nemen door een nauw spectrum te kiezen,
    - Patiënten te kennen,
    - Vrijdagavondconsultatie: er wordt sneller een uitgesteld antibioticavoorschrift meegegeven of antibiotica voorgeschreven.
- Voor de bovenste luchtweginfecties wordt sneller gestart met antibiotica dan aangegeven in de BAPCOC gids. Bv. Bij kinderen met unilaterale otitis media of tonsillitis met beslag wordt er vaak onmiddellijk antibiotica gestart.

De artsen geven aan dat met de komst van de antibioticabarometer ze wel meer bewust voorschrijven en vaker ook voor een nauw spectrum antibiotica kiezen. Dit is een tool van de regering om artsen bewust te maken hoeveel antibiotica ze voorschrijven t.o.v. de gemiddelde arts in België.

2. Methodologie

De methodologie is gebaseerd op de leidraad richtlijnenontwikkeling van de WOREL. Eerst worden de richtlijnen doorzocht en erna wordt een literatuur onderzoek in PUBMED en Embase uitgevoerd.

2.1. Richtlijnenonderzoek:

2.1.1. Opstellen klinische vraag:

Om de klinische vraag te structuren wordt gebruik gemaakt van de PIPOH-elementen.

2.1.1.1. Acute keelpijn:

De doelpopulatie waarin gescreend wordt zijn alle patiënten met acute keelpijn. Binnen deze groep wordt nog eens extra ingezoomd op de ‘risicopatiënt’ met acute keelpijn en de ‘ernstig zieke patiënt met acute keelpijn. De interventie is de behandeling met antibiotica. De richtlijn is

opgesteld voor huisartsen en de uitkomst die nagestreefd wordt is een praktische richtlijn opstellen voor de eerste lijn in België. Het doel is om complicaties te voorkomen, resistentie tegen te gaan en ziekteduur in te korten.

P	- Patiënt met acute keelpijn - Risicopatiënt met acute keelpijn - Ernstig zieke patiënt met acute keelpijn
I	Behandeling met antibiotica
P	Huisartsen
O	Praktische richtlijn voor de eerste lijn in België - Complicaties voorkomen (kritisch) - Resistentie tegengaan (belangrijk) - Ziekteduur inkorten (niet kritisch)
H	Eerste lijn

Tabel 1: PIPOH-model acute keelpijn

Na analyse met PIPOH worden volgende klinische vragen opgesteld:

- Bij welke patiënten met acute keelpijn dient men antibiotica te geven?
- Welk antibioticum, welke dosering en welke duur van de behandeling dient men voor te schrijven voor mensen met acute keelpijn?

2.1.1.2. Acute otitis media:

In onze onderzoeksvragen wordt gekeken naar de verschillende leeftijdsgroepen waar AOM voorkomt. Hier wordt een onderscheid gemaakt tussen de hele jonge kinderen tot respectievelijk 3 en 6 maanden, de oudere kinderen en de volwassenen. Dit omdat in de huidige BAPCOC richtlijn de behandeling in deze leeftijdsgroepen afwijkt. Er wordt gezocht naar wanneer perorale antibiotica nodig is of wanneer een andere therapie is aangewezen. De doelpopulatie zijn huisarts of artsen die in de eerste lijn optreden. Als uitkomstmaat en eindpunten worden verschillende criteria in acht genomen zijnde mortaliteit hospitalisatie, complicaties, resistentie, kostprijs en ziekteduur. We bekeken deze elementen voor de ambulante eerstelijnszorg in de Westerse wereld.

- Wanneer wordt een otitis media acuta behandeld met antibiotica?
- Wat is de basisbehandeling van otitis media acuta bij kinderen/ volwassenen?
- Wat is de basisbehandeling van otitis media acuta bij kinderen met trommelvliesbuisjes?

P	Patiënt met otitis media acuta - Kinderen jonger dan 3 maanden - Kinderen tussen 3-6 maanden - Kinderen vanaf 6 maanden - Volwassenen Patiënt met otitis media acuta met trommelvliesbuisjes
I	Behandeling met antibiotica
P	Huisartsen
O	Praktische richtlijn voor de eerste lijn in België - Complicaties voorkomen (kritisch) - Resistentie tegengaan (belangrijk) - Ziekteduur inkorten (niet kritisch)
H	Eerste lijn

Tabel 2: PIPOH-model acute otitis media

2.1.2. Uitkomstmaten opstellen:

Er worden uitkomstmaten opgesteld. Aan elke uitkomstmaat wordt een weging toegekend om hun belang te bepalen. Er zijn kritische, belangrijke en onbelangrijke uitkomstmaten. De uitkomstmaten worden gescoord van 1 tot 9, waarbij 7 tot 9 kritische uitkomsten zijn.

Uitkomstmaten	Weging
Mortaliteit	9
Hospitalisatie	7
Complicatie	7
Resistentie	7
Kostprijs	4
Ziekteduur	3

Tabel 3: Opstelling uitkomstmaten

2.1.3. Inclusie- en exclusiecriteria:

De in- en exclusiecriteria worden voor een groot deel bepaald door de PIPOH-elementen. In de PIPOH-elementen wordt het thema, de context en de doelgroep vastgelegd. Om onze zoekopdracht te verfijnen worden nog bijkomende criteria

toegevoegd. Zo wordt er gekeken naar richtlijnen of studies die in het Nederlands, Engels of Frans werden gepubliceerd. De zoektocht begint vanaf de datum van de laatste herziening van het desbetreffende hoofdstuk vanuit de BAPCOC. Voor acute keelpijn worden richtlijnen vanaf 2017 geselecteerd. Voor acute otitis media worden richtlijnen vanaf 2021 geselecteerd.

2.1.3.1. Acute keelpijn:

Bij welke patiënten met acute keelpijn dient men antibioticum te geven?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
P	Patiënten met acute keelpijn (risicopatiënt, ernstig zieke patiënt)	Chronische keelpijn
I	Behandeling met antibiotica	Andere behandelmogelijkheden bv medrol
P	Huisartsen	Specialisten
O	Complicaties voorkomen, resistentie tegengaan, ziekteduur inkorten	
H	Eerstelijn in België	Tweedelijn/derdelijn. Richtlijn die van toepassing is voor paramedici (zoals apotheek/kinesitherapeut). Richtlijn die anderstalig is.

Tabel 4: Inclusie- en exclusiecriteria plaatsbepaling antibioticabeleid bij acute keelpijn

Welk antibioticum, welke dosering en welke duur van behandeling dient men voor te schrijven voor mensen met acute keelpijn?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
P	Patiënten met acute keelpijn (risicopatiënt, ernstig zieke patiënt)	Chronische keelpijn
I	Behandeling met antibiotica	Andere behandelmogelijkheden bv. medrol
P	Huisartsen	Specialisten
O	Keuze antibioticum, dosering, duur behandeling	
H	Eerstelijn in België	Tweedelijn/derdelijn. Richtlijn die van toepassing is voor paramedici (zoals apotheek/kinesitherapeut). Richtlijn die anderstalig is.

Tabel 5: Inclusie- en exclusiecriteria basisbehandeling met antibiotica bij acute keelpijn

2.1.3.2. Acute otitis media:

Wanneer wordt een otitis media acuta behandeld met antibiotica?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
P	Patiënten met acute otitis media (risicopatiënt, ernstig zieke patiënt)	Otitis media met effusie Acute otitis externa
I	Behandeling met antibiotica	Andere behandelmogelijkheden bv antihistaminica
P	Huisartsen	Specialisten

O	Complicaties voorkomen, resistentie tegengaan, ziekteduur inkorten	
H	Eerstelijn in België	Tweedelijn/derdelijn. Richtlijn die van toepassing is voor paramedici (zoals apotheek/kinesitherapeut). Richtlijn die anderstalig is.

Tabel 6: Inclusie- en exclusiecriteria plaatsbepaling van antibiotica bij acute otitis media

Wat is de basisbehandeling met antibiotica van otitis media acuta bij kinderen/ volwassenen?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
P	Patiënten met acute otitis media (risicopatiënt, ernstig zieke patiënt)	Otitis media met effusie Acute otitis externa
I	Behandeling met antibiotica	Andere behandelmogelijkheden bv antihisaminica
P	Huisartsen	Specialisten
O	Keuze antibioticum, dosering, duur, behandeling	
H	Eerstelijn in België	Tweedelijn/derdelijn. Richtlijn die van toepassing is voor paramedici (zoals apotheek/kinesitherapeut). Richtlijn die anderstalig is.

Tabel 7: Inclusie- en exclusiecriteria basisbehandeling met antibiotica bij acute otitis media

Wat is de basisbehandeling van otitis media acuta bij kinderen met trommelvliesbuisjes?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
P	Patiënten met acute otitis media met trommelvliesbuisjes(risicopatiënt, ernstig zieke patiënt)	Otitis media met effusie Acute otitis externa Acute otitis media zonder trommelvliesbuisjes
I	Behandeling met antibiotica	Andere behandelmogelijkheden bv antihistaminica
P	Huisartsen	Specialisten
O	Keuze antibioticum, dosering, duur, behandeling	
H	Eerstelijn in België	Tweedelijn/derdelijn. Richtlijn die van toepassing is voor paramedici (zoals apotheek/kinesitherapeut). Richtlijn die anderstalig is.

Tabel 8: Inclusie- en exclusiecriteria basisbehandeling met antibiotica bij acute otitis media bij patiënten met trommelvliesbuisjes

2.1.4. Selectie van richtlijnen

Er wordt systematisch onderzoek gedaan doorheen de bestaande richtlijnen. De zoektocht begint vanaf de datum van de laatste herziening van het desbetreffende hoofdstuk. In dit geval worden richtlijnen vanaf 2017 geselecteerd voor acute keelpijn en vanaf 2021 voor acute otitis media. De gehanteerde zoektermen, het aantal hits, het aantal weerhouden richtlijnen en de doorzoekingsdatum worden vermeld in volgende tabellen. Om richtlijnen te weerhouden wordt rekening gehouden met de titel, de in- en exclusiecriteria.

2.1.4.1. Acute keelpijn:

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar	Datum
EBPnet.be	Sore Throat	50	3 richtlijnen weerhouden	02/02/2024
GIN database	Sore Throat	7	1 richtlijn weerhouden	26/01/2024
NICE guidelines	Sore Throat	32	3 richtlijnen weerhouden	02/02/2024
SIGN database	Sore Throat	2	Geen richtlijnen weerhouden	01/03/2024
NHG richtlijnen	Keelpijn	1	Geen richtlijnen weerhouden	01/03/2024
Guideline Central	Sore Throat	9	3 richtlijnen weerhouden	01/03/2024
TRIP database	Sore Throat AND antibiotics	74	1 richtlijn weerhouden	17/02/2024

Tabel 9: Richtlijnenselectie uit databases voor acute keelpijn

Er worden 2 richtlijnen dubbel weerhouden dus uiteindelijk worden 9 richtlijnen geselecteerd.

2.1.4.2. Acute otitis media:

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar	Datum
EBPnet.be	Otitis media	100	3 richtlijnen weerhouden	19/12/2023
GIN database	Otitis media	12	2 richtlijnen weerhouden	19/12/2023
NICE database	Otitis media	11	3 richtlijnen weerhouden	19/12/2023
SIGN database	Otitis media	0	0 richtlijnen weerhouden	19/12/2023
NHG richtlijnen	Otitis media acuta	1	1 richtlijn weerhouden	30/01/2024
NHS	Otitis media	2	1 richtlijn weerhouden	30/01/2024
Guideline Central	Otitis media	10	1 richtlijn weerhouden	30/01/2024

Haute Autorité de Santé	Otite moyenne	11	2 richtlijnen weerhouden	30/01/2024
TRIP database	Otitis media	191	6 richtlijnen weerhouden	30/01/2024
Minerva	Otitis media	17	0 richtlijnen weerhouden	30/01/2024
Riziv	Otitis media	4	1 richtlijn weerhouden	30/01/2024

Tabel 10: Richtlijnenselectie uit databases voor acute otitis media

Er worden na het verwijderen van dubbele richtlijnen uiteindelijk 12 richtlijnen weerhouden.

2.1.5. Mini-AGREE:

De weerhouden richtlijnen werden hierna een eerste maal gescreend op de methodologische kwaliteit via de mini-AGREE. Bij de mini-AGREE worden richtlijnen onderworpen aan items 7,9 en 23 van de volledige AGREE II. Deze beoordeling wordt uitgevoerd door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar.

Deze items zijn:

- 7: Er zijn systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal.
- 9: De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs zijn beschreven.
- 23: Conflicterende belangen van leden van de richtlijnwerkgroep zijn vastgelegd en besproken.

Indien de richtlijn goed scoorde op deze 3 items, wordt de richtlijn onderworpen aan de volledige AGREE II.

2.1.5.1. Acute keelpijn:

Er worden na het uitvoeren van de mini-AGREE 2 richtlijnen weerhouden (Bijlage 1 en 2). De weerhouden richtlijnen zijn:

- Sore throat (acute): antimicrobial prescribing (NICE) (5)
- Rapid tests for group A streptococcal infections in people with a sore throat (DG38) (NICE) (6)

2.1.5.2. Acute otitis media:

Er worden na het uitvoeren van de mini-AGREE 4 richtlijnen weerhouden (Bijlage 3 en 4). De weerhouden richtlijnen zijn:

- Otitis media (acute): antimicrobial prescribing (NICE) (4)

- Richtlijnen voor de aanpak van acute otitis media in de eerste lijn (WOREL) (13)
- Otitis media with effusion in under 12s (NICE) (26)
- Clinical practice guideline: evaluation and management of well-appearing febrile infants 8 to 60 days old (AAP) (27)

2.1.6. AGREE:

Als laatste screening worden de weerhouden artikels nogmaals beoordeeld met behulp van de handleiding van het AGREE-II instrument. Opnieuw wordt dit uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Door middel van deze checklist kan zowel de methodologische kwaliteit als de rapportering van de richtlijn worden beoordeeld. Na beoordeling worden de resultaten van de beide onderzoekers naast elkaar gelegd en bediscussieerd.

De kritische beoordeling waarbij het AGREE II-instrument wordt gebruikt is raad te plegen in de toegevoegde bijlagen (bijlage 3-6).

2.1.6.1. Acute keelpijn:

Voor acute keelpijn worden de volgende richtlijnen weerhouden:

- Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. (5)
- Rapid tests for group A streptococcal infections in people with a sore throat (DG38) (6)

2.1.6.2. Acute otitis media:

Voor acute otitis media worden na het uitvoeren van de kritische beoordeling met het AGREE II-instrument 2 richtlijnen verworpen.

- Otitis media with effusion in under 12s: wordt verworpen wegens de exclusie criteria (26)
- Clinical practice guideline: evaluation and management of well-appearing febrile infants 8 to 60 days old: wordt verworpen wegens het niet volledig aansluiten bij het onderwerp (27)

Voor acute otitis media worden de volgende richtlijnen weerhouden:

- Otitis media (acute): antimicrobial prescribing (4)
- Richtlijnen voor de aanpak van acute otitis media in de eerste lijn (13)

2.2. Literatuuronderzoek

Er wordt verder gezocht naar meer recentere literatuur vanaf de datum van het laatste literatuurzoektocht van de gevonden richtlijnen. Er wordt verder gezocht in Pubmed en Embase. Hiervoor wordt een zoekstrategie opgesteld.

2.2.1. Opstellen onderzoeksvraag:

Om de onderzoeksvraag te structureren wordt gebruik gemaakt van de PICO elementen.

2.2.1.1. Acute keelpijn:

P	- Patiënt met acute keelpijn - Risicopatiënt met acute keelpijn - Ernstig zieke patiënt met acute keelpijn
I	Behandeling met antibiotica bij acute keelpijn
C	Geen behandeling met antibiotica bij acute keelpijn
O	- Complicaties voorkomen (kritisch) - Resistentie tegengaan (belangrijk) - Ziekteduur inkorten (niet kritisch)

Tabel 11: PICO-model voor acute keelpijn

2.2.1.2. Acute otitis media:

P	- Patiënt met acute otitis media - Risicopatiënt met acute otitis media - Ernstig zieke patiënt met acute otitis media - Patiënt met diabolo
I	Behandeling met antibiotica bij acute otitis media
C	Geen behandeling met antibiotica bij acute otitis media
O	- Complicaties voorkomen (kritisch) - Resistentie tegengaan (belangrijk) - Ziekteduur inkorten (niet kritisch)

Tabel 12: PICO-model voor acute otitis media

2.2.2. Doorzoeken Pubmed en Embase

2.2.2.1. Acute keelpijn

Om te antwoorden op de onderzoeksvraag, wordt zowel voor pubmed als voor embase eenzelfde zoekstrategie opgesteld. Er wordt gebruik gemaakt van de kernwoorden ‘pharyngitis’ en ‘antibiotica’. Deze termen worden als Mesh-termen en als vrije tekstwoorden gezocht, hiernaast wordt ook gekeken naar alle mogelijke synoniemen. De zoekstrategie wordt verfijnd met te definiëren naar welke soort artikels gezocht wordt.

1. Pharyngitis:
   ("pharyngitis"[MeSH Terms] OR "pharyngitis"[title/abstract] OR "pharyngitides"[title/abstract] OR "tonsillitis"[MeSH Terms] OR "palatine tonsil"[MeSH Terms] OR "palatine"[title/abstract]) AND ("tonsil" [title/abstract] OR "palatine tonsil"[title/abstract] OR "tonsil"[title/abstract] OR "tonsils"[title/abstract] OR "tonsilitis"[title/abstract] OR "tonsillitis"[MeSH Terms] OR "tonsillitis"[title/abstract] OR "tonsillitides"[title/abstract] OR "tonsills"[title/abstract] OR "sore throat"[title/abstract] OR "throat sore"[title/abstract])
2. Soort studie:
   (Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic review[sb])
3. Antibiotica:
   ("Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR anti-microbial*[Title/Abstract] OR antimicrobial*[Title/Abstract] OR antibacterial*[Title/Abstract] OR anti-bacterial*[Title/Abstract] OR antibiotic*[Title/Abstract] OR "anti-infective agents"[title/abstract] OR "anti-infective agents"[MeSH Terms] OR "beta-Lactams"[Mesh] OR "Macrolides"[Mesh] OR "Tetracycline"[Mesh] OR "Lincomycin"[Mesh] OR "Fluoroquinolones"[Mesh] OR "Sulfamethoxazole"[Mesh] OR "Nitrofurans"[Mesh] OR "Trimethoprim"[Mesh] OR "Fosfomycin"[Mesh] OR Anti-Bacterial Agent*[Title/Abstract] OR beta-Lactam*[Title/Abstract] OR Macrolide*[Title/Abstract] OR Tetracycline*[Title/Abstract] OR Lincomycin*[Title/Abstract] OR Fluoroquinolone*[Title/Abstract] OR Sulfamethoxazole*[Title/Abstract] OR Nitrofuran*[Title/Abstract] OR Trimethoprim[Title/Abstract] OR Fosfomycin[Title/Abstract] OR anti-microbial*[Title/Abstract] OR antimicrobial*[Title/Abstract] OR antibacterial*[Title/Abstract] OR anti-bacterial*[Title/Abstract] OR antibiotic*[Title/Abstract] OR penicillin*[Title/Abstract] OR Penicillin*[Title/Abstract] OR Benzylpenicillin*[Title/Abstract] OR phenoxymethylpenicillin*[Title/Abstract] OR Flucloxacillin*[Title/Abstract] OR Oxacillin*[Title/Abstract] OR Ampicillin*[Title/Abstract] OR Amoxicillin*[Title/Abstract] OR Clavulan*[Title/Abstract] OR

Cephalosporin*[Title/Abstract] OR Cefalosporin*[Title/Abstract] OR Cefadroxil*[Title/Abstract] OR Cephadroxil*[Title/Abstract] OR Cephalexin*[Title/Abstract] OR Cefalexin*[Title/Abstract] OR Cefazolin*[Title/Abstract] OR Cephazolin*[Title/Abstract] OR Cefuroxim*[Title/Abstract] OR Cephuroxim*[Title/Abstract] OR Ceftriaxone*[Title/Abstract] OR Monobactam*[Title/Abstract] OR Aztreonam*[Title/Abstract] OR Erythromycin*[Title/Abstract] OR Azithromycin*[Title/Abstract] OR Clarithromycin*[Title/Abstract] OR Roxithromycin*[Title/Abstract] OR Spiramycin*[Title/Abstract] OR Telithromycine*[Title/Abstract] OR Doxycycline*[Title/Abstract] OR Lymecycline*[Title/Abstract] OR Minocycline*[Title/Abstract] OR Quinolone*[Title/Abstract] OR Ciprofloxacin*[Title/Abstract] OR Levofloxacin*[Title/Abstract] OR Moxifloxacin*[Title/Abstract] OR Norfloxacin*[Title/Abstract] OR Ofloxacin*[Title/Abstract] OR Co-Trimoxazol*[Title/Abstract] OR Nifurtoinol*[Title/Abstract] OR Phosphomycin*[Title/Abstract])

Er worden op 02/02/2025 73 artikels weerhouden. Na screening op titel en abstract blijven er 10 publicaties over.

2.2.2.2 Acute otitis media

- Pubmed

Om de zoekstrategie op te stellen wordt gebruik gemaakt van de kernbegrippen ‘otitis media acuta’ en ‘antibiotica’. Deze termen worden als Mesh-termen en als vrije tekstwoorden gezocht, hiernaast wordt ook gekeken naar alle mogelijke synoniemen.

Om de zoekstrategie te verfijnen worden enkele filters toegepast. Zo wordt er enkel naar studies gekeken die in menselijke populaties werden uitgevoerd en studies die in het nederlands, frans of engels werden gepubliceerd. Hiernaast wordt ook het type studie verfijnd.

De volgende zoekstrategie wordt gebruikt:

1. Otitis media acuta:
   (Otitis Media[Mesh] OR acute otitis media[Title/Abstract] OR otitis media acuta[Title/Abstract] OR AOM[Title/Abstract] OR acute otitis [Title/Abstract])
2. Antibiotica:
   ("Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR "beta-Lactams"[Mesh] OR "Macrolides"[Mesh] OR "Tetracycline"[Mesh] OR "Lincomycin"[Mesh] OR "Fluoroquinolones"[Mesh] OR "Sulfamethoxazole"[Mesh] OR "Nitrofurans"[Mesh] OR "Trimethoprim"[Mesh] OR

"Fosfomycin"[Mesh] OR Anti-Bacterial Agent*[Title/Abstract] OR beta-Lactam*[Title/Abstract] OR Macrolide*[Title/Abstract] OR Tetracycline*[Title/Abstract] OR Lincomycin*[Title/Abstract] OR Fluoroquinolone*[Title/Abstract] OR Sulfamethoxazole*[Title/Abstract] OR Nitrofuran*[Title/Abstract] OR Trimethoprim[Title/Abstract] OR Fosfomycin[Title/Abstract] OR anti-microbial*[Title/Abstract] OR antimicrobial*[Title/Abstract] OR antibacterial*[Title/Abstract] OR anti-bacterial*[Title/Abstract] OR antibiotic*[Title/Abstract] OR “antibiotic drug*”[Title/Abstract] OR penicillin*[Title/Abstract] OR Penicillin*[Title/Abstract] OR Benzylpenicillin*[Title/Abstract] OR phenoxymethylpenicillin*[Title/Abstract] OR Flucloxacillin*[Title/Abstract] OR Oxacillin*[Title/Abstract] OR Ampicillin*[Title/Abstract] OR Amoxicillin*[Title/Abstract] OR Clavulan*[Title/Abstract] OR Cephalosporin*[Title/Abstract] OR Cefalosporin*[Title/Abstract] OR Cefadroxil*[Title/Abstract] OR Cephadroxil*[Title/Abstract] OR Cephalexin*[Title/Abstract] OR Cefalexin*[Title/Abstract] OR Cefazolin*[Title/Abstract] OR Cephazolin*[Title/Abstract] OR Cefuroxim*[Title/Abstract] OR Cephuroxim*[Title/Abstract] OR Ceftriaxone*[Title/Abstract] OR Monobactam*[Title/Abstract] OR Aztreonam*[Title/Abstract] OR Erythromycin*[Title/Abstract] OR Azithromycin*[Title/Abstract] OR Clarithromycin*[Title/Abstract] OR Roxithromycin*[Title/Abstract] OR Spiramycin*[Title/Abstract] OR Telithromycine*[Title/Abstract] OR Doxycycline*[Title/Abstract] OR Lymecycline*[Title/Abstract] OR Minocycline*[Title/Abstract] OR Quinolone*[Title/Abstract] OR Ciprofloxacin*[Title/Abstract] OR Levofloxacin*[Title/Abstract] OR Moxifloxacin*[Title/Abstract] OR Norfloxacin*[Title/Abstract] OR Ofloxacin*[Title/Abstract] OR Co-Trimoxazol*[Title/Abstract] OR Nifurtoinol*[Title/Abstract] OR Phosphomycin*[Title/Abstract])

3. Mensenstudie:
   NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
4. Taal:
   (Dutch[lang] OR French[lang] OR English[lang])
5. Soort studie
   (Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR random*[tiab] OR pragmatic clinical trial*[tiab] OR practical clinical trial*[tiab] OR non-inferiority trial*[tiab] OR noninferiority trial*[tiab] OR superiority trial*[tiab] OR equivalence clinical trial*[tiab]) OR (review[tiab] OR "Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR meta-analysis[tiab] OR "Meta-Analysis "[Publication Type]) NOT ("Letter"[Publication

Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type]))

6. Tijdlijn:
   Vanaf 2021

Er worden op 30/03/2025 199 resultaten gevonden. Na screening o.b.v. titel en abstract worden 19 publicaties weerhouden.

- Embase

Om de zoekstrategie op te stellen wordt gebruik gemaakt van de kernbegrippen ‘otitis media acuta’ en ‘antibiotica’. Deze termen worden als Emtree-termen en als vrije tekstwoorden gezocht, hiernaast wordt ook gekeken naar alle mogelijke synoniemen.

Om de zoekstrategie te verfijnen worden enkele filters toegepast. Zo wordt er enkel naar studies gekeken die in menselijke populaties werden uitgevoerd en studies die in het nederlands, frans of engels werden gepubliceerd. Hiernaast wordt ook het type studie verfijnd. Om te vermijden dat in Embase dezelfde publicaties worden gevonden als in Pubmed worden artikels die ook in Pubmed gepubliceerd zijn weggefilterd.

De volgende zoekstrategie wordt gebruikt:

1. Otitis media acuta
   (‘Otitis Media’/exp OR ‘acute otitis media’:ti,ab,kw OR ‘otitis media acuta’:ti,ab,kw OR ‘AOM’:ti,ab,kw OR ‘acute otitis’:ti,ab,kw)
2. Antibiotica:
   ("Antibiotic Agent"/exp OR "beta lactam antibiotic”/exp OR "Macrolide"/exp OR "cotrimoxazole"/exp OR "nitrofurantoin"/exp OR "Trimethoprim"/exp OR "Fosfomycin”/exp OR “Anti-Bacterial Agent*”:ti,ab,kw OR “beta-Lactam*”:ti,ab,kw OR “Macrolide*”:ti,ab,kw OR “Tetracycline*”:ti,ab,kw OR “Lincomycin*”:ti,ab,kw OR Fluoroquinolone*:ti,ab,kw OR Sulfamethoxazole*:ti,ab,kw OR Nitrofuran*:ti,ab,kw OR Trimethoprim:ti,ab,kw OR Fosfomycin:ti,ab,kw OR anti-microbial*:ti,ab,kw OR antimicrobial*:ti,ab,kw OR antibacterial*:ti,ab,kw OR anti-bacterial*:ti,ab,kw OR antibiotic*:ti,ab,kw OR “antibiotic drug*”:ti,ab,kw OR penicillin*:ti,ab,kw OR Benzylpenicillin*:ti,ab,kw OR phenoxymethylpenicillin*:ti,ab,kw OR Flucloxacillin*:ti,ab,kw OR Oxacillin*:ti,ab,kw OR Ampicillin*:ti,ab,kw OR Amoxicillin*:ti,ab,kw OR Clavulan*:ti,ab,kw OR Cephalosporin*:ti,ab,kw OR Cefalosporin*:ti,ab,kw OR Cefadroxil*:ti,ab,kw OR Cephadroxil*:ti,ab,kw OR Cephalexin*:ti,ab,kw OR Cefalexin*:ti,ab,kw OR Cefazolin*:ti,ab,kw OR Cephazolin*:ti,ab,kw OR Cefuroxim*:ti,ab,kw OR Cephuroxim*:ti,ab,kw OR Ceftriaxone*:ti,ab,kw OR Monobactam*:ti,ab,kw OR Aztreonam*:ti,ab,kw OR

Erythromycin*:ti,ab,kw OR Azithromycin*:ti,ab,kw OR Clarithromycin*:ti,ab,kw OR Roxithromycin*:ti,ab,kw OR Spiramycin*:ti,ab,kw OR Telithromycine*:ti,ab,kw OR Doxycycline*:ti,ab,kw OR Lymecycline*:ti,ab,kw OR Minocycline*:ti,ab,kw OR Quinolone*:ti,ab,kw OR Ciprofloxacin*:ti,ab,kw OR Levofloxacin*:ti,ab,kw OR Moxifloxacin*:ti,ab,kw OR Norfloxacin*:ti,ab,kw OR Ofloxacin*:ti,ab,kw OR Co-Trimoxazol*:ti,ab,kw OR Nifurtoinol*:ti,ab,kw OR Phosphomycin*:ti,ab,kw)

3. Mensenstudie:
   NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim)
4. Taal:
   (Dutch:la OR French:la OR English:la)
5. Soort studie:
6. ([controlled clinical trial]/lim OR (random* OR factorial* OR crossover* OR (cross NEXT/1 over*) OR placebo* OR (doubl* AND blind*) OR (singl* AND blind*) OR assign* OR allocat* OR volunteer* OR 'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp)OR (('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR (metaanaly* OR 'meta analy*' OR metanaly*):ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR (prisma OR prospero):ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR ((literature NEAR/3 review*):ti,ab AND (search* OR database* OR 'data base*'):ti,ab) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR (medline OR pubmed OR embase OR Cochrane):ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR (metasynthes* OR 'meta synthes*'):ti,ab) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)))
7. Pubmed niet dubbel:
   NOT [medline]/lim
8. Jaar
   [2021-2024]/py

Er worden op 30/03/2025 140 resultaten gevonden. Na screening o.b.v. titel en abstract worden 9 publicaties weerhouden.

2.2.3. Screenen publicaties

Na de ruwe selectie op basis van titel en abstract worden de inclusie- en exclusiecriteria toegepast op de volledige tekst. Zo worden er 10 publicaties weerhouden binnen het onderwerp ‘acute keelpijn’ en 6 publicaties weerhouden binnen het onderwerp ‘acute otitis media’. Om de kwaliteit van de gevonden artikels na te gaan, worden de artikels gescreend via de SIGN tool (bijlagen 7-18).

2.2.3.1. Acute keelpijn

Na screening o.b.v. titel, abstract en in- en exclusiecriteria worden 10 publicaties weerhouden. Deze kunnen verder beoordeeld worden met behulp van de SIGN tool. Deze tool beoordeelt de methodologische kwaliteit van het artikel. De 10 publicaties bestonden uit 1 RCT, 1 prospectieve cohorte studie en 8 systematische reviews. Er werden 4 artikels geëxcludeerd, 3 publicaties omdat de full text niet beschikbaar was en 1 publicatie omdat deze slecht scoorde op de SIGN checklist (bijlagen 7-12).

De weerhouden artikels o.b.v de SIGN tool zijn:

- Efficacy and safety of rapid tests to guide antibiotic prescriptions for sore throat. F. Cohen et al. 2020, The Cochrane database of systematic reviews (7)
- Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. Spinks, A., P.P. Glasziou, and C.B. Del Mar, The Cochrane database of systematic reviews, 2021. (8)
- The burden of Arcanobacterium haemolyticum pharyngitis: A systematic review and management algorithm. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 2021. Sayad, E., et al. (9)
- Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. The Cochrane database of systematic reviews, 2021. van Driel, M.L., et al. (10)
- Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. Skoog Ståhlgren, G., et al., BMJ (Clinical research ed.), 2019. (11)
- Clinical course of pharyngotonsillitis with group A streptococcus treated with different penicillin V strategies, divided in groups of Centor Score 3 and 4: a prospective study in primary care. Tell, D., et al., BMC infectious diseases, 2022. (12)

2.2.3.2. Acute otitis media

Er worden 6 publicaties weerhouden o.b.v. titel, abstract, in- en exclusiecriteria. Deze artikels worden onderworpen aan de SIGN checklists.

Binnen de 6 publicaties bevonden zich 2 systematische reviews, 3 reviews en één experimentele studie.

De systematische reviews voldoen aan de SIGN checklists en worden weerhouden. Voor de 4

andere publicaties voldoen niet volledig aan de SIGN checklist, maar worden wegens hun groot potentieel opgenomen in deze masterproef.
De weerhouden artikels o.b.v. de SIGN tool zijn:

- Comparative efficacy and optimal duration of first-line antibiotic regims for acute otitis media in children and adolescents: a systematic review and network meta-analysis of 89 randomized clinical trials. World Journal of Pediatrics (2024) (18)
- Antibiotics for acute otitis media in children (review). Cochrane Database of Systematic Reviews (2023) (24)
- Less is More: The evidence for shorter durations of antimicrobial therapy for acute otitis media. Pediatric infectious disease (2024) (17)
- Novel antimicrobial treatment strategy based on drug delivery systems for acute otitis media. Frontiers in Pharmacology (2021) (22)
- From evidence to clinical guidelines in antibiotic treatment in acute otitis media in children. Antibiotics (2021) (20)
- Pathophysiology-informed design of negatively charged liposomes for enhanced antibiotic delivery across the intact tympanic membrane in acute otitis media treatment. ACS nano (2025) (23)

3. Resultaten

3.1. Acute keelpijn

3.1.1. Indicaties voor antibiotica

In de huidige richtlijn van de BAPCOC wordt antibiotica in de regel niet aanbevolen bij acute keelpijn. Een (tonsillo)pharyngitis wordt zowel door virussen als bacteriën veroorzaakt. Doorgaans geneest deze aandoening spontaan binnen de 7 tot 10 dagen, ook in het geval er een bacteriële verwekker aanwezig is. Bij deze patiënten volstaan het geven van uitleg en adequate pijnstilling.
De BAPCOC onderscheidt twee groepen die wel baat kunnen hebben bij antibiotica. Dit zijn enerzijds de ‘ernstig zieke patiënten’ en anderzijds de ‘risicopatiënt’.
De ernstig zieke patiënt wordt door de BAPCOC niet nader gedefinieerd wat de huisarts de vrijheid geeft om dit zelf in te vullen.
De risicopatiënt wordt beschreven als immunogecompromiteerde patiënten, oncologische patiënten, patiënten met een voorgeschiedenis van acuut gewrichtsreuma, patiënten met recente prothese chirurgie en patiënten met hartkleplijden en risico op endocarditis (1).

In de NICE guideline van acute keelpijn wordt antibiotica ook niet standaard aanbevolen. In de regel wordt acute keelpijn beschreven als zelf limiterend. Symptomen kunnen 1 week duren en

gaan vanzelf over, ongeacht of de verwekker een virus of een bacterie is. In deze richtlijn echter wordt de keuze om antibiotica te geven bepaald op basis van de FeverPAIN of Centor criteria in tegenstelling tot in de BAPCOC richtlijn. Patiënten met een FeverPAIN score 4 of 5, of een Centor score van 3 of 4, hebben nood aan een (al dan niet uitgesteld) voorschrift antibiotica. Mensen die systemisch heel ziek zijn moeten ook antibiotica krijgen. Zoals in de BAPCOP wordt de interpretatie hiervoor overgelaten aan de huisarts (5).

In de NICE guideline over 'rapid tests' bij acute keelpijn wordt gekeken of deze test de indicatie om antibiotica te gebruiken kan optimaliseren. De richtlijn raadt het gebruik van een sneltest voor streptococcus A niet aan omdat het effect op het antibiotica gebruik en patiënt uitkomsten gelimiteerd zijn. Ook is de test niet kosten-effectief (6).

Richtlijn	Indicaties voor antibiotica gebruik
BAPCOC	- Ernstig zieke patiënten - Risicopatiënt (immunogecompromiteerde patiënten, oncologische patiënten, patiënten met een voorgeschiedenis van acuut gewrichtsreuma, patiënten met recente prothese chirurgie, patiënten met hartkleplijden en risico op endocarditis)
NICE	- Systemisch heel zieke patiënten - Patiënten met FeverPain score 4 of 5, Centor 3 of 4 - Gebruik van een sneltest voor groep A streptococcen wordt niet aangeraden

Tabel 13: Plaatsbepaling voor antibiotica bij acute keelpijn

Naast richtlijnen wordt ook de literatuur doorzocht. Van de 6 weerhouden publicaties na literatuurstudie, gaan 3 publicaties over de indicatie voor antibiotica bij acute keelpijn. Enerzijds wordt de meerwaarde van de 'rapid test van groep A Streptococcus' (GAS) onderzocht in een systematische review van de Cochrane Library. Rapid testing zou de antibiotica voorschriften voor acute keelpijn kunnen reduceren met 25% maar er is nood aan meer onderzoek om de doeltreffendheid en veiligheid van deze testen beter te leren kennen. Momenteel worden ze nog niet gebruikt in de dagelijkse praktijk (7).

Anderzijds wordt in een tweede systematisch review van de Cochrane Library gesteld dat de keuze tot antibiotica bij acute keelpijn moet gebeuren op individuele basis. Er moet door de arts gekeken worden of de patiënt ziek genoeg is en/of de onderliggende oorzaak bacterieel zou kunnen zijn. Hierin wordt gerekend op het oordeel van de arts. De potentieel schadelijke effecten van antibiotica moeten steeds in acht genomen worden ten opzichte van de mogelijk

‘milde’ winsten (8).

In een derde publicatie uit Texas wordt het voorkomen van de ‘Arcanobacterium haemolyticum pharyngitis’ onderzocht. Deze bacterie zou vaak een tonsillopharyngitis veroorzaken bij kinderen en jongvolwassenen. Een keelontsteking veroorzaakt door deze bacterie zou kunnen resulteren in complicaties. Om die reden wordt in dit artikel aanbevolen om een goed diagnostische en management algoritme op te stellen om artsen te begeleiden in het voorschrijven van antibiotica. Hier zou ook het testen van de bacterie aangeraden worden (9).

3.1.2. Basisbehandeling

Indien antibiotica noodzakelijk blijkt, wordt in de BAPCOC feneticilline als eerste keuze gekozen voor de behandeling van acute keelpijn. Dit is een smalspectrumpenicilline. Alternatieven zijn cefadroxil of cefalexine oraal. Daarnaast wordt amoxicilline ook aanbevolen als derde keuze. Bij IgE-gemedieerde penicilline-allergie wordt gekozen voor azithromycine oraal (1).

In de NICE guideline wordt phenoxymethylpenicilline vooropgeschoven als eerste keuze antibioticum bij acute keelpijn. Bij penicilline allergie (indien niet zwanger) wordt gekozen voor clarithromycine. Bij penicilline allergie (indien zwanger) gaat de voorkeur naar erythromycine. Deze penicilline allergie kan gaan om een intolerantie of om een IgE-gemedieerde penicilline allergie (5).

Richtlijn	Keuze antibiotica
BAPCOC	- 1ste keuze: Feneticilline oraal - Volwassene en kind > 10j: 500mg 3x per dag gedurende 7 dagen - Kind 2-10j: 250mg 3x per dag gedurende 7 dagen - Kind < 2j: 125mg 3x per dag gedurende 7 dagen - 2de keuze: Cefadroxil oraal of cefalexine oraal - Volwassene: 1g 2x per dag gedurende 7 dagen - Kind: 15mg/kg 2x per dag gedurende 7 dagen - 3de keuze: Amoxicilline oraal - Volwassene: 1g 3x per dag gedurende 5 dagen - Kind 25mg-33,3mg/kg 3x per dag gedurende 5 dagen - Alternatief bij IgE-gemedieerde penicilline-allergie: Azythromycine oraal - Volwassene: 500mg 1x per dag gedurende 3 dagen - Kind: 10mg/kg 1x per dag gedurende 3 dagen
NICE	- 1ste keuze: Phenoxymethylpenicilline oraal - Volwassene en kind > 12j: 500mg 4x per dag of 1g 2x per dag

	gedurende 5 tot 10 dagen* - Kind: - 1m tot 11m: 62,5mg 4x per dag of 125mg 2x per dag gedurende 5 tot 10 dagen* - 1j tot 5j: 125mg 4x per dag of 250mg 2x per dag gedurende 5 tot 10 dagen* - 6j tot 11j: 250mg 4x per dag of 500mg 2x per dag gedurende 5 tot 10 dagen* - Penicilline allergie of intolerantie (niet zwanger): Clarythromycine oraal - Volwassene en kind > 12j: 250mg tot 500mg 2x per dag gedurende 5 dagen - Kind - 1m tot 11m: - <8kg: 7,5mg/kg 2x per dag gedurende 5 dagen - 8-11kg: 62,5mg 2 x per dag gedurende 5 dagen - 12-19kg: 125mg 2x per dag gedurende 5 dagen - 20-29kg: 187,5kg 2x per dag gedurende 5 dagen - 30-40kg: 250mh 2x per dag gedurende 5 dagen - Penicilline allergie of intolerantie (zwanger): Erythromycine - Volwassene en en kind > 8j: 250-500mg 4x per dag of 500mg-1g 2x per dag gedurende 5 dagen *(5 dagen zou genoeg zijn voor symptomatische genezing, 10 dagen verhoogt de kans op microbiologische genezing)
NICE	/

Tabel 14: Basisbehandeling met antibiotica bij acute keelpijn

In de literatuur worden 3 artikels geselecteerd die gaan over de antibiotica behandeling bij keelpijn. In een systematische review van de Cochrane Library worden verschillende antibiotica vergeleken en wordt gekeken naar hun effect bij GAS keelontstekingen. Er wordt geconcludeerd dat penicilline nog steeds de voorkeurs antibioticum is bij GABHS faryngitis. Er zou wel nood zijn aan onderzoek in lage socio-economische landen waar het risico op complicaties nog veel hoger ligt. (10).

De twee overige artikels zijn enerzijds een RCT van 2019 en anderzijds een prospectieve cohorte studie van 2022, beiden uit Zweden. Er wordt onderzocht welke effecten een kortere antibiotica kuur van 5 dagen kan hebben ten opzichte van de huidige behandeling van tonsillpharyngitis. In Zweden is de huidige behandeling Penicilline V 3x per dag, gedurende 10 dagen. Er wordt vergeleken met een kuur van Penicilline V 4x per dag gedurende 5 dagen. In het artikel uit 2019 wordt geconcludeerd dat beide behandelings mogelijkheden even effectief zijn en dat de kortere behandeling een mogelijk alternatief kan zijn. In het artikel uit 2022 wordt dit opnieuw bekeken en zou de kortere behandeling klinisch voordelig zijn t.o.v. de lange behandeling (11-12).

3.1.3. Verwijzing 2de lijn:

In de BAPCOC wordt beschreven dat keelpijn in combinatie met ernstige stridor en/of respiratoire insufficiëntie en/of ernstige slikklachten een absolute indicatie zijn om te verwijzen naar de tweede lijn (1)

In de NICE guideline wordt aanbevolen om te verwijzen indien de patiënt lijdt aan een ernstige systemische infectie of indien hij/zij een complicatie heeft ontwikkeld zoals een peri-tonsillair abces, een parapharyngeaal of retropharyngeaal abces of Lemierre syndroom. (5)

Richtlijn	Verwijzing 2de lijn
BAPCOC	- Ernstige stridor - Respiratoire insufficiëntie - Ernstige slikklachten
NICE	- Ernstige systemische infectie - Complicatie (peritonsillair/parapharyngeaal/retropharyngeel abces of lemierre syndroom)

Tabel 15: Verwijzing naar tweedelijn bij acute keelpijn

In de literatuur wordt aanbevolen om te verwijzen naar de tweede lijn indien er complicaties optreden. Een voorbeeld is een peri-tonsillair abces (7-12).

3.2. Acute otitis media

3.2.1. Indicaties voor antibiotica

De huidige richtlijnen van de BAPCOC stellen dat antibiotica in regel niet geïndiceerd zijn bij een acute middenoorontsteking. Een acute middenoorontsteking wordt zowel door virussen als bacteriën veroorzaakt. De infectie duurt ongeveer een week en is meestal beter na 3 dagen zonder antibiotica. Antibiotica draagt niet bij aan het verminderen van ernstige complicaties (1).

Zeldzame, maar ernstige complicaties zijn mastoïditis, meningitis, intracraniële abcesvorming, sinus thrombose en N. Facialis parese. Meer frequente complicaties zijn tijdelijk gehoorsverlies, trommelvliesperforatie en recurrente infecties (4). Orale antibiotica zijn geïndiceerd bij patiënten waar er een hoger risico is op complicaties. Hierbij wordt er gedacht aan kinderen jonger dan 6 maanden, patiënten met anatomische afwijkingen in het NKO-gebied zoals palatoshisis of het syndroom van Down of patiënten met een gecompromitteerd immuunsysteem. Antibiotica zijn ook geïndiceerd wanneer er ernstige algemene ziekteverschijnselen zijn of wanneer na 3 dagen conservatief te behandelen er geen verbetering is opgetreden van koorts en/of pijn. Orale antibiotica kan de duur van de pijn en de koorts verkorten bij bilaterale oorontsteking bij kinderen jonger dan 2 jaar of bij loopoor door een spontane trommelvliesperforatie (1) .

In de WOREL-richtlijn van 2021 wordt hier licht van afgeweken (13). Hier geven ze eveneens aan dat het opstarten van antibiotica geen klinisch relevant effect heeft op het voorkomen van complicaties en de duur en ernst van de klachten. De auteurs stellen hier geen systematische opstart van antibiotica voor bij patiënten met AOM met mineure risicofactoren met een klinisch gunstig beeld. Onder mineure risicofactoren worden kinderen van 3-6 maanden, patiënten met anatomische afwijkingen in het NKO-gebied, patiënten met het syndroom van Down en patiënten met in een minder recente voorgeschiedenis een ooroperatie (uitgezonderd trommelvliesbuisjes). De auteurs komen tot een consensus om uitgestelde antibioticavoorschriften af te raden. Hoewel uit de richtlijnen van de Société Scientifique de Médicine Générale (SSMG) en de Clinical Knowledge Summaries (CKS) een aanbeveling komt om uitgestelde antibioticavoorschriften mee te geven met een correcte uitleg (te starten bij verergering binnen de 24 uur of te starten bij blijvende pijnklachten en/of koorts na 3 dagen), baseren de auteurs van de WOREL-richtlijn zich op een RCT gepubliceerd in 2008 waar aangegeven wordt dat uitgestelde antibioticavoorschriften leiden tot een verhoogd antibioticagebruik in de eerste drie dagen (14-16).

In de NICE-guideline worden de patiënten met een verhoogd risico op complicaties meer gespecificeerd (4). Onmiddellijk antibioticagebruik wordt aanbevolen bij patiënten die een verhoogd risico lopen door een reeds vooraf bestaande comorbiditeit zoals ernstige hart-, long-nier- lever of neuromusculaire ziekte, immuunsupressie, cystische fibrose en jonge kinderen die prematuur geboren werden. Onmiddellijk antibioticagebruik wordt hier eveneens aanbevolen bij ernstige ziektekenmerken.

Richtlijn	Indicaties voor antibiotica gebruik	Graad van aanbeveling
BAPCOC	- OAM bij patiënten met hoger risico op complicaties of	Grade 1C

	met een gecompromitteerd immuunsysteem	
	- Ernstige algemene ziekteverschijnselen	Grade 1C
	- Geen verbetering van koorts en/of pijn na 3 dagen conservatieve therapie met paracetamol	Grade 1C
	- Overwegen bij bilaterale acute otitis media bij kinderen jonger dan 2 jaar of bij een loopoor door spontane trommelvliesperforatie: verkorting van duur van pijn en/of koorts	Grade 2A
WOREL	- Kinderen met AOM met forse symptomen	GPP
	- Waakzaam om AB voor te schrijven bij mineure risicofactoren (kind tussen 3-6 maanden, anatomische afwijkingen in het NKO-gebied, syndroom van Down, minder recente ooroperatie (uitgezonderd trommelvliesbuisjes)	GPP
	- Onmiddellijke start AB bij majeure risicofactoren (cochleair implantaat, ooroperaties in recente voorgeschiedenis (uitgezonderd trommelvliesbuisjes), immuundeficientie	GPP
	- Overweeg AB bij kinderen van 6m-2j met bilaterale otitis media of kinderen die bij eerste presentatie een loopoor hebben als gevolg van een spontane trommelvliesperforatie	Grade 2B
	- AB te starten indien na 3 dagen pijnstilling in voldoende hoge dosering en frequentie nog geen verbetering is opgetreden van koorts en/of pijn	GPP
	- Exploratie van richtlijnen naar volwassenen	
NICE	- Overwegen bij kinderen <2 j met bilaterale AOM	NNT=4 (lage evidentie)
	- Overwegen bij otorree (afscheiding na perforatie van het TV)	NNT=3 (gem evidentie)
	- Onmiddellijke AB bij kinderen die algemeen zeer onwel zijn, met hevige symptomen of die een verhoogd risico hebben op complicaties door een reeds bestaande comorbiditeit (hiertoe behoren kinderen met ernstige hart-, long-, nier-, lever of neuromusculaire ziekte, immuunsuppressie, cystische fibrose en jonge kinderen die prematuur geboren zijn)	Geen vermelding

Tabel 16: Plaatsbepaling voor antibiotica bij acute otitis media

In verder literatuuronderzoek wordt een afwachtend beleid om antibiotica voor te schrijven ondersteund. Door de evoluerende epidemiologie van acute otitis media, mede veroorzaakt door de komst van het geconjugeerd pneumokokken vaccin, het hoge percentage aan spontane genezing en het lage percentage aan complicaties zijn initiële observatie met pijnbestrijding gerechtvaardigd. In de Verenigde Staten wordt bij 61% van de kinderen ouder dan 6 maanden met niet ernstige acute otitis media binnen de 24u reeds vermindering van klachten geobserveerd zonder dat antibiotica werd toegediend, dit loopt op tot 80% binnen de 48u tot 72u. Bij een afwachtend beleid in vergelijking met het onmiddellijk voorschrijven van antibiotica wordt geen significant verschil waargenomen in het aantal patiënten met otorroe, in het aantal ongeplande medische bezoeken of in het aantal ernstige complicaties zoals mastoïditis. Bijwerkingen bij antibioticagebruik komen vaak voor. Veelvuldig gebruik van antibiotica leidt tot een verhoogd risico op antibioticaresistente infecties, inflammatoire aandoeningen zoals juveniele idiopathische artritis en bijwerkingen zoals bijvoorbeeld diarree, huiduitslag en anafylaxie. Uit de studie blijkt dat ouders niet meer tevreden zijn indien ze al dan niet een antibioticavoorschrift verkregen. Het is vooral een goede uitleg van de ziekte die bijdraagt tot tevredenheid (17).

3.2.2. Basisbehandeling

In de Belgische richtlijnen wordt amoxicilline als eerste keuze antibiotica naar voorgeschoven. Indien er na 2 tot 3 dagen geen verbetering van symptomen optreedt wordt de helft van de dagdosis vervangen door amoxicilline-clavulaanzuur. Bij een niet-IgE-gemedieerde penicillineallergie wordt er gekozen voor cefuroxim axetil (2^{e} generatie cefalosporine). Bij een IgE-gemedieerde penicillineallergie wordt bij kinderen azithromycine aanbevolen en bij volwassenen moxifloxacine (1).

In de NICE-guideline wordt aangegeven dat er geen groot verschil is in effectiviteit tussen de verschillende klasses antibiotica namelijk de penicillines, cephalosporines en macroliden. Er werd beslist om de keuze van het antibioticum te baseren op het minimaliseren van het resistentierisico. Amoxicilline is het eerste keuze antibioticum. Hoewel phenoxymethylpenicilline een smaller spectrum heeft, wordt er voor amoxicilline gekozen wegens het gebruiksgemak. Hoe korter het antibioticum gegeven wordt hoe minder kans op bijwerkingen en resistentie. Bij phenoxymethylpenicilline zijn 4 dagelijkse gifts nodig wat de therapietrouw zeker bij kinderen verlaagt. Amoxicilline wordt voor 5 dagen voorgeschreven bij de meeste acute ooronstekingen en 7 dagen bij ernstige infecties of recurrente infecties. Bij een penicillineallergie wordt clarithromycine verkozen. Azithromycine is even werkzaam, maar wordt voorbehouden voor meer ernstige infecties (4).

Richtlijn	Keuze antibiotica
BAPCOC	- 1e keus: amoxicilline 75-100mg/kg in 3 gifts gedurende 5 dagen (indien na 2-3 dagen geen verbetering vervangen door amoxicilline-clavulaanzuur) - Niet-IgE-gemedieerde penicillineallergie: cefuroxim axetil 30-50mg/kg in 3 gifts gedurende 5 dagen - IgE-gemedieerde penicillineallergie: azitromycine 10mg/kg in 1 gift gedurende 3 dagen bij kinderen en moxifloxacine 400mg gedurende 5 dagen bij volwassenen
WOREL	- /
NICE	- 1e keuze: amoxicilline 125 tot 500mg 3x/d gedurende 5-7 dagen (indien na 2-3 dagen geen verbetering vervangen door co-amoxiclav) - Penicillineallergie of amoxicilline intolerantie: clarithromycine 7,5mg/kg 2x/d (erythromycine 1000 tot 2000mg/d in 2 tot 4 doses tijdens de zwangerschap (in vroege ZS licht verhoogd risico op miskraam en geboorteafwijkingen)). Azithromycine is ook werkzaam, maar wordt behouden voor meer ernstige infecties

Tabel 17: Basisbehandeling met antibiotica bij acute otitis media

De effectieve minimale antibioticaduur voor de behandeling van acute otitis media blijft onduidelijk. Kim et al. onderzochten dit verder in 2024 via een systematische review en meta-analyse van 89 RCT's. Voor amoxicilline werd er geen significant verschil bevonden in klinisch antwoord bij een antibioticaduur van 7 en 10 dagen (RR 0,919 (95%BI 0,820–1,031)). Voor amoxicilline-clavulaanzuur werd eveneens geen significant verschil opgemerkt tussen een therapie van 7 en 10 dagen. Wanneer een antibioticaduur van 5 met 10 dagen werd vergeleken er wel een beperkt significant verschil werd gezien (RR 0,860 (95%BI 0,800-0,925)). Een zelfde resultaat werd waargenomen bij de derde generatie cefalosporines. Een 5daagse behandeling toonde een significant lager effect dan een 10daagse behandeling (RR 0,932 (95%BI 0,879-0,988). Voor macroliden werd er geen significant verschil vastgesteld tussen een behandeling van 3 of 10 dagen (RR 1,052 (95%BI 0,988-1,120) (18).

In de review van Spoiala et al. wordt er gekeken naar nieuwe types antibiotica. Het gaat om tebipenem pivoxil (een oraal carbapenem), tosufloxacine (een chinolone) en cefditoren pivoxil (een derde generatie cefalosporine). Deze drie antibioticums zijn momenteel niet verkrijgbaar op de Belgische markt. In de studie van Sugita et al. bemerkt men dat tebipenem pivoxil hoge concentraties bereikt in het middenoor en werkzaam is tegen S. pneumonia en H. influenza. Tebipenem pivoxil wordt beschreven als een veelbelovend alternatief bij therapieresistente

AOM, maar het antibiotica is nog niet breed beschikbaar (19). Tosufloxacine is een nieuw chinolone die ingezet kan worden bij hardnekkige AOM, het heeft een sterke activiteit tegen H. influenza. Cefditoren pivoxil is een breedspectrum antibioticum die effectief is tegen S. pneumonia en H. influenza (incl. β-lactamase producerende stammen). Het is een orale pro-drug die in het lichaam geactiveerd wordt (20).
Door de toenemende antibioticaresistentie en de stagnering van het ontdekken van nieuwe antibiotica wordt er ook onderzoek gedaan naar alternatieve procedures. Kono et al. onderzochten enkele veelbelovende nieuwe technieken gebaseerd op 'drug delivery systems (DDS)'. Drie verschillende pistes werden bekeken. Een eerste mogelijke DDS-technologie is 'sustained-release DDS'. Deze systemen zorgen ervoor dat antibiotica langdurig boven de MIC blijft. Een voorbeeld hiervan is Augmentin XR. Ook 'trans-tympanische DDS' werden beken. Het trommelvlies is een impermeabele barrière voor antibiotica. Het heeft een dikte van ongeveer 100µm. Yang et al. schoven hydrogels met chemische permeatieverhogers naar voor als een potentiële kandidaat om het trommelvlies te kunnen passeren (21). Deze veelbelovende strategie zou ervoor zorgen dat er minder systemische effecten zijn van antibiotica en er ook minder kans is op resistentie. Een derde strategie is een bacteriofagen-gebaseerde therapie (22).
Tang et al. bestudeerden een andere strategie om antibiotica doorheen het trommelvlies te verkrijgen. Liposomen die antibiotica inkapselen is een veelbelovende techniek. Negatief geladen liposomen zijn effectiever om het trommelvlies te passeren bij AOM. Uit het dierenmodel waarbij ciprofloxacine via een negatief geladen liposoom in het buitenoor werd toegediend zag men 100% eradicatie van AOM binnen de 24u (23).

3.2.3. Verwijzing 2e lijn

Een kind dient naar spoedgevallen verwezen te verworden indien het jonger is dan 3 maanden bij het optreden van een acute otitis media of wanneer er ernstige ziektetekens optreden. Hieronder wordt slaperigheid, verminderde vochtinname en een snelle achteruitgang van de algemene toestand gerekend (13).

Volwassenen dienen naar spoedgevallen verwezen te worden bij tekenen van een ernstige systemische infectie. Dit zijn bewustzijnsstoornissen, prostratie, prikkelbaarheid, aanhoudende koorts, ernstige oorpijn, misselijkheid, braken en stoornissen van het centrale zenuwstelsel (nekstijfheid, focale epilepsieaanvallen, ataxie, gezichtsstoornissen). Ze dienen ook naar spoedgevallen verwezen te worden bij acute complicaties zoals mastoïditis, parese van de N. Facialis, septische artritis van het temperomandibulaire gewricht en petrositis (gradeningosyndroom), meningitis, encefalitis, epiduraal abces of hersenabces, cerebrale sinustrombose en empyeem (13)

Richtlijn	Verwijzing 2e lijn	Graad van aanbeveling
BAPCOC	- /	
WOREL	Dringende verwijzing bij een kind naar spoedgevallen: - <3 maanden - Met alarmsymptomen: ernstige systemische infectie, complicaties zoals meningitis en mastoïditis - AOM met ernstige symptomen en een IgE-gemedieerde allergie Dringende verwijzing bij een volwassene naar spoedgevallen: - Met alarmsymptomen: ernstige systemische infectie, complicaties zoals meningitis en mastoïditis Niet-dringende verwijzing naar NKO: - Geen verbetering ondanks antibioticatherapie - Aanhoudend loopoor na antibioticatherapie - Aanhoudende trommelvliesperforatie 6 weken na een acuut loopoor	 GPP GPP GPP GPP GPP GPP GPP
NICE	- Ernstige systemische infectie - Acute complicaties zoals mastoïditis, meningitis, intracraniële abcesvorming, sinus thrombose of N. Facialis parese	

Tabel 18: Verwijzing naar tweedelijn bij acute otitis media

3.2.4. Behandeling van AOM met diabolo

In de BAPCOC wordt beschreven dat een loopoor bij trommelvliesbuisjes meestal vanzelf stopt zonder behandeling. De duur van het loopoor kan bij lokale antibiotica verkorten ten opzichte van een afwachtend beleid of orale antibiotica. Hiervoor wordt ciprofloxacine oordruppels opgestart tot het oor 's morgens bij het ontwaken droog en schoon is. Er bestaat echter een verhoogd risico op trommelvliesperforatie. Oordruppels met een aminoglycoside mogen niet gebruikt worden bij trommelvliesbuisjes omwille van het ototoxisch effect (1).

In de WOREL-richtlijn wordt dit verder uitgediept. De etterige oorloop bedraagt gemiddeld 12 dagen zonder lokale of orale antibioticatherapie. Indien er lokale of orale antibiotica wordt opgestart wordt de oorloop verkort naar gemiddeld 7 dagen. Bij niet-gecompliceerde oorloop bij kinderen met trommelvliesbuisjes blijken lokale antibioticadruppels effectiever dan orale antibioticatherapie. In samenspraak met de ouders kunnen 3 tot 4 ciprofloxacine oordruppels

worden opgestart 2 tot 4 maal per dag tot 24u nadat het oor ’s morgens droog en schoon is bij het ontwaken (13).

Richtlijn	Verwijzing 2e lijn	Graad van aanbeveling
BAPCOC	- Lokale antibiotica kunnen de duur van het loopoor verkorten: ciprofloxacine 3-4 druppels, 2 tot 4 maal per dag 24u tot het oor droog en schoon is bij het ontwaken	Grade 2B
WOREL	- Ciprofloxacineoordruppels zijn te overwegen bij kinderen met loopoor met trommelvliesbuisjes zonder systemische symptomen of risicofactoren	Grade 2C
NICE	- /	

Tabel 19: Basisbehandeling van acute otitis media bij patiënten met trommelvliesbuisjes

4. Discussie

4.1. Acute keelpijn

4.1.1. Indicaties voor antibiotica

Binnen het onderdeel ‘indicaties voor antibiotica’ bij acute keelpijn kan besloten worden dat de indicaties beschreven in de huidige BAPCOC gids voldoen aan de meest recente richtlijnen/literatuur. In de regel is antibiotica niet geïndiceerd, enkel in geval van ernstige ziekte of immuungecompromiteerde patiënt kan antibiotica worden opgestart (1).

De tools FeverPain en Centor worden gebruikt als klinisch puntensysteem om de kans op een bacteriële keelontsteking in te schatten. In de NICE richtlijn wordt aanbevolen om hiermee te werken i.t.t. in de BAPCOC waar het oordeel wordt overgelaten aan de ervaring en oordeelkunde van de arts. Werken met deze tools krijgt echter een lage graad van evidentie en worden daarom niet opgenomen in de BAPCOC. In de NICE guideline wordt vermeld dat deze tools niet gevalideerd zijn in de UK populatie. De FeverPAIN criteria zijn niet onderzocht bij kinderen onder de 3 jaar en de Centor criteria zijn enkel van toepassing bij volwassenen. Toch wordt geoordeeld dat deze score systemen de arts kunnen helpen in de klinische praktijk om hen een richting te geven (5).
Bij de FeverPain score wordt rekening gehouden met 5 parameters: koorts in de afgelopen 24u, afwezigheid van hoest of rhinitis, ontstaan van symptomen 3dagen of minder geleden, wit beslag op de tonsillen en ernstige inflammatie van de tonsillen. Indien aanwezig, kan telkens 1 punt gewonnen worden.
Bij de Centor score wordt ook gewerkt met een puntensysteem. De punten worden verdeeld

volgens de leeftijd, het exsudaat of zwelling van de tonsillen, pijn of zwelling van lymfeklieren, temperatuur boven de 38°C en afwezigheid van hoest (5).

Oorspronkelijke aanbeveling BAPCOC	Voorgestelde wijzigingen	Graad van aanbeveling
In de regel niet geïndiceerd. Te starten bij: - Ernstig zieke patiënten - Risicopatiënt (immunogecompromiteer de patiënten, oncologische patiënten, patiënten met een voorgeschiedenis van acuut gewrichtsreuma, patiënten met recente prothese chirurgie, patiënten met hartkleplijden en risico op endocarditis)	In de regel niet geïndiceerd. Te starten bij: - Systemisch heel zieke patiënten - Patiënten met FeverPain score 4 of 5, Centor 3 of 4 - Gebruik van een sneltest voor groep A streptococcen wordt niet aangeraden (NICE) - Gebruik van een sneltest voor groep A streptococcen kan AB voorschriften reduceren met 25% (COCHRANE) - Klinische indruk dat de oorzaak bacterieel kan zijn (COCHRANE)	2C 1A 2B 1A-2C

In de literatuur is er een recente trend/vraagstelling of testen van de verwekker van de keelontsteking ons zou kunnen helpen in het ‘gerichter’ voorschrijven van antibiotica. De meest voorkomende bacteriële verwekker is de groep A streptococ. Het wordt in de NICE richtlijn niet aanbevolen. (6) In de cochrane review wordt dit ook onderzocht. Hier wordt er gesteld dat er meer onderzoek nodig is. De huidige aanbeveling is heel zwak. (GRADE 2C) (7).

4.1.2. Basisbehandeling:

Oorspronkelijke aanbeveling BAPCOC	Voorgestelde wijzigingen	GRADE
- 1ste keuze: Feneticilline oraal - Volwassene en kind > 10j: 500mg 3x per dag	- 1ste keuze: Phenoxymethylpenicilline oraal - Volwassene en kind >	2A

gedurende 7 dagen - Kind 2-10j: 250mg 3x per dag gedurende 7 dagen - Kind < 2j: 125mg 3x per dag gedurende 7 dagen - 2de keuze: Cefadroxil oraal of cefalexine oraal - Volwassene: 1g 2x per dag gedurende 7 dagen - Kind: 15mg/kg 2x per dag gedurende 7 dagen - 3de keuze: Amoxicilline oraal - Volwassene: 1g 3x per dag gedurende 5 dagen - Kind 25mg-33,3mg/kg 3x per dag gedurende 5 dagen - Alternatief bij IgE-gemedieerde penicilline-allergie: Azythromycine oraal - Volwassene: 500mg 1x per dag gedurende 3 dagen - Kind: 10mg/kg 1x per dag gedurende 3 dagen	12j: 500mg 4x per dag of 1g 2x per dag gedurende 5 tot 10 dagen* - Kind: - 1m tot 11m: 62,5mg 4x per dag of 125mg 2x per dag gedurende 5 tot 10 dagen* - 1j tot 5j: 125mg 4x per dag of 250mg 2x per dag gedurende 5 tot 10 dagen* - 6j tot 11j: 250mg 4x per dag of 500mg 2x per dag gedurende 5 tot 10 dagen* - Penicilline allergie of intolerantie (niet zwanger): Clarythromycine oraal - Volwassene en kind > 12j: 250mg tot 500mg 2x per dag gedurende 5 dagen - Kind - 1m tot 11m: - <8kg: 7,5mg/kg 2x per dag gedurende 5 dagen - 8-11kg: 62,5mg 2 x per dag gedurende 5 dagen - 12-19kg: 125mg 2x per dag gedurende 5 dagen - 20-29kg: 187,5kg 2x per dag gedurende 5 dagen - 30-40kg: 250mh 2x	

	per dag gedurende 5 dagen - Penicilline allergie of intolerantie (zwanger): erythromycine - Volwassene en kind > 8j: 250-500mg 4x per dag of 500mg-1g 2x per dag gedurende 5 dagen *(5 dagen zou genoeg zijn voor symptomatische genezing, 10 dagen verhoogt de kans op microbiologische genezing)	2C

Feniticilline en phenoxymethylpenicilline zijn beiden small pectrum penicillines. In België is feniticilline momenteel het enige small spectrum penicilline op de markt (1). In de NICE guideline en in de literatuur wordt telkens phenoxymethylpenicilline of penicilline V aanbevolen. Phenoxymethylpenicilline zou het laagste risico hebben op resistentie vorming (5, 7-12).

Over de keuze van het smalspectrumpenicilline is zo goed als geen discussie. Wel wordt de posologie een aantal keer in vraag gesteld in de recente literatuur. In de BAPCOC wordt 3x per dag 500mg gegeven gedurende 7 dagen (1). In de NICE richtlijn wordt 4x per dag 500 mg gegeven of 2x per dag 1g, gedurende 5-10 dagen (5). In een recente Zweedse studie zou Penicilline V 800mg 4x per dag gedurende 5 dagen superieur zijn aan penicilline V 1g 3x per dag gedurende 10 dagen (12)

Er wordt beschreven dat 2x per dag beter is voor de compliantie van de patiënt. Anderzijds bestaat de kans dat, door het interval tussen 2 giften te vergroten, de concentratie op een bepaald moment onder de minimum concentratie zou zakken. Echter wordt gesteld dat antibiotica penetratie goed is in keelweefsel en dat zelf kleine concentraties de infectie kunnen behandelen. De behandeling van 10 dagen zou volgens de NICE guideline de kans verhogen op microbiologische genezing naast de symptomatische genezing. Dit is gebaseerd op lage kwaliteitsstudies (5). In de meest recente Zweedse studie wordt beschreven dat een intense behandeling (4x per dag, 5dagen) voordeliger zou zijn t.o.v. de standaard behandeling van 3x per dag gedurende 10 dagen (12). De keelpijn zou sneller weggaan wanneer de kortere maar intensere kuur wordt toegepast en verder zijn de resultaten gelijkaardig voor beide groepen.

Macroliden worden vooropgesteld als alternatief bij IgE gemedieerde penicilline allergie zowel in de BAPCOC als in de NICE guidelines (1, 5-6). In de BAPCOC azythromycine en in de NICE guideline clarythromycine. De keuze voor Clarythromycine wordt gemaakt op basis van ervaring en resistentie data. (1,5) Indien de patiënte zwanger is, wordt erythromycine aangeraden als meest veilig omdat men hiermee het meest ervaring heeft.

4.1.3. Verwijzing 2de lijn:

Oorspronkelijke aanbeveling BAPCOC	Voorgestelde wijzigingen	GRADE
- Ernstige stridor - Respiratoire insufficiëntie - Ernstige slikklachten	- Ernstige systemische infectie - Complicatie (peritonsillair/parapharyngeaal/retropharyngeel abces of lemierre syndroom)	1A

De aanbeveling om door te verwijzen naar de 2de lijn wordt verschillend beschreven in de BAPCOC versus de NICE guideline. In de BAPCOC worden klinische tekenen beschreven waarop de arts kan letten (1). In de NICE guideline worden reeds diagnoses beschreven (5). Vaak gaat een bv. peritonsillair abces samen met bv. ernstige slikklachten dus wordt op dezelfde patiënten gefocust. In de literatuur wordt ook *acuut reuma* beschreven. In België komt dit bijna niet meer voor, maar in ontwikkelingslanden wel. Er wordt in de literatuur gesteld dat er te weinig onderzoek is in landen met een lage socio-economische standaard en dus meer risico op ernstige complicaties (8-12).

4.2. Acute otitis media

4.2.1. Indicatie voor antibiotica

Oorspronkelijke aanbeveling BAPCOC	Voorgestelde wijzigingen	GRADE
In regel niet geïndiceerd. Te starten bij: - AOM bij patiënten met hoger risico op complicaties (kinderen <6maanden, anatomische afwijkingen in het NKO-gebied (bv. Palatoschisis of het syndroom van Down),	In regel niet geïndiceerd. Te starten bij: - AOM bij patiënten met majeure risicofactoren op complicaties (cochleair implantaat, ooroperaties in de recente voorgeschiedenis (uitgezonderd	Grade 1C

ooroperaties in de voorgeschiedenis (uitgezonderd trommelvliesbuisjes)/ gecompromitteerd immuunsysteem - Ernstige algemene ziekteverschijnselen - Geen verbetering na 3 dagen met paracetamol Te overwegen bij: - Bilaterale AOM bij kinderen <2 jaar - Loopoor door spontane trommelvliesperforatie	trommelvliesbuisjes) en gecompromitteerd immuunsysteem - Ernstige algemene ziekteverschijnselen - Geen verbetering van koorts en/of pijn na 3 dagen adequate pijnstilling Te overwegen bij: - AOM bij patiënten met mineure risicofactoren op complicaties en milde symptomen (kind tussen 3-6maanden, anatomische afwijkingen in het NKO-gebied (bv. Palatoschisis), het syndroom van Down, minder recente ooroperatie (uitgezonderd trommelvliesbuisjes)) - Bilaterale AOM bij kinderen <2j - Loopoor door spontane trommelvliesperforatie	Grade 1C GPP GPP Grade 2A Grade 2A

Alle richtlijnen ondersteunen het principe van watchful waiting met het opstarten van een conservatieve therapie met adequate pijnstilling. Dit leidt tot een aanzienlijk verminderd antibioticagebruik en hierdoor ook minder risico op resistentievorming. Antibiotica heeft geen klinisch relevant effect op het voorkomen van complicaties. Er wordt eveneens geen klinisch relevant verschil opgemerkt in duur en ernst van de symptomen (13). Binnen de 24u na ontstaan van de klachten wordt er geen significant verschil tussen antibiotica en placebo gezien op vlak van pijnreductie. Na 2-3 dagen wordt er wel een significant verschil waargenomen, maar het absolute verschil was zeer klein. Deze informatie is gebaseerd op een systematische review en meta-analyse van RCTs (24). Naast de beperkte plaats van antibiotica voor het bestrijden van symptomen en voorkomen van complicaties, worden er frequent bijwerkingen van antibiotica waargenomen (4,13).

In de huidige BAPCOC-richtlijn wordt antibiotica aanbevolen bij alle patiënten met een verhoogd risico op complicaties (1). In de WOREL-richtlijn wordt dit verder onderverdeeld in mineure en majeure risicofactoren (13).

Mineure risicofactoren voor complicaties	Majeure risicofactoren voor complicaties
- 3-6 maanden - Down-syndroom - Palatoschisis	- 0-3 maanden - Recente ooroperatie - Cochleair implantaat

- Niet recente ooroperatie	- immuundeficiëntie

Bij mineure risicofactoren wordt bij milde symptomen een waakzaamheid aanbevolen, maar nog geen onmiddellijk antibioticavoorschrift. Deze aanpassing kan verder het antibioticagebruik beperken.

In de BAPCOC-gids is antibiotica geïndiceerd als na 3 dagen behandelen met paracetamol in voldoende hoge dosering en frequentie er nog geen verbetering is opgetreden van koorts en/of pijn. In de WOREL-richtlijn wordt eveneens aangegeven dat paracetamol het eerste keuze analgeticum is. Indien er echter onvoldoende effect is kan naar het tweede keuze analgeticum ibuprofen overgegaan worden indien het kind ouder is dan 3 maanden (13).

4.2.2. Basisbehandeling

Oorspronkelijke aanbeveling BAPCOC	Voorgestelde wijzigingen	GRADE
- 1e keus: kind: amoxicilline 75-100 mg/kg per dag in 3 gifts gedurende 5 dagen volwassenen: 3x1g per dag gedurende 5 dagen - Geen verbetering na 2-3 dagen: Helft van de dagdosis vervangen door amoxicilline-clavulaanzuur - Alternatief niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie: Kind: cefuroxim axetil 30-50 mg/kg per dag in 3 gifts gedurende 5 dagen Volwassenen: 3x500mg gedurende 5 dagen - Alternatief IgE-gemedieerde penicilline-allergie: Kind: azitromycine 10mg/kg/dag	Geen	Geen vermelding

gedurende 3 dagen (door toegenomen resistentie bij ernstige symptomen verwijzing voor IV-therapie) Volwassenen: moxifloxacine 400mg/d gedurende 5 dagen		

De verschillende richtlijnen zijn het er over eens dat amoxicilline het eerste keuze antibiotica blijft. Shekelle et al. bevonden in een systematische review en meta-analyse van RCT's geen grote verschillen tussen de verschillende klasses antibiotica o.b.v. behandelingssucces (25). De keuze van antibioticum dient hierdoor gebaseerd te worden op een antibioticum met een laag risico op resistentie, een smal spectrum, een relatief eenvoudig gebruik en zo weinig mogelijk bijwerkingen.

Bij een penicilline-allergie wordt in de Belgische richtlijnen een onderscheid gemaakt tussen IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde penicilline allergie. In de NICE-guideline wordt hier geen onderscheid in gemaakt.

Over de duur van toediening is er weinig evidentie terug te vinden. In BAPCOC-richtlijn en de NICE-richtlijn zijn ze het er over eens dat een zo kort mogelijke, effectieve therapieduur moet verkozen worden om het risico op antibioticaresistentie te minimaliseren (1,4). Bij een kortere duur worden minder bijwerkingen zoals rash, diarree en braken opgemerkt (18). Kim et al. bestudeerden in een systematische review en meta-analyse van 89 RCT's de effectieve minimale antibioticaduur. Bij amoxicilline en de derde generatie cefalosporines wordt geen significant verschil waargenomen tussen een therapieduur van 7 of 10 dagen. Wanneer een therapieduur van 5 en 10 dagen wordt vergeleken wordt een beperkt significant verschil waargenomen in het voordeel van een 10-daagse therapieduur (18). De auteurs concludeerden hieruit dat een 10daagse therapieduur voor AOM onnodig lang is, maar dat de behandelingsduur langer dan 5 dagen zou moeten zijn om een gelijkwaardig behandelingsdoel te krijgen als een 10daagse therapie. Een 5daagse therapie zou acceptabel zijn om een bescheiden behandelingsdoel te bereiken gezien het beperkt verschil in effectiviteit met een 10daagse therapie (18).

Door de toegenomen resistentie wordt er verder onderzoek gedaan naar nieuwe types antibiotica. Spioala et al. Onderzochten 3 nieuwe types antibiotica, namelijk tebipenem pivoxil, tosufloxacine en cefditoren pivoxil. Momenteel zijn deze antibiotica nog niet in België verkrijgbaar. Verder onderzoek dient verder te gebeuren (19). Naast nieuwe types antibiotica

worden ook nieuwe behandelingstechnieken onderzocht. Kono et al. onderzochten enkele veelbelovende technieken gebaseerd op 'drug delivery systems'. Tang et al. bestudeerden een andere strategie. Ze onderzochten liposomen die antibiotica inkapselden. Negatief geladen liposomen zouden in studiesetting het trommelvlies kunnen passeren bij AOM (23). Deze veelbelovende nieuwe technieken moeten verder onderzocht worden voor deze in de praktijk geïmplementeerd kunnen worden.

4.2.3. Verwijzing 2e lijn

Oorspronkelijke aanbeveling BAPCOC	Voorgestelde wijzigingen	GRADE
Bij kinderen met ernstige symptomen en IgE-gemedieerde penicillineallergie: - Wegens toegenomen resistentie van de pneumokok voor macroliden (16%): verwijzing voor intraveneuze behandeling	Verwijzing spoedgevallen: Kind: - <3 maanden - Alarmsymptomen: ernstige systemische infectie of complicaties zoals meningitis en mastoïditis - AOM met ernstige symptomen en IgE-gemedieerde allergie Volwassenen: - Alarmsymptomen: ernstige systemische infectie of complicaties zoals meningitis of mastoïditis	GPP

Redenen voor verwijzing naar de 2e lijn worden nu niet in de BAPCOC-gids beschreven. De NICE-guideline en de richtlijn van de WOREL zijn het erover eens dat bij ernstige complicaties en bij een ernstige systemische infectie er onmiddellijk naar de tweedelijn dient verwezen te worden (4,13).

4.2.4. Behandeling van AOM met diabolo

Oorspronkelijke aanbeveling BAPCOC	Voorgestelde wijzigingen	GRADE
Lokale antibiotica kunnen de duur van het loopoor verkorten: - Ciprofloxacine 3-4 druppels: 2 tot 4 maal per dag tot het oor 's morgens bij ontwaken droog en schoon is	Lokale antibiotica kunnen de duur van het loopoor verkorten: Te overwegen indien geen ernstige systemisch symptomen of majeure risicofactoren: - Ciprofloxacine oordruppels 3-4 druppels: 2 tot 4 maal per dag tot het oor 's morgens bij ontwaken droog en schoon is	Grade 2C

De plaatsbepaling van ciprofloxacineoordruppels in het bestrijden van AOM bij patiënten met

trommelvliesbuisjes blijft bediscussieerbaar. Er is een lage zekerheid van bewijs dat antibiotische oordruppels de duur van de oorloop enkele dagen kunnen verkorten. Bij een afwachtend beleid wordt na gemiddeld 12 dagen herstel gezien van de etterige oorloop. Na het toedienen van antibiotica kan de duur verkort worden tot 7 dagen of minder (13). Er zijn echter weinig studies ciprofloxacineoordruppels nagaan. Omdat er maar een lage zekerheid is van bewijs dienen de waarden en voorkeuren van de ouders meegenomen te worden in de beslissing. In de WOREL-richtlijn wordt aanbevolen om de oordruppels te stoppen 24u nadat het oor 's morgens droog en schoon is bij het ontwaken. In de BAPCOC-richtlijn wordt aanbevolen om te stoppen wanneer het oor 's morgens droog en schoon is (1,13).

4.3. Sterktes en beperkingen van de masterproef

4.3.1. Sterktes van de masterproef

Voor de methodologie van deze literatuurstudie wordt de leidraad 'richtlijnenontwikkeling' van de WOREL gevolgd. De verschillende doorlopen stappen worden beschreven. Hiernaast wordt de zoekstrategie, de in- en exclusiecriteria en de kwaliteitsbeoordeling van de richtlijnen en publicaties aan deze masterproef toegevoegd.

4.3.2. Beperkingen van de masterproef

Voor de kwaliteitsbeoordeling van de richtlijnen werd gebruikgemaakt van de AGREE-II tool. Dit is een gestructureerde manier om publicaties te beoordelen. Het toekennen van scores per onderdeel blijft echter subjectief. Om deze subjectiviteit te minimaliseren werd de beoordeling uitgevoerd door twee afzonderlijke onderzoekers. Ook in de kwaliteitsbeoordeling door de SIGN checklist schuilt een zeker subjectiviteit.

Bij het doorzoeken van Pubmed en Embase naar meer recentere publicaties blijkt dat er weinig grootschalige, kwalitatief goed onderbouwde studies voorhanden zijn. Voor het bepalen van de antibioticaduur wordt in recente literatuur teruggegrepen naar oudere studies. Onderzoek naar nieuwe types antibiotica of nieuwe technieken om antibiotica toe te passen zitten nog in een experimentele fase en zijn nog niet in grote, kwalitatieve studies onderzocht. De publicaties bestaan nu uit reviews en een experimentele studie waardoor de kwaliteit via de SIGN-tool niet correct te beoordelen is.

De suggesties die gemaakt worden om de BAPCOC-gids aan te passen zijn er gekomen o.b.v. consensus.

4.4. Toekomstig onderzoek

Hoewel 'acute keelpijn' en 'acute otitis media' twee heel frequent voorkomende aandoeningen zijn in de eerstelijn en er voor deze aandoeningen frequent antibiotica wordt voorgeschreven, wordt er bemerkt dat er zeer weinig nieuwe, grote, kwalitatieve studies voorhanden zijn. In de huidige BAPCOC-richtlijn zijn ao. de antibioticatherapieduur er gekomen na consensus. Er dient

verder onderzoek te gebeuren naar de indicatiestelling, de therapieduur, de behandeling, de nieuwe types antibiotica en nieuwe toepassingstechnieken bij AOM en keelpijn bij volwassenen

5. Conclusie

Er gebeurde in het verleden reeds veel onderzoek naar plaatsbepaling van antibiotica en de antibioticaklasses. Verder onderzoek is nodig om de doelgroepen voor antibioticatherapie bij acute otitis media en acute keelpijn verder in kaart te brengen. Over de behandelingsduur bij zowel acute keelpijn als acute otitis media wordt er in de literatuur geen eenduidig antwoord gevonden. Dit dient in de toekomst verder nagegaan te worden. Er zijn veelbelovende nieuwe technieken (zoals drug delivery systems) beschreven. Deze dienen verder onderzocht te worden voor deze in de praktijk kunnen geïmplementeerd worden.

6. Belangenvermenging

Auteurs Evelyn Hellemans
Valerie Verstraete

De auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben bij het schrijven van deze masterproef.

7. Referentie

1. BAPCOC. (2022). *Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante pratijk - 2022*. Opgehaald van https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/gids_2024_updated_20_dec.pdf
2. Historiek vof. (2024, September 7). *Alexander Fleming - ontdekker van de penicilline*. Opgehaald van Historiek: historiek.net/penicilline-alexander-fleming/1413/
3. Cassini, A. (2017, November 20-24). *ECDC country visit to Belgium to discuss antimicrobial resistance issues*. Opgehaald van ECDC: ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-AMR-country-visit-report_Belgium-2017.pdf
4. National Institute for Health and Care Excellence. (2018). *Otitis media (acute): antimicrobial prescribing.* NICE guideline.
5. National Institute for Health and Care Excellence. (2018). *Sore throat (acute): antimicrobial prescribing.* NICE guideline.
6. National Institute for Health and Care Excellence. (2019). *Rapid tests for group A streptococcal infections in people with a sore throat.* NICE guideline.
7. Cohen J.F., P. J.-Y. (2020, June). Efficacy and safety of rapid tests to guide antibiotic prescriptions for sore throat. *The Cochrane database of systematic review*.
8.Spinks A., G. P. (2021, December). Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. *the Cochrane Database of systematic reviews*.
9. Sayad E., Z. C. (2021, July). The burden of Arcanobacterium haemolyticum pharyngitis: A systematic review and management algorith. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*.
10.Van Driel M., D. S. (2021, March). Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *The Cochrane Database of systematic reviews*.
11. Stahlgren G.S., T. M.-D. (2019, October). Penicillin V fout times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. *BMJ (Clinical research)*.
12. Tell D., T. M.-D. (2022, November). Clinical course of pharyngotonsillitis with group A streptococcus treated with different penicillin V strategies, divided in groups of Centor Score 3 and 4: a prospective study in primary care. *BMC Infectious Diseases*.
13. S. Mokrane, J.-H. K. (2021). *Richtlijnen voor de aanpak van acute otitis media in de eerste lijn.* WOREL.
14.. P. Chevalier, G. B. (2000). *Recommendations de bonne practique. L'otite moyenne aiguë.* Bruxelles: SSMG.
15.. CKS-prodigy. (2018). *Guideline Otitis media*. Opgehaald van https://www.nice.org.uk/cks-uk-only
16. J.H. Chao, S. K., & S. Lichten, E. F. (2008). Comparison of two approaches to observation therapy for acute otitis media in the emergency department. *Pediatrics*, e1352-6.
17. Dimo J., P. N. (2024, August 15). Less is More: The Evidence for Shorter Durations of Antimicrobial Therapy for Acute Otitis Media. *Pediatric infectious disease*.
18. Kim M.S., K. J. (2024). Comparative efficacy and optimal duration of first-line antibiotic regimens for acute otitis media in children and adolescents: a systematic review and network meta-analysis of 89 randomized clinical trials. *World Journal of Pediatrics*, pp. 219-229.
19. R., S. (2013, June 19). Good transfer of tebipenem into middle ear effusion conduces to the favorable clinical outcomes of tebipenem pivoxil in pediatric patients with acute otitis media. *Journal of infection and chemotherapy*, pp. 465-471.
20. Spoiala E.L., S. G. (2021). From Evidence to Clinical Guidelines in Antibiotic Treatment in Acute Otitis Media in children. *Antibiotics*.
21. Yang R., O. O. (2018, June 19). Synergy between Chemical Permeation Enhancers and

Drug Permeation across the Tympanic Membrane. *Journal of controlled Release*, pp. 94-101.
22. Kono M., U. N. (2021, August 04). Novel Antimicrobial Treatment Strategy Based on Drug Delivery Systems for Acute Otitis Media. *Frontiers in Pharmacology*.
23. Tang W., M. X. (2025, March 28). Pathophysiology-Informed Design of Negatively Charged Liposomes for Enhanced Antibiotic Delivery across the Intact Tympanic Membrane in Acute Otitis Media Treatment. *ACS nano*.
24. Venekamp RP., S. S. (2023, November 15). Antibiotics for acute otitis media in children (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
25. Shekelle P.G., T. G. (2010, November). Management of Acute Otitis Media: Update. *AHRQ Publication*.
26. National Institute for Health and Care Excellence. (2023). *Otitis media with effusion in under 12s .* NICE Guideline.
27. Robert H. Pantell, K. B. (2021, August). Evaluation and Management of Well-Appearing Febrile Infants 8 to 60 Days Old. *Pediatrics*.

8. Bijlagen

Bijlage 1

Richtlijnen onderworpen aan de mini agree:

- Sore throat (acute): antimicrobial prescribing
  - Item 7: zie pdf
  - Item 9: Zie pdf (Appendix G: Quality assessment of included studies)
  - Item 23: Conform NICE werkwijze

- NKO-infecties: Acute keelpijn (ouderenzorg-BCFI)
  - Item 7, 9, 23: Niet beschreven

- Faryngitis en tonsillitis bij kinderen.
  - Item 7, 9, 23: Niet beschreven

- Efficacy and safety of rapid tests to guide antibiotic prescriptions for sore throat.
  - Item 7: Zie subtitle 'Methods'
  - Item 9: Zie 'Quality of evidence' bij subtitle 'Discussion'.
  - Item 23: Zie subtitle 'Declarations of interests'.

→ Niet weerhouden omdat het hier gaat over een systematische review (Cochrane) en niet over een richtlijn.

- Rapid tests for group A streptococcal infections in people with a sore throat (DG38)
  - Item 7: Zie 'evidence'
  - Item 9: Conform NICE werkwijze
  - Item 23: Zie pdf (Declaration of interests)

- Rapid tests tot guide antibiotic prescriptions for sore throat
  - Item 7, 9, 23: Niet beschreven

- Use paracetamol tot relieve a sore throat rather than antibiotics
  - Item 7,9,23: Niet beschreven

- Antibiotics for treatment af sore throat in children and adults.
  - Item 7: Zie 'methods'
  - Item 9: In de summary of findings zijn de artikels steeds becommentarieerd
  - Item 23: Zie Authors' declarations of interest

➔ Niet weerhouden omdat het hier gaat over een pubmed artikel en niet over een richtlijn.

- Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis
    - Item 7: Zie 'methods'
    - Item 9: In de summary of findings zijn de artikels steeds becommentarieerd.
    - Item 23: Zie Authors' declarations of interest.

→Niet weerhouden omdat het hier gaat over een pubmed artikel en niet over een richtlijn.

Bijlage 2

- Otitis media (acute): antimicrobial prescribing: NICE
    - Item 7: zie pdf
    - Item 9 zie pdf: appedix G
    - Item 23: zie pdf: declaration of interest
- Richtlijnen voor de aanpak van acute otitis media in de eerste lijn: WOREL
    - Item 7: via ADAPTE-procedure
    - Item 9: AGREEII toegepast op gebruikte artikels
    - Item 23: zie pdf: belangenvermenging en financiering
- Use of delayed prescriptions of antibiotics for infants and children: RCPCH
    - Item 7: niet voldaan
    - Item 9: beperkt beschreven
    - Item 23: niet voldaan
- The use of systemic and topical fluoroquinolones: AAP
    - Item 7: niet voldaan
    - Item 9: niet voldaan
    - Item 23: conflict of interest statement
- Otitis media with effusion in under 12s: NICE
    - Item 7: zie pdf
    - Item 9: zie pdf
    - Item 23: zie pdf: register of interest
- Clinical practice guideline: evaluation and management of well-appearing febrile infants 8 to 60 days old: AAP
    - Item 7: voldaan

    - Item 9: voldaan
    - Item 23: voldaan
- Otitis media guidelines for aboriginal and torres strait islander children: menzies
    - Item 7: zie ‘method uses in updating the guide’
    - Item 9: zeer beperkt beschreven
    - Item 23: niet voldaan
- Otitis media: Medscape
    - Item 7,9 en 23: niet voldaan
    - Updated Guidelines for the management of acute otitis media in children by the Italian society of pediatrics
    - Item 7 en 9: niet voldaan
- Item 23: beschreven
    - Acute otitis media: formularium ouderenzorg
    - Item 7,9 en 23: niet voldaan

Bijlage 3

AGREE II

A critical appraisal of: Sore throat (acute): antimicrobial prescribing using the AGREE II Instrument

Created with the AGREE II Online Guideline Appraisal Tool.

No endorsement of the content of this document by the AGREE Research Trust should be implied.

Appraiser:

Date: 9 April 2024

Email: evelyn.hellemans@ugent.be

URL of this appraisal: http://www.agreetrust.org/appraisal/108713

Guideline URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/resources/sore-throat-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-1837694694085

Overall Assessment

Title: Sore throat (acute): antimicrobial prescribing

Overall quality of this guideline: 6/7

Guideline recommended for use? Yes.

Domain	Total
1. Scope and Purpose	19
2. Stakeholder Involvement	21
3. Rigour of Development	39
4. Clarity of Presentation	21
5. Applicability	25
6. Editorial Independence	13

---

1. Scope and Purpose

1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.

Rating: 7

- Subtitle \'overview\' - PDF: \'scope of guidelines\'- Managing common infections: antimicrobial prescribing guidelines.

2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.

Rating: 6

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/documents/final-scope-2 - 3.1: Who is the focus - 3.2: Settings that will be covered - 3.4: Key Questions - 3.5: Main outcomes Interventie is minder makkelijk duidelijk te vinden. Met wat vergelijken ze? AB vs geen AB.

3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.

Rating: 6

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/documents/final-scope-2 3.1: who is the focus --> severity/stage of disease wordt niet expliciet beschreven

2. Stakeholder Involvement

4. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/documents/committee-member-list - Hierin staan alle leden bij naam, beroep en plaats waar ze verblijven en werken.
https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/documents/minutes - Taken van de verschillende leden

5. The views and preferences of the target population (patients, public etc.) have been sought.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/documents/equality-impact-assessment

6. The target users of the guideline are clearly defined.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/documents/final-scope-2 2. Who the guidelines are for

---

3. Rigour of Development

7. Systematic methods were used to search for evidence.

Rating: 4

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/evidence/evidence-review-pdf-4723224015 Evidence review - Appendix C: literature search strategy --> Geen vermelding datums wanneer gezocht werd. --> Geen vermelding van de zoektermen

8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.

Rating: 2

Geen duidelijke beschrijving van gebruikte inclusie en exclusie criteria.

9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.

Rating: 6

assessment of included studies

10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.

Rating: 2

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/evidence/evidence-review-pdf-4723224015 NIet duidelijke teruggevonden

11. The health benefits, side effects, and risks have been considered ir formulating the recommendations.

Rating: 5

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/evidence/evidence-review-pdf-4723224015 1. COntext 4. Safety and tolerability

12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.

Rating: 6

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/evidence/evidence-review-pdf-4723224015 Appendix E: Evidence prioritisation

13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.

Rating: 7

By National institute for health and care excellence
https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/documents/equality-impact-assessment

14. A procedure for updating the guideline is provided.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/chapter/Update-information Update information

---

4. Clarity of Presentation

15. The recommendations are specific and unambiguous.

Rating: 7

16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/chapter/Recommendations Recommendations

17. Key recommendations are easily identifiable.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/chapter/Recommendations

---

5. Applicability

18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/chapter/Other-considerations Other considerations - Medicines adherence - Recource implications

19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/chapter/Terms-used-in-the-guideline Terms used in the guideline

20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.

Rating: 5

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/chapter/Recommendations Bv. allergie tegen bepaald AB Reeds AB genoemen tegen keelpijn, ETC

21. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.

Rating: 6

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/chapter/Terms-used-in-the-guideline Terms used in the guideline

---

6. Editorial Independence

22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.

Rating: 6

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/documents/equality-impact-assessment

23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/documents/minutes Declaration of interests

---

Created online at www.agreetrust.org 9 April 2024

Bijlage 4



AGREE II

A critical appraisal of: Rapid tests for group A streptococcal infections in people with a sore throat. using the AGREE II Instrument

Created with the AGREE II Online Guideline Appraisal Tool.

No endorsement of the content of this document by the AGREE Research Trust should be implied.

Appraiser:

Date: 16 April 2024

Email: evelyn.hellemans@ugent.be

URL of this appraisal: http://www.agreetrust.org/appraisal/108867

Guideline URL: https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/resources

---

Overall Assessment

Guideline recommended for use? Yes.

Domain	Total
1. Scope and Purpose	21
2. Stakeholder Involvement	16
3. Rigour of Development	49
4. Clarity of Presentation	20
5. Applicability	24
6. Editorial Independence	11

---

1. Scope and Purpose

1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/documents/final-scope 5. Scope of the assessment

2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/documents/final-scope Topic desciption + Final scope

3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/resources/rapid-tests-for-group-a-streptococcal-infections-in-people-with-a-sore-throat-pdf-1053757440709 1. Recommendations: 1ste omkaderde tekst

---

2. Stakeholder Involvement

4. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.

interests

5. The views and preferences of the target population (patients, public etc.) have been sought.

Rating: 5

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/resources/rapid-tests-for-group-a-streptococcal-infections-in-people-with-a-sore-throat-pdf-1053757440709 4. Committee discussion Clinical need and practice Antimicrobial resistance is a growing public health concern. \"Tackling antimicrobial resistance had been one of the hey UK public health priorities for several years, and the use of antibiotics is gradually reducing. 4.3: People with a sore throat may have different testing needs and preferences 4.13 Wider public health benefits are not captures in the models

6. The target users of the guideline are clearly defined.

Rating: 4

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/documents/final-scope 5. Scope of the. assessment Healthcare setting

---

3. Rigour of Development

7. Systematic methods were used to search for evidence.

Rating: 6

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/documents/overview Appendix A en B 3.evidence https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/documents/diagnostics-assessment-report 3.1 Methods

8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/documents/diagnostics-assessment-report 3.1.2 Inclusion and exclusion of relevant studies

9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/documents/diagnostics-assessment-report 3.2.3 Quality considerations of included studies 3.2.3.2 table 7: Judgement of risk of bias and

10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.

Rating: 6

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/documents/diagnostics-assessment-report 5.2 Summary of Methods and Findings

11. The health benefits, side effects, and risks have been considered ir formulating the recommendations.

Rating: 6

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/resources/rapid-tests-for-group-a-streptococcal-infe ctions-in-people-with-a-sore-throat-pdf-1053757440709 1. Recommedations Why the commitee made these recommendations

12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.

Rating: 6

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/resources/rapid-tests-for-group-a-streptococcal-infe ctions-in-people-with-a-sore-throat-pdf-1053757440709 3. Evidence

13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/documents/equality-impact-assessment-2 Reviewed by national institute for health and care excellence

14. A procedure for updating the guideline is provided.

Rating: 4

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38 5 recommendations for further research

---

4. Clarity of Presentation

15. The recommendations are specific and unambiguous.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/chapter/1-Recommendations 1 Recommendations

16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.

Rating: 6

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/chapter/1-Recommendations

17. Key recommendations are easily identifiable.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/chapter/1-Recommendations

---

5. Applicability

18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/chapter/1-Recommendations

19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.

Rating: 6

2 Diagnostic tests Clinical need and practice

20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.

Rating: 7

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/resources/rapid-tests-for-group-a-streptococcal-infections-in-people-with-a-sore-throat-pdf-1053757440709 3. Evidence: Clinical effectiveness Cost effectiveness

21. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.

Rating: 4

6 Implementation

---

6. Editorial Independence

22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.

Rating: 5

https://www.nice.org.uk/guidance/dg38/documents/d-a-r-addendum source of funding
Declared competing interestst of the authors

23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

Rating: 6

Register of interests

Created online at www.agreetrust.org 16 April 2024

Bijlage 5

A critical appraisal of: Otitis media (acute): antimicrobial prescribing using the AGREE II Instrument

Created with the AGREE II Online Guideline Appraisal Tool.

No endorsement of the content of this document by the AGREE Research Trust should be implied.

Appraiser:

Date: 12 April 2024

Email: valerie.verstraete@ugent.be

URL of this appraisal: http://www.agreetrust.org/appraisal/108711

Guideline URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng91

Overall Assessment

Guideline recommended for use? Yes.

Domain	Total
1. Scope and Purpose	20
2. Stakeholder Involvement	15
3. Rigour of Development	48
4. Clarity of Presentation	21
5. Applicability	28
6. Editorial Independence	11

---

1. Scope and Purpose

1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.

Rating: 6

De richtlijn heeft als doel om antibioticagebruik te limiteren en de antibioticaresistentie te reduceren.

2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.

Rating: 7

Vermelding in evidence review

3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.

Rating: 7

Guideline gemaakt voor: -Health professionals -Children and young people with acute otitis media and their families and carers

---

2. Stakeholder Involvement

4. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.

Rating: 6

5. The views and preferences of the target population (patients, public etc.) have been sought.

Rating: 2

Niet teruggevonden

6. The target users of the guideline are clearly defined.

Rating: 7

---

3. Rigour of Development

7. Systematic methods were used to search for evidence.

Rating: 7

Zie evidence review

8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.

Rating: 4

Enkel vermeld waarom een artikel weerhouden/niet weerhouden is. Een vooraf vermelding van criteria niet teruggevonden.

9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.

Rating: 6

Zie evidence review

10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.

Rating: 5

11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.

Rating: 7

12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.

13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.

Rating: 6

Het comité bestaat uit 11 kernleden en 1 externe reviewer/expert.

14. A procedure for updating the guideline is provided.

Rating: 7

Ja, er werden zelf onder de publicatie reeds enkele updates vermeld

---

4. Clarity of Presentation

15. The recommendations are specific and unambiguous.

Rating: 7

16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.

Rating: 7

17. Key recommendations are easily identifiable.

Rating: 7

Ja, er bestaan verschillende samenvattingen voor medici/patiënt.

---

5. Applicability

18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.

Rating: 7

Ja, bv. bij penicilline-allergie worden de alternatieve therapieën meegedeeld.

19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.

Rating: 7

Er zijn tools ontwikkeld om deze in de praktijk te kunnen toepassen

20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.

Rating: 7

Oa. de bijwerkingen van antibiotica, de kosten voor de maatschappij...

21. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.

Rating: 7

Er worden nationale audits uitgevoerd. Dit oa. om te kijken hoe vaak de NICE guideline in de praktijk wordt geïmplimenteerd. Opmerkingen van instanties op de guideline worden ook duidelijk gecommuniceerd

---

6. Editorial Independence

22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.

Rating: 4

Enkel een stakeholder list gegeven: hun impact niet meegedeeld.

23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

Rating: 7

Declaration of interests aanwezig

Created online at www.agreetrust.org 12 April 2024

Bijlage 6

A critical appraisal of: Richtlijnen voor de aanpak van otitis media in de eerste lijn using the AGREE II Instrument

Created with the AGREE II Online Guideline Appraisal Tool.

No endorsement of the content of this document by the AGREE Research Trust should be implied.

Appraiser:

Date: 18 April 2024

Email: valerie.verstraete@ugent.be

URL of this appraisal: http://www.agreetrust.org/appraisal/109004

Guideline URL: https://www.worel.be/worel/document?parameters={"PublicationId":"43073BE0-3618-475-BC6E-AE31010FF0A2"}

Overall Assessment

Title: Richtlijnen voor de aanpak van otitis media in de eerste lijn

Overall quality of this guideline: 7/7

Guideline recommended for use? Yes.

Domain	Total
1. Scope and Purpose	19
2. Stakeholder Involvement	18
3. Rigour of Development	55
4. Clarity of Presentation	21
5. Applicability	23
6. Editorial Independence	13

---

1. Scope and Purpose

1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.

Rating: 7

Ja, zie inleiding onder (motivatie, doelstelling en doelpopulatie)

2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.

Rating: 7

Ja, hoofdstukken behandeld per klinisch vraag

3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.

Rating: 5

Ja, vermeld in inleiding (motivatie, doelstelling en doelpopulatie): eerder beperkt aan bod. Voor huisartsen en de ambulante praktijk.

---

2. Stakeholder Involvement

4. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.

Rating: 6

Het team bestand uit huisartsen verspreid over België, professoren in de huisartsgeneeskunde en redactionele coördinator.

5. The views and preferences of the target population (patients, public etc.) have been sought.

Rating: 5

Ja, er werden verschillende artikels nagetrokken om de patiëntenbetrokkenheid te includeren. Geen onderzoek uitgevoerd bij de patiënten zelf.

6. The target users of the guideline are clearly defined.

Rating: 7

Ja

---

3. Rigour of Development

7. Systematic methods were used to search for evidence.

Rating: 7

Ja, methodologisch rapport beschikbaar

8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.

Rating: 7

9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.

Rating: 6

Ja, studies worden tegenover elkaar gezet. Er wordt gebruik gemaakt van de grade

10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.

Rating: 7

11. The health benefits, side effects, and risks have been considered ir formulating the recommendations.

Rating: 7

12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.

Rating: 7

Ja alle studies worden tegeover elkaar gezet. En hieruit wordt een praktische aanbeveling geformuleerd.

13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.

Rating: 7

Leden van de externe toetsing werden opgelijst.

14. A procedure for updating the guideline is provided.

Rating: 7

Herziening van de literatuur na 5 jaar

---

4. Clarity of Presentation

15. The recommendations are specific and unambiguous.

Rating: 7

16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.

Rating: 7

Ja, indeling per ziektecategorie, leeftijd, al dan niet aanwezigheid diabolo

17. Key recommendations are easily identifiable.

Rating: 7

Ja, samenvattend advies in grijze vakken

---

5. Applicability

18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.

Rating: 7

Beschreven: bv. meer dan 3 toedieningen siroop in crèche moeilijk haalbaar. Kauwgom luk niet voor de allerkleinsten

19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.

Rating: 5

Ja, wel eerder beperkt. Maar bv. advies om ICE te bevragen.

20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.

Rating: 6

21. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.

Rating: 5

Ja, zie toestelementen

---

6. Editorial Independence

22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.

Rating: 7

Gefinancieerd door RIZIV: vermelding dat richtlijn niet werd beïnvloed door hun opvatting en belangen

23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

Rating: 6

Lijst van belangen is opvraagbaar. Geen enkele auteur vermeldde belangenvermenging, tenzij intellectuele belangenvermenging in het onderzoeksdomein.

Bijlage 7

Healthcare Improvement Scotland | SIGN	**Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses** SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: *Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C,. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10 [cited 10 Sep 2012]*
Study identification (*Include author, title, year of publication, journal title, pages*) Efficacy and safety of rapid tests to guide antibiotic prescriptions for sore throat. F. Cohen et al. 2020 Journal title: Cochrane Library	
Guideline topic: Sore throat	Key Question No: Welke patiënten komen in aanmerking voor een behandeling met antibiotica?
Before completing this checklist, consider: Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.	
Checklist completed by: Evelyn Hellemans	

Section 1: Internal validity		
In a well conducted systematic review:		***Does this study do it?***
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes **X** No ☐ **If no reject**
1.2	A comprehensive literature search is carried out.	Yes **X** No ☐ Not applicable ☐ **If no reject**
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes **X** No ☐ Can't say ☐
1.4	At least two people should have extracted data.	Yes **X** No ☐ Can't say ☐
1.5	Grey/unpublished data was sought	Yes ☐ No **X**

1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided.	Yes **X** No ☐
1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes **X** No ☐
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes **X** No ☐
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings.	Yes ☐ No ☐ Can't say **X** Not applicable ☐
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes **X** No ☐ Not applicable ☐
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes **X** No ☐
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) ☐ Acceptable (+) **X** Low quality (-)☐ Unacceptable – reject 0 ☐
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes **X** No ☐
2.3	**Notes:**	

Bijlage 8

Healthcare Improvement Scotland | SIGN	**Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses** SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: *Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C,. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10 [cited 10 Sep 2012]*
Study identification (*Include author, title, year of publication, journal title, pages*) Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. Spinks et al. 2021 Cochrane library	
Guideline topic: Sore Throat	Key Question No: Welke patiënten komen in aanmerking voor een behandeling met antibiotica?
Before completing this checklist, consider: Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.	
Checklist completed by: Evelyn Hellemans	

Section 1: Internal validity		
In a well conducted systematic review:		***Does this study do it?***
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes **X** No ☐ (pag 9) **If no reject**
1.2	A comprehensive literature search is carried out.	Yes **X** No ☐ Not applicable ☐ **If no reject**
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes **X** No ☐ Can't say ☐
1.4	At least two people should have extracted data.	Yes **X** No ☐ Can't say ☐
1.5	Grey/unpublished data was sought	Yes ☐ No **X**

1.6	The excluded studies are listed.	Yes ☐ No X
1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided.	Yes X No ☐
1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes X No ☐
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes X No ☐
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings.	Yes ☐ No ☐ Can't say X Not applicable ☐
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes X No ☐ Not applicable ☐
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes X No ☐
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) X Acceptable (+) ☐ Low quality (-)☐ Unacceptable – reject 0 ☐
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes X No ☐
2.3	**Notes:**	

Bijlage 9

Healthcare Improvement Scotland | SIGN	**Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses** SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: *Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C,. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10 [cited 10 Sep 2012]*

Study identification (*Include author, title, year of publication, journal title, pages*):

The burden of Arcanobacterium haemolyticum pharyngitis: A systematic review and management algorithm. Edouard Sayad et al. 2021.

Journal title: Elsevier: International Journal of Pediatric otorhinolaryngology.

7 pages

Guideline topic: Acute sore throat	Key Question No: Antibiotics?

Before completing this checklist, consider:

Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF **YES** complete the checklist.

Checklist completed by: Evelyn Hellemans

Section 1: Internal validity

	In a well conducted systematic review:	*Does this study do it?*
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes X No ☐ **If no reject**
1.2	A comprehensive literature search is carried out.	Yes X No ☐ Not applicable ☐ **If no reject**
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes X No ☐ Can't say ☐
1.4	At least two people should have extracted data.	Yes X No ☐ Can't say ☐
1.5	Grey/unpublished data was sought	Yes ☐ No X

1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided.	Yes X No ☐
1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes ☐ No X
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes ☐ No X
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings.	Yes X No ☐ Can't say ☐ Not applicable ☐
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes ☐ No X Not applicable ☐
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes ☐ No X
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) ☐ Acceptable (+) X Low quality (-)☐ Unacceptable – reject 0 ☐
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes X No ☐
2.3	**Notes:**	

Bijlage 10

Healthcare Improvement Scotland | SIGN	**Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses** SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: *Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C,. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10 [cited 10 Sep 2012]*

Study identification (*Include author, title, year of publication, journal title, pages*) Different antibiotics for group A streptococcal pharyngitis. L van Driel et al. 2021 Cochrane Library	
Guideline topic: Pharyngitis	Key Question No: Welke patiënten komen in aanmerking voor een behandeling met antibiotica?
Before completing this checklist, consider: Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.	
Checklist completed by:	

Section 1: Internal validity

	In a well conducted systematic review:	*Does this study do it?*
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes **X** No ☐ **If no reject**
1.2	A comprehensive literature search is carried out.	Yes **X** No ☐ Not applicable ☐ **If no reject**
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes **X** No ☐ Can't say ☐
1.4	At least two people should have extracted data.	Yes **X** No ☐ Can't say ☐
1.5	Grey/unpublished data was sought	Yes ☐ No **X**

1.6	The excluded studies are listed.	Yes **X** No ☐
1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided.	Yes **X** No ☐
1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes **X** No ☐
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes **X** No ☐
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings.	Yes ☐ No ☐ Can't say **X** Not applicable ☐
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes **X** No ☐ Not applicable ☐
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes **X** No ☐
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) **X** Acceptable (+) ☐ Low quality (-)☐ Unacceptable – reject 0 ☐
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes **X** No ☐
2.3	**Notes:**	

Bijlage 11

Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Study identification (*Include author, title, year of publication, journal title, pages*)

Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caus by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. Gunilla Skoog Stahlgren et al. 201
Journal title: the BMJ

10 pages

Guideline topic: Tonsillopharyngitis	Key Question No: Antibiotics	Reviewer: Evely Hellemans

Before completing this checklist, consider:

1. Is the paper a **randomised controlled trial** or a **controlled clinical trial**? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a **controlled clinical trial** questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rate higher than 1+

   Randomised controlled trial

2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF **YES** complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question ☐ 2. Other reason ☐ (please specify):

SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

In a well conducted RCT study…		*Does this study do it?*
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes X No ☐ Can't say ☐
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes ☐ No X Can't say ☐
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes X No ☐ Can't say ☐
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes X No ☐ Can't say ☐
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes X No ☐ Can't say ☐
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes X No ☐ Can't say ☐
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes X No ☐ Can't say ☐
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was	25%

1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes X Can't say ☐	No ☐ Does not apply ☐
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes ☐ Can't say X	No ☐ Does not apply ☐
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise bias? *Code as follows:*	High quality (++)☐ Acceptable (+)X Low quality (-)☐ Unacceptable – reject 0 ☐	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	Yes	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes	
2.4	**Notes.** Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raise above.		

Bijlage 12

	Methodology Checklist 3: Cohort studies

Study identification (*Include author, title, year of publication, journal title, pages*)

David Tell et.al, Clinical course of pharyngotonsillitis with group A streptococcus treated with differe panicillin V strategies, divided in groups of Centor Score 3 and 4: a prospecitive study in primary ca 2022.

BMC infectious diseases

9 pages

Guideline topic: Pharyngotonsillitis	Key Question No: Antibiotics	Reviewer Evelyn Helleman

Before completing this checklist, consider:

1. Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available fro SIGN and make sure you have the correct checklist.YES
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Interventi Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question □ 2. Other reason □ (please specify):

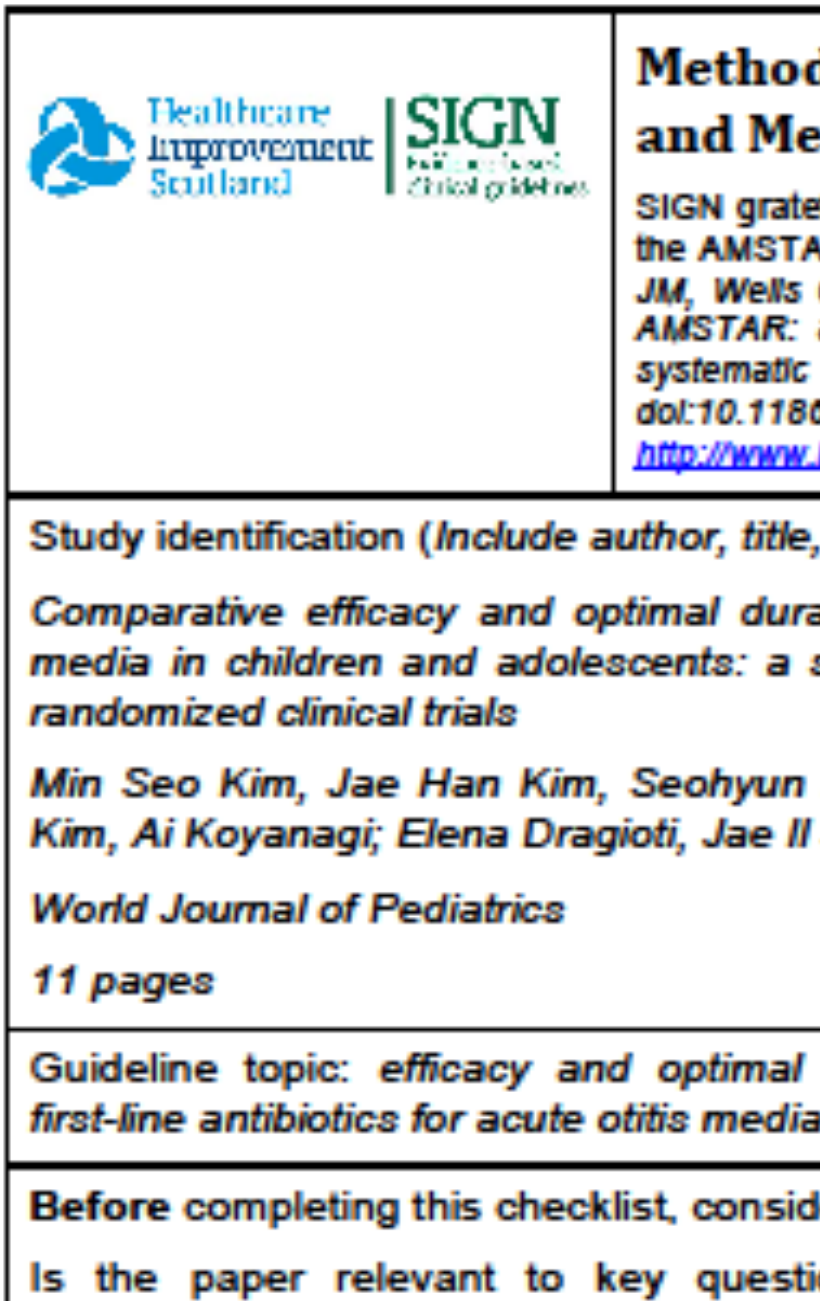
Please note that a retrospective study (i.e. a database or chart study) cannot be rated higher +.

Section 1: Internal validity

	In a well conducted cohort study:	***Does this study do***	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes X Can't say □	No □
Selection of subjects			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes X Can't say □	No □ Does apply
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes X	No □ Does apply
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes □ Can't say X	No □ Does apply
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	/	
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes □ Can't say X	No □ Does apply

ASSESSMENT			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes X Can't say □	No □
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes X Can't say □	No □ Does apply
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes □ Can't say X	No □ □
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes X Can't say □	No □
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes X Can't say □	No □ Does apply
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes X Can't say □	No □ Does apply
CONFOUNDING			
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes X Can't say □	No □
STATISTICAL ANALYSIS			
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes □	No X
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) Acceptable (+) X Unacceptable – 0	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes X Can't say	No
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes X	No □
2.4	**Notes.** Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertai raised above.		

Bijlage 13



Healthcare Improvement Scotland | SIGN

Method and Me

SIGN grate
the AMSTA
JM, Wells
AMSTAR:
systematic
doi:10.1186
http://www.

Study identification (*Include author, title,*

Comparative efficacy and optimal dura media in children and adolescents: a s randomized clinical trials

Min Seo Kim, Jae Han Kim, Seohyun Kim, Ai Koyanagi; Elena Dragioti, Jae Il

World Journal of Pediatrics

11 pages

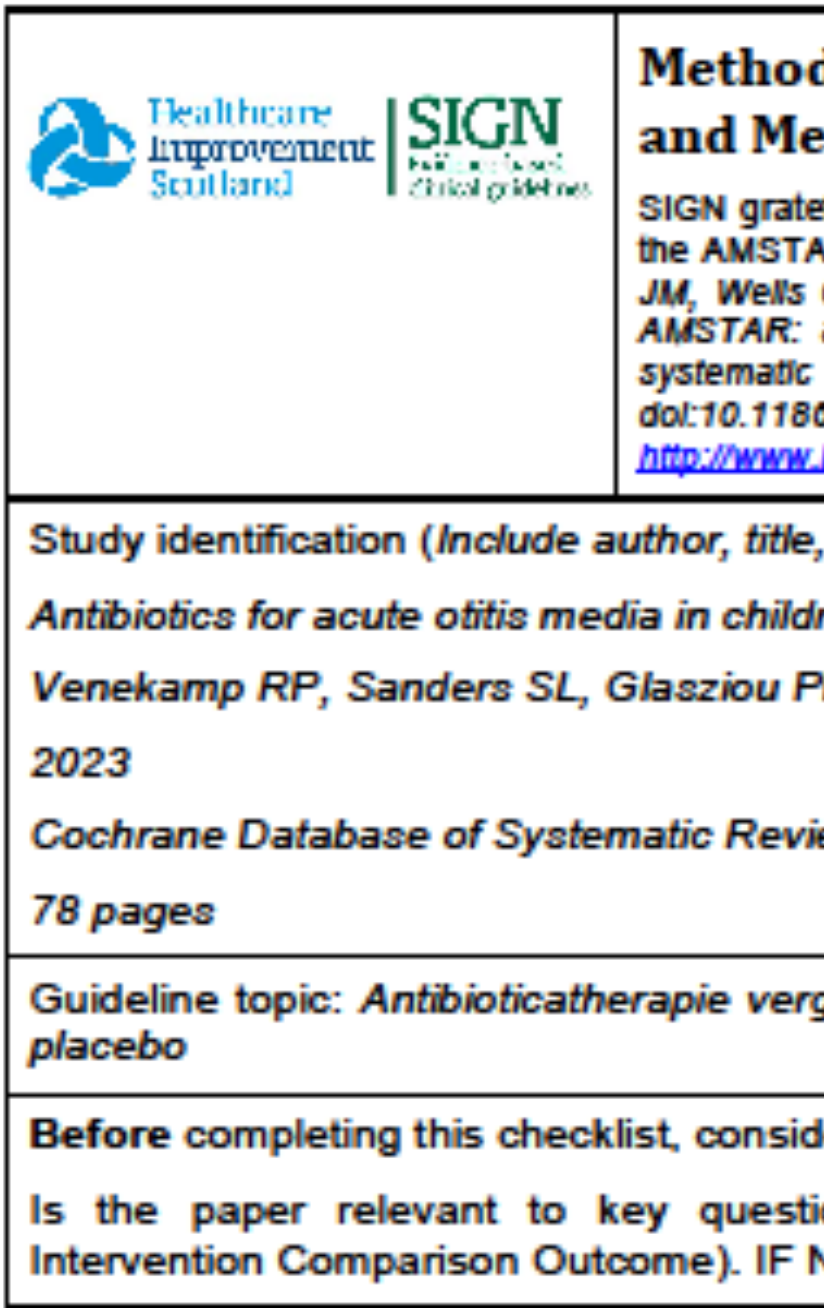
Guideline topic: *efficacy and optimal first-line antibiotics for acute otitis media*

Before completing this checklist, consid

Is the paper relevant to key questi

	Grey/unpublished data was soug
1.6	The excluded studies are listed.
1.7	The relevant characteristics of th studies are provided.
1.8	The scientific quality of the includ assessed and reported.
1.9	Was the scientific quality of the i used appropriately?
1.10	Appropriate methods are used to individual study findings.
1.11	The likelihood of publication bias appropriately.

Bijlage 14



Healthcare Improvement Scotland | SIGN

Method and Me

SIGN grate
the AMSTA
JM, Wells
AMSTAR:
systematic
doi:10.1186
http://www.

Study identification (*Include author, title,*

Antibiotics for acute otitis media in childr

Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou P

2023

Cochrane Database of Systematic Revie

78 pages

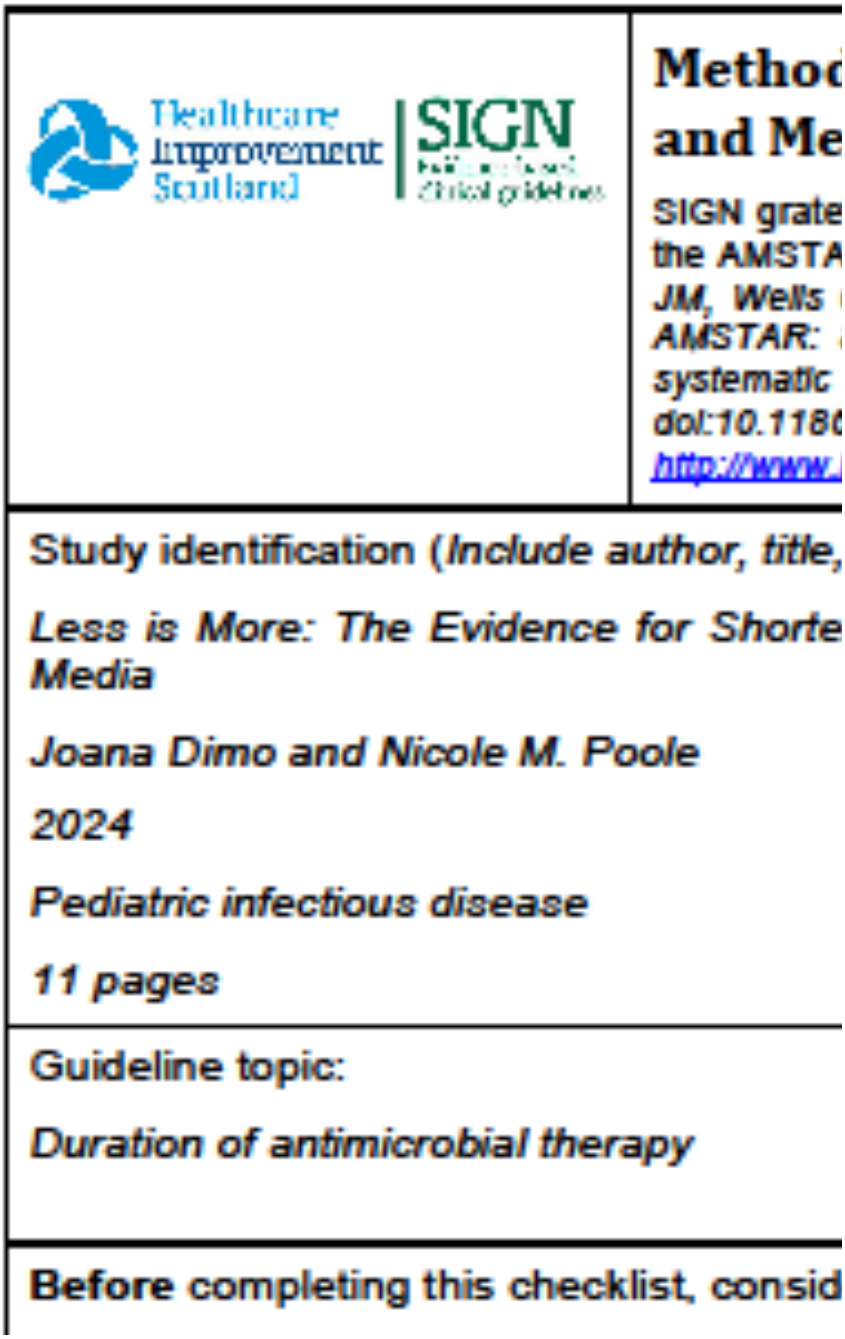
Guideline topic: *Antibioticatherapie verg*
placebo

Before completing this checklist, consid

Is the paper relevant to key questi
Intervention Comparison Outcome). IF N

1.6	The excluded studies are listed.
1.7	The relevant characteristics of th studies are provided.
1.8	The scientific quality of the includ assessed and reported.
1.9	Was the scientific quality of the i used appropriately?
1.10	Appropriate methods are used to individual study findings.
1.11	The likelihood of publication bias appropriately.

Bijlage 15



Healthcare Improvement Scotland | SIGN

Method and Me

SIGN grate
the AMSTA
JM, Wells
AMSTAR:
systematic
doi:10.1186
http://www.

Study identification (*Include author, title,*

Less is More: The Evidence for Shorte Media

Joana Dimo and Nicole M. Poole

2024

Pediatric infectious disease

11 pages

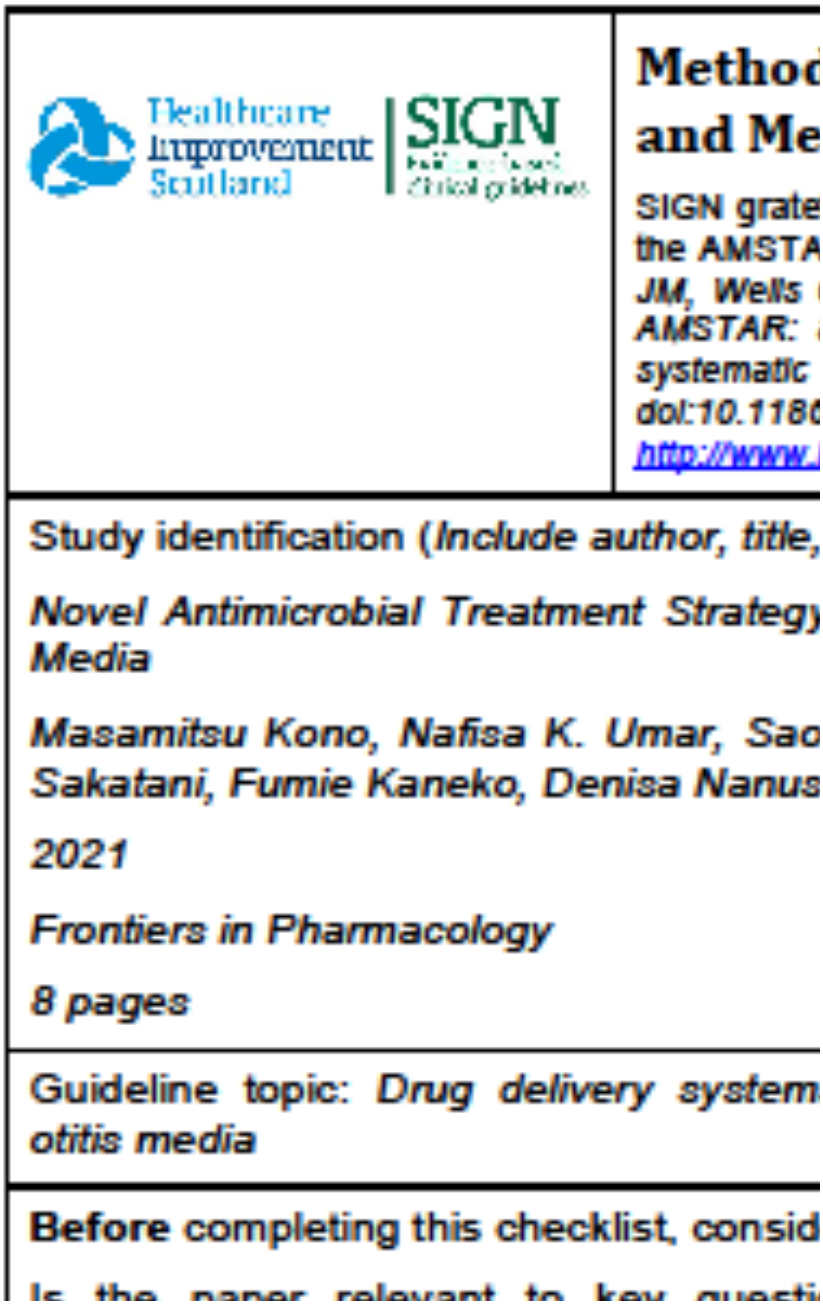
Guideline topic:

Duration of antimicrobial therapy

Before completing this checklist, consid

1.5	Grey/unpublished data was soug
1.6	The excluded studies are listed.
1.7	The relevant characteristics of th studies are provided.
1.8	The scientific quality of the includ assessed and reported.
1.9	Was the scientific quality of the i used appropriately?
1.10	Appropriate methods are used to individual study findings.
1.11	The likelihood of publication bias appropriately.

Bijlage 16



Healthcare Improvement Scotland | SIGN

Method and Me

SIGN grate
the AMSTA
JM, Wells
AMSTAR:
systematic
doi:10.1186
http://www.

Study identification (*Include author, title,*

Novel Antimicrobial Treatment Strategy Media

Masamitsu Kono, Nafisa K. Umar, Sao Sakatani, Fumie Kaneko, Denisa Nanus

2021

Frontiers in Pharmacology

8 pages

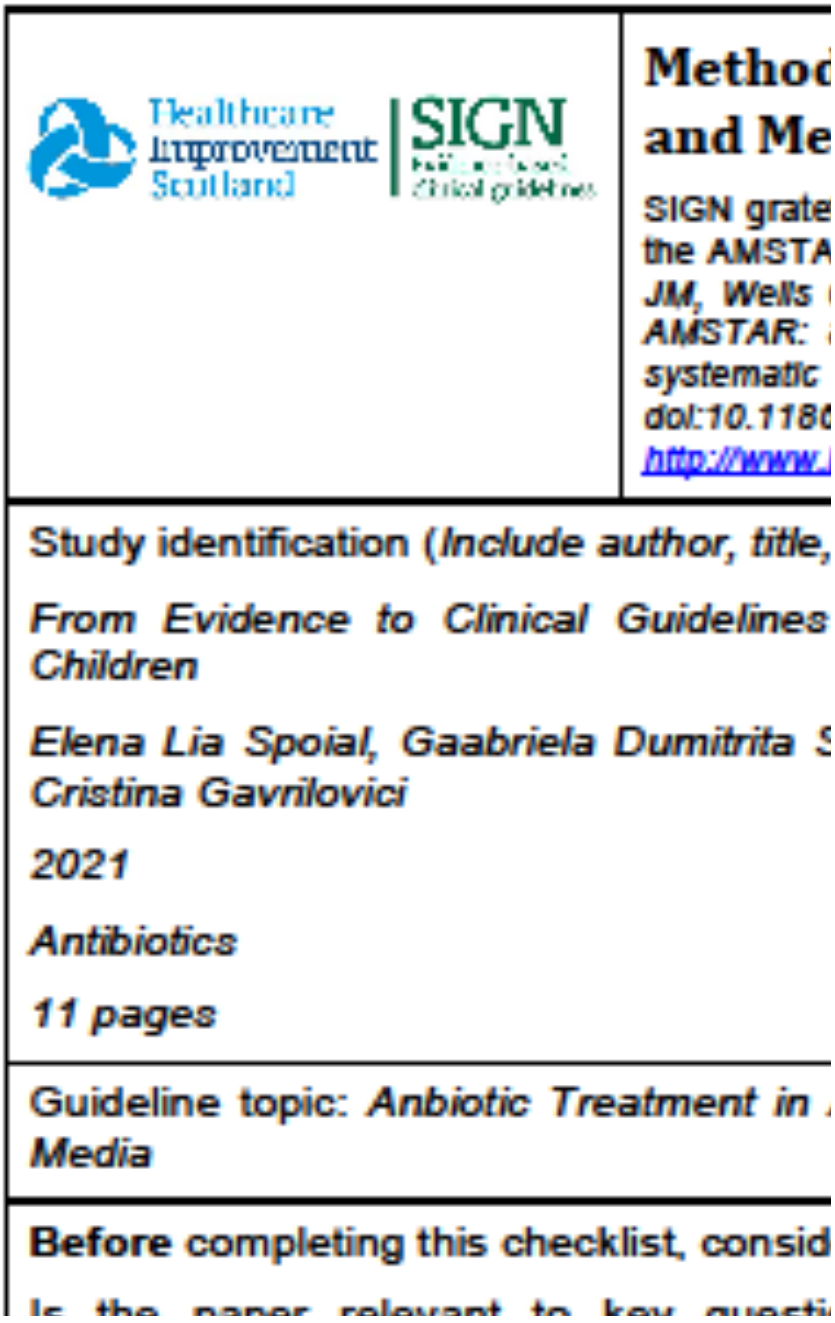
Guideline topic: *Drug delivery system otitis media*

Before completing this checklist, consid

Is the paper relevant to key questi

1.5	Grey/unpublished data was soug
1.6	The excluded studies are listed.
1.7	The relevant characteristics of th studies are provided.
1.8	The scientific quality of the includ assessed and reported.
1.9	Was the scientific quality of the i used appropriately?
1.10	Appropriate methods are used to individual study findings.
1.11	The likelihood of publication bias appropriately.

Bijlage 17



Healthcare Improvement Scotland | SIGN

Method and Me

SIGN grate
the AMSTA
JM, Wells
AMSTAR:
systematic
doi:10.1186
http://www.

Study identification (*Include author, title,*

From Evidence to Clinical Guidelines
Children

Elena Lia Spoial, Gaabriela Dumitrita S
Cristina Gavrilovici

2021

Antibiotics

11 pages

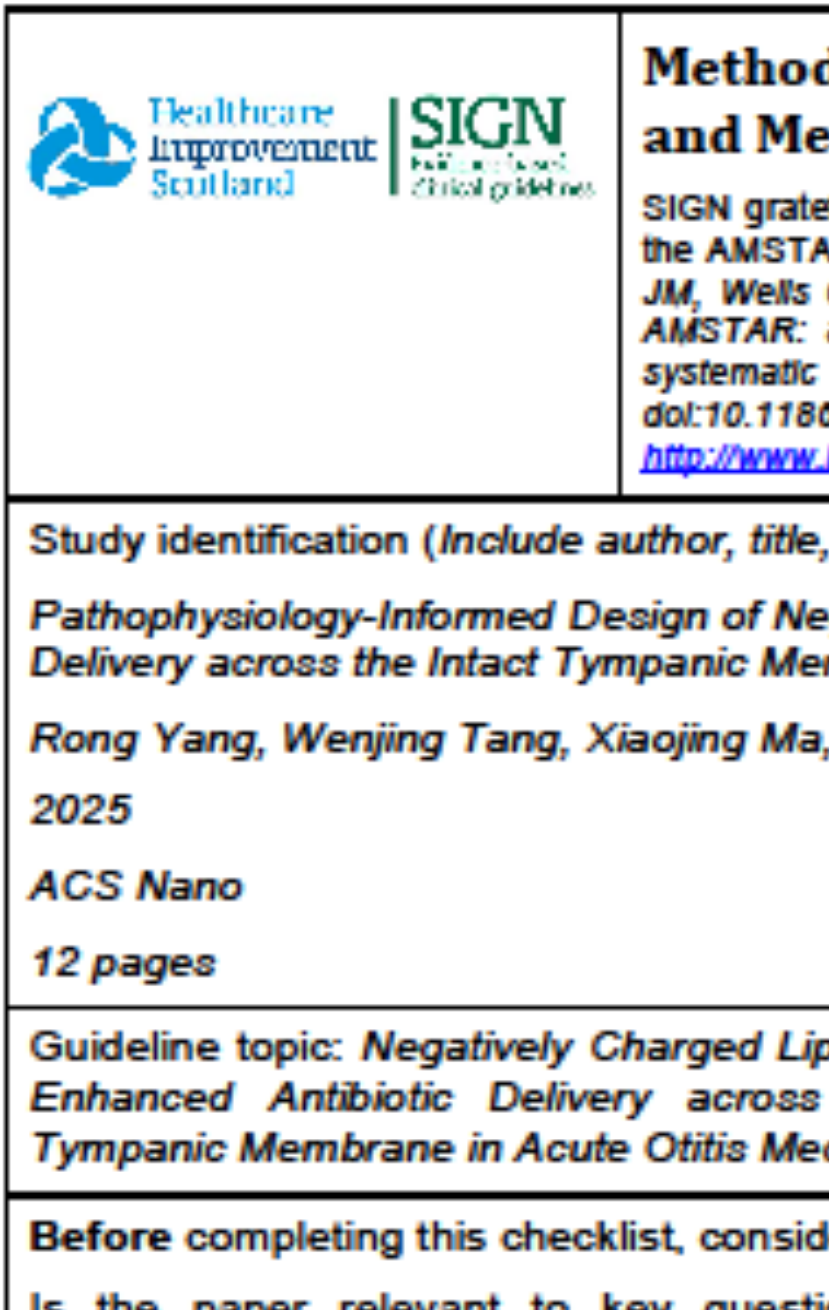
Guideline topic: *Anbiotic Treatment in*
Media

Before completing this checklist, consid

Is the paper relevant to key questi

1.5	Grey/unpublished data was soug
1.6	The excluded studies are listed.
1.7	The relevant characteristics of th studies are provided.
1.8	The scientific quality of the includ assessed and reported.
1.9	Was the scientific quality of the i used appropriately?
1.10	Appropriate methods are used to individual study findings.
1.11	The likelihood of publication bias appropriately.

Bijlage 18



Healthcare Improvement Scotland | SIGN

Method and Me

SIGN grate
the AMSTA
JM, Wells
AMSTAR:
systematic
doi:10.1186
http://www.

Study identification (*Include author, title,*

Pathophysiology-Informed Design of Ne
Delivery across the Intact Tympanic Me

Rong Yang, Wenjing Tang, Xiaojing Ma,

2025

ACS Nano

12 pages

Guideline topic: *Negatively Charged Lip*
Enhanced Antibiotic Delivery across
Tympanic Membrane in Acute Otitis Me

Before completing this checklist, consid

Is the paper relevant to key questi

1.5	Grey/unpublished data was soug
1.6	The excluded studies are listed.
1.7	The relevant characteristics of th studies are provided.
1.8	The scientific quality of the includ assessed and reported.
1.9	Was the scientific quality of the i used appropriately?
1.10	Appropriate methods are used to individual study findings.
1.11	The likelihood of publication bias appropriately.