

Richtlijn Acute Keelpijn

herziening 2017

Odeurs Philippe, Matthys Jan, De Meyere Marc, Peremans Lieve, Van Royen Paul

In opdracht van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn van
EBMPracticeNet

Gevalideerde versie: mei 2017

EBMPracticeNet
Werkgroep
ontwikkeling
richtlijnen
eerste lijn



Inbreng van de patiënt en afweging door de huisarts

Richtlijnen voor goede medische praktijk zijn richtinggevend als ondersteuning en bieden een houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsengeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de context van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijnen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

Inhoud

INLEIDING	4
DOEL VAN DE AANBEVELING	5
SITUERING/ MOTIVATIE	5
PATIËNTENPOPULATIE	5
BEGRIPPEN	5
ETIOLOGIE	6
KLINISCHE VRAGEN	67
<u>VRAAG 1 : WAAROP LET JE TIJDENS DE ANAMNESE EN HET KLINISCH ONDERZOEK BIJ EEN PATIËNT MET ACUTE KEELPIJN ?</u>	8
<u>VRAAG 2 : HOE KOM JE TOT EEN DIAGNOSE BIJ ACUTE KEELPIJN ?</u>	12
<u>VRAAG 3 : WELKE ZIJN DE ALARMSYMPTOMEN BIJ ACUTE KEELPIJN EN WANNEER VERWIJS JE EEN PATIËNT MET ACUTE KEELPIJN DOOR ?</u>	16
<u>VRAAG 4 : WELKE PATIËNTEN KOMEN IN AANMERKING VOOR EEN BEHANDELING MET ANTIBIOTICA ? WELK ANTIBIOTICUM IS DAN AANGEWEEZEN ?</u>	19
<u>VRAAG 5 : WELKE SYMPTOMATISCHE BEHANDELING KAN MEN VOORSCHRIJVEN ?</u>	27
<u>VRAAG 6 : WELKE UITLEG GEEF JE AAN DE PATIËNT WANNEER JE GEEN ANTIBIOTICA VOORSCHRIJFT ?</u>	31
<u>VRAAG 7 : HOE GEBEURT DE OPVOLGING ?</u>	33
<u>VRAAG 8 : WELKE BEHANDELING/BELEID HANTEER JE BIJ RECIDIEVERENCE BACTERIËLE KEELONTSTEEKING ?</u>	35
<u>SAMENVATTING VAN DE KERNBODDSCHAPPEN</u>	38
<u>LIJST MET GEBRUIKTE AFKORTINGEN</u>	40
<u>GRADEN VAN AANBEVELING</u>	40
<u>RANDVOORWAARDEN</u>	41
<u>TOETSELEMENTEN</u>	42
<u>RESEARCHAGENDA</u>	42
<u>TOTSTANDKOMING</u>	42
AUTEURS	42
EXPERTENRONDE	42

BELANGENVERMENGING	43
METHODOLOGIE	43
<u>VALIDATIE</u>	<u>45</u>
<u>HERZIENING EN FINANCIERING</u>	<u>46</u>
<u>VERTALING EN REDACTIE</u>	<u>46</u>

Inleiding

Deze richtlijn is een herziening van de Domus Medica- richtlijn Acute keelpijn¹ uit 1999 met opvolgrapporten in 2003 en 2006. Ze is een adaptatie van de richtlijn van het Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 'Management of sore throat and indications for tonsillectomy'², van de ESCMID richtlijn 'management of acute sore throat'³ en de Standaard acute keelpijn van het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG)⁴.

Acute keelpijn is een frequente klacht in de huisartsenpraktijk (3% van alle redenen voor contact (RFE)). Acute keelpijn is een mogelijk symptoom van verschillende pathologieën. Niet-infectieuze oorzaken van acute keelpijn zijn vooral irritatie : keelpijn ten gevolge van blootstelling aan irritantia, gastro-oesofagale reflux, allergie, iatrogene oorzaken (radiotherapie, medicatie), endocriene en andere algemene oorzaken (menopauze, hypothyroïdie, avitaminose A, diabetes ...). Ook een hoger gelegen infectie (adenoïditis, rhinosinusitis) kan keelpijn veroorzaken.

In deze richtlijn wordt acute keelpijn behandeld in de context van acute infectieuze vormen van faryngotonsillitis. Acute tonsillitis behoort tot de twintig meest gestelde diagnoses in de huisartspraktijk (ongeveer 20 per 1000 patiëntjaren in de jaarlijkse contactgroep- gegevens Intego⁵). Bij personen met acute keelpijn kan men bij ongeveer 30% streptokokken aantonen : deze groep valt uiteen in 1/3 dragers en 2/3 actieve streptokokkeninfecties. Hoogstens 20% van de patiënten met acute keelpijn kan dus enig voordeel hebben van een antibioticum, aangezien enkel bij actieve streptokokkeninfecties antibiotica een gunstige invloed kan hebben, en enkel op de duur van de ziekteperiode. Zelfs bij actieve streptokokkeninfectie is een antibioticum-behandeling klinisch niet altijd relevant, omdat het geen invloed heeft op de preventie van acuut reumatisch lijden, acute post-streptokokken-glomerulonefritis en suppuratieve complicaties. Het komt er dus niet op aan een onderscheid te maken tussen bacteriële en virale infecties, maar eerder tussen patiënten met en zonder risico. Deze gegevens staan in schril contrast met het werkelijke voorschrijfgedrag van artsen die frequenter een antibioticum voorschrijven.

¹ De Meyere M, Matthys J, Cox T. WWH/BAPCOC-Aanbeveiling voor goede medische praktijk : Acute keelpijn. Huisarts Nu 1999 ; 28 (5): 193-201 . Eerste opvolgrapport 2003, Tweede opvolgrapport november 2006 (KCE)

² Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A national clinical guideline 117. April 2010

³ ESCMID Guideline for the management of acute sore throat. Clinical Microbiology and Infection 2012. 18 (suppl 1)

⁴ NHG-Standaard Acute keelpijn (Derde herziening) 2015 Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, Opstelten W, Pos M, Van Staaïj BK, Zwart S.

⁵ Truyers C, Elli S, Goderis G, Buntinx F. 20 jaar Huisartspraktijk in Vlaanderen. Acco Leuven/Den Haag 2015

Belangrijk is dat het beleid rond acute keelpijn voor het grootste deel gebeurt door de huisarts zelf : zelden dient er voor deze klacht te worden verwezen.

Doel van de aanbeveling

Deze richtlijn wil aanbevelingen geven over diagnose en therapie van acute keelpijn, waarbij een infectieuze oorzaak wordt verondersteld. Heel specifiek wordt ook aangegeven voor welke patiënten met acute keelpijn de arts wel antibiotica kan voorschrijven. Doelgroep van deze richtlijn zijn artsen in de ambulante zorg, binnen de eerstelijnsgezondheidszorg.

Situering/ motivatie

De vorige richtlijn over acute keelpijn (van BAPCOC/Domus Medica, toenmalig nog WVVH : Wetenschappelijke vereniging voor Huisartsen) dateert van 1999 met als auteurs M. De Meyere en J Matthys en werd opgesteld op basis van een multidisciplinaire samenwerking met een NKO-arts en een pediater. In opvolging van het KCE rapport van 2006⁶, is h~~Het is~~-noodzakelijk om bestaande richtlijnen ~~regelmatig~~ te herbekijken en op basis van recentere literatuur te herwerken.

Patiëntenpopulatie

Deze richtlijn is van toepassing op kinderen en volwassenen met acute keelpijn. De aanbevelingen gelden voor kinderen vanaf de leeftijd van 3 jaar. Zuigelingen en jonge kinderen klagen niet over keelpijn. Een keelontsteking zal zich bij hen uiten als koorts, malaise, prikkelbaarheid, nachtelijke onrust en bij zuigelingen als slecht drinken.

Begrippen

Tonsillitis is een infectie van het slijmvlies en parenchym van de tonsilla palatina. Tonsillitis kan geïsoleerd voorkomen of als onderdeel van een algehele faryngitis

Faryngitis is een infectie van de slijmvliezen van de farynx

Faryngotonsillitis – het onderscheid tussen de twee entiteiten – tonsillitis en faryngitis- is zowel klinisch als in de literatuur vaak onduidelijk. Daarom wordt er vaak gesproken van acute faryngotonsillitis⁷ . Symptomen van acute faryngotonsillitis omvatten één of meer van volgende : koorts, keelpijn, slikklachten en pijnlijke cervicale lymfeklieren met

⁶ Dirven K, De Sutter A, Van Royen P, Mambourg F, Van Den Bruel A. Herziening bestaande praktijkrichtlijnen. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 43A (D/2006/10.273/48).

⁷ NHG-Standaard Acute keelpijn (Derde herziening) 2015 Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, Opstelten W, Pos M, Van Staaïj BK, Zwart S

mogelijk luchtwegobstructie die tot uiting komt in mondademhaling, snurken en/of apneus⁸

Acuut : korter dan 14 dagen

Recidiverende faryngotonsillitis : voor de definitie wordt gelet op het aantal episoden per jaar of per opvolgende jaren. De definitie komt overeen met de indicatiestelling tot verwijzing naar de 2^{de} lijn en het overwegen van tonsillectomie, namelijk zeven of meer gedocumenteerde episodes van klinisch significante en adequaat behandelde acute keelpijn in het voorgaande jaar of vijf van dergelijke episodes in beide twee voorgaande jaren of drie van dergelijke episodes in alle drie voorgaande jaren⁹

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

Met **acute keelpijn** bedoelen we acute tonsillitis en/of acute faryngotonsillitis

Etiologie

Welke kiemen zijn verantwoordelijk voor acute keelpijn ? Zowel bij kinderen als volwassenen is een acute faryngotonsillitis meestal van virale aard (rhinovirus, coronavirus, adenovirus, (para-)influenzavirus). Dit gaat dan gepaard met andere klachten van een virale infectie zoals verkoudheid, hoofdpijn en spierpijn. Bij minder dan de helft van de gevallen speelt een bacteriële (sur)infectie een rol waarbij de groep A bèta-hemolytische streptokok (*Streptococcus pyogenes*) de meest voorkomende bacteriële verwekker is. Andere bacteriële verwekkers zijn andere hemolytische streptokokken (groep C, G en andere), *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, maar telkens in een beperkt percentage.

Merkwaardig genoeg is op de vraag welke kiemen verantwoordelijk zijn voor acute keelpijn, weinig veranderd de laatste decennia.

Bij acute keelpijn kan in het algemeen bij 40% een virale oorsprong aangetoond worden, bij 30% kan geen pathogene kiem wordt gekweekt en uiteindelijk worden bij 30% pathogene streptokokken gevonden, waarvan dan nog ongeveer 30% dragers zijn (d.w.z. patiënten waarbij pathogene streptokokken aangetoond worden bij een routine kweek zonder dat ze een infectie hebben of klinisch ziek zijn).

Klinische vragen

Voor de volgende klinische vragen worden aanbevelingen geformuleerd :

⁸ Ziekten van Adenoïd en Tonsillen in de Tweede lijn (ZATT) richtlijn. Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied. Amsterdam, 2007

⁹ NHG-Standaard Acute keelpijn (Derde herziening) 2015 Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, Opstelten W, Pos M, Van Staaïj BK, Zwart S

1. Waarop let je tijdens de anamnese en het klinisch onderzoek bij een patiënt met acute keelpijn ?
2. Hoe kom je tot een diagnose bij acute keelpijn ?
3. Welke zijn de alarmsymptomen bij acute keelpijn en wanneer verwijs je een patiënt met acute keelpijn door ?
4. Welke patiënten komen in aanmerking voor een behandeling met antibiotica ? Welk antibioticum is dan aangewezen ?
5. Welke symptomatische behandeling kan men voorschrijven ?
6. Welke uitleg geef je aan de patiënt wanneer je geen antibiotica voorschrijft ?
7. Hoe gebeurt de opvolging ?
8. Welke behandeling/beleid hanteer je bij recidiverende bacteriële keelontsteking ?

Vraag 1 : Waarop let je tijdens de anamnese en het klinisch onderzoek bij een patiënt met acute keelpijn ?

Aanbeveling

Tijdens de intake, heeft men aandacht voor de ideeën, bezorgdheden en verwachtingen van de patiënt en de psychosociale elementen die hier een invloed op hebben (**GRADE 1C**)

Via anamnese en klinisch onderzoek kan men nagaan of vermoeden dat er andere pathologie aanwezig is (o.a. mononucleosis, peritonsillair abces), dat de patiënt ernstig ziek is en/of de patiënt behoort tot een risicogroep (**GPP**)

Toelichting

Patiënten met acute keelpijn kunnen om verschillende redenen en met verschillende verwachtingen tot bij de arts komen. Er is een complex samenspel tussen de agenda van de patiënt, die van de arts, psychosociale factoren en de acute ziekte. Deze kunnen een invloed uitoefenen op de beslissingen die men neemt tijdens de consultatie. Daarom moet de arts tijdens de intake ideeën, bezorgdheden en verwachtingen (ICE- Ideas Concerns Expectations) bij de patiënt verder exploreren.

Het doel van anamnese en klinisch onderzoek is richting te geven aan het diagnostisch beleid en behandeling. Het is belangrijk om onderscheid te maken tussen wat ernstig en behandelbaar is versus waar veilig kan afgewacht worden en/of een symptomatische aanpak een optie is. Wie moet de huisarts doorverwijzen en bij wie moet de huisarts bijkomend onderzoek aanvragen ? Bovendien moet men risicopatiënten identificeren

Anamnese

De huisarts bevraagt volgende symptomen in de anamnese :

Hoelang duurt de **pijn** al?

- langer dan drie dagen : kans op antibioticumeffect is gering
- langer dan zeven dagen : chronische keelpijn die kan berusten op andere oorzaken (omgevingsfactoren, roken)

Hoe verlopen de klachten ?

- snelle progressieve toename versus geleidelijke afname

Begeleidende symptomen

- Algemene ziekte tekens (anders ziek dan anders, prikkelbaar, niet pluis gevoel)
- Hoest u ? (afwezigheid van hoesten maakt bacteriële infectie waarschijnlijker maar mag niet als alarmteken worden geïnterpreteerd of reden om antibiotica voor te schrijven)
- Heeft u **koorts** (temperatuur $\geq 38,5$ °C rectaal) ?
- Kwijlen/speekselloop?
- Heeft u hevige **slikpijn** of problemen met openen van de mond ?
cave: abcesvorming (peritonsillair abces)
- Bent u langer dan zeven dagen **moe**?
cave: mononucleosis infectiosa, leukemie
- Ademhalingsmoeilijkheden (epiglottitis)
- Neusloop (bijna altijd viraal)
- Buikpijn bij kinderen (kan wijzen op een streptococcen-angina)
- Toxisch uitzicht

Orogenitaal contact (bij vermoeden soa)

Wie zijn risicopatiënten?

- oncologische patiënt (chemo- of radiotherapie)
- acuut reumatisch lijden
- verminderde algemene weerstand (HIV infectie, immuunstoornissen, asplenie, ernstig alcoholabusus intraveneus druggebruik, diabetes mellitus) of gebruik van medicatie die weerstand vermindert (orale corticosteroiden, cytostatica, DMARD's (disease-modifying antirheumatic drugs), thyreostatica, fenytoïne, neuroleptica en immunosuppressiva)
- GABHS (Groep A beta-hemolytische streptokokken)-epidemie in gesloten gemeenschap
- toxisch syndroom: ernstige ziekte toestand met hoge koorts, lage bloeddruk en gastro-intestinale verschijnselen zoals braken en diarree
- recidieven ≥ 5 per jaar (twee jaar na elkaar)
- recente prothese chirurgie en hartkleplijden met risico op endocarditis

Deze lijst is niet limitatief. De huisarts oordeelt op basis van risicofactoren, voorgeschiedenis en kliniek wie die risicopatiënten (kunnen) zijn (bijvoorbeeld patiënten met diabetes, hartfalen, kleplijden, astma, ...).

Lichamelijk onderzoek

Algemeen

- Temperatuur meten (rilkoorts kan wijzen op een ernstige bacteriële infectie)
- Bloeddruk en pols
- Bij vermoeden van mononucleosis infectiosa of leukemie: onderzoek naar klieren, lever, milt

Mond en keel

Inspectie van mond- en keelholte

- Beslag op tonsillen (wijst niet per definitie op bacteriële infectie), peri-tonsillair oedeem, problemen bij openen mond (trismus)
- Uni/bilateraal infiltraat (unilateraal bv bij Plaut Vincent angina en peritonsillair abces)
- Verplaatsing van uvula en/ of verplaatsing van tonsil naar mediaal: abces
- Erosie of ulceratie: aften, herpes
- Enkel faryngitis en/of ook ontsteking van tonsillen
- Petechiën: mononucleosis infectiosa, streptokokken, stafylokokken, meningokokken.

Palpatie van de nek

- aanwezigheid van gezwollen en/of drukpijnlijke klieren in hals
- Vergrote lymfeklieren op andere plaatsen dan submandibulair: mononucleosis ?
- Vergrote, pijnlijke schildklier: subacute thyroïditis

Andere infectiehaarden: sinussen, oren, tanden, onderste luchtwegen

Huid?

- Roodvonk (scarlatina) uitsluiten: peri-orale bleekheid, kersrode tonsillen, frambozentong doen denken aan roodvonk, daarnaast ook exantheem en teken van Pastia (rode strepen in liezen en okselplooien)
- Bij vermoeden van mononucleosis infectiosa of leukemie: verder onderzoek naar klieren, lever, milt.
- Huidskleur: cyanose
- Huid nakijken op petechiën bij een ernstig zieke patiënt

Onderbouwing

Deze kernboodschap werd overgenomen vanuit de SIGN richtlijn (1), maar aangepast aan de context en het kader van de huisartsgeneeskunde in België. Het belang van het patiënten perspectief is in vele onderzoeken aangetoond. In verband met het antibioticagebruik bij keelpijn weet men dat patiënten die een antibioticum verwachten, vooral in de eerste plaats een grondig onderzoek willen en een effectief middel tegen de pijn (2). Het bleek ook dat een grondige exploratie van bezorgdheden en verwachtingen bij de patiënt verband houdt met minder nieuwe medicatievoorschriften (3). Anderzijds verhoogt het voorschrijven van antibiotica voor acute keelpijn bij patiënten het geloof in antibiotica en de kans dat ze hiervoor terug op raadpleging komen in de toekomst (4).

In de literatuur bestaat er geen echte onderbouwing voor de items die bevestigd moeten worden tijdens de anamnese en evenmin voor het klinisch onderzoek. Dit good practice point (GPP) werd opgesteld op basis van een consensusprocedure (volgens de Delphi procedure met twee rondes) uitgaande van de formulering zoals in de oorspronkelijke Domus Medica/BAPCOC richtlijn acute keelpijn (1999) en de NHG-Standaard Acute Keelpijn (5).

Referenties

- (1) SIGN. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A national clinical guideline. April 2010
- (2) van Driel ML, De Sutter A, Deveugele M, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? *Ann Fam Med* 2007; 4:494-9
- (3) Matthys J, Elwyn G, Van Nuland M, et al. Patients' ideas, concerns, and expectations (ICE) in general practice: impact on prescribing. *Br J Gen Pract* 2009; 58: 29-36
- (4) Little P, Gould C, Williamson I, Warner G, Gantley M, Kinmonth AL. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat : the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ* 1997 ; 315(7104): 350-2
- (5) NHG-Standaard Acute keelpijn (Derde herziening) 2015 Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, Opstelten W, Pos M, Van Staa BK, Zwart S.

Vraag 2 : Hoe kom je tot een diagnose bij acute keelpijn ?

Aanbeveling

Maak een onderscheid tussen ernstige en niet-ernstige vormen van keelontsteking. Ernstige vormen van keelontsteking zijn :

- faryngotonsillitis bij een ernstige zieke patiënt
- het vermoeden van een peritonsillair infiltraat
- het vermoeden van een epiglottitis (**GPP**)

Bepaal bij een niet-ernstige vorm van keelontsteking of er een verhoogd risico is op complicaties (GPP**)**

Toelichting

De huisarts maakt een onderscheid tussen ernstige en niet-ernstige vormen van keelontsteking, omdat dit de verdere keuze om antibioticabehandeling te starten kan bepalen.

Een huisarts zal een patiënt als **ernstig ziek** beoordelen, als een niet-pluisgevoel¹⁰ wordt ervaren op basis van forse algemene ziekteverschijnselen (koorts $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ en ernstige malaise, bedlegerig geworden) , een abnormaal beloop van de ziekte en/of een combinatie van ernstige klachten en bevindingen bij lichamelijk onderzoek (zoals problemen bij openen mond, slikbelemmering en kwijlen/speekselvloed).

Een **peritonsillair infiltraat** wordt vermoed bij eenzijdige symptomen, zoals een afwijkende stand van de voorste farynxboog, deviatie van de uvula naar de gezonde kant of verplaatsing van de tonsil naar onder en mediaan door zwelling, al dan niet gepaard met pijn uitstralend naar het ipsilaterale oor, bij ernstige slikklachten, kwijlen door slikproblemen, het niet kunnen openen van de mond, vergroting van lymfeklieren in de hals en stemverandering. Een peritonsillair infiltraat gaat vooraf aan een peritonsillair abces- en de verschijnselen zijn in beginsel gelijk aan die van een abces (zie vraag 3). Hierbij kan ook gedacht worden aan andere diepe halsinfecties, die als complicaties van faryngotonsillitis kunnen ontstaan (parafaryngeaal abces, retrofaryngeaal abces, Lemierre syndroom, sepsis beeld) (zie ook vraag 7).

¹⁰ Niet-pluis betekent dat de huisarts een onbestemd gevoel heeft omdat hij/zij ongerust is over een mogelijk ongunstige afloop.

Stolper E, Van Royen P, Van de Wiel M, Van Bokhoven M, Houben P, Van der Weijden T, Dinant G. Consensus on gut feelings in general practice. BMC Family Practice 2009, 10:66

Een **epiglottitis** wordt vermoed bij een patiënt met koorts, keelpijn en een typische anamnese zoals acute, snel progressieve pijn, pijn bij slikken, een veranderde stem, kwijlen of bij een minder typische anamnese als er een discrepantie bestaat tussen de ernst van de klachten en weinig afwijkende bevindingen bij keelonderzoek. Ook bij signalen van hogeluchtwegobstructie (gebruik van hulpademhalingspijpen, neusvleugelen, inspiratoire stridor, driepoothouding waarbij de patiënt iets vooroverbogen zit met de tong uit de open mond, zodat het speeksel naar buiten kan lopen, soms op beide armen steunend) bij een patiënt met keelpijn. Pijn bij palpatie van de larynx en opgezette lymfeklieren eveneens passen bij een epiglottitis. Bij kinderen is het klassieke beeld van een oedemateuze epiglottitis een kersrode zwelling, hetgeen de diagnose epiglottitis zeker maakt. Bij volwassenen kan men de epiglottis niet zien. Het gevoel iets te moeten wegschrappen kan wijzen op een gezwollen epiglottis.

De huisarts schat het risico in op complicaties op basis van de anamnese (zie vraag 1)

Onderbouwing

Er is geen prospectief onderzoek beschikbaar naar de voorspellende waarde van klinische symptomen gerelateerd aan de uitkomsten van verder beleid en behandeling. Dus exacte criteria vaststellen voor een 'ernstige zieke patiënt' is niet mogelijk. We zijn uitgegaan van de consensus zoals geformuleerd binnen de Nederlandse NHG Standaard Acute Keelpijn (1) en hebben dit ter consensus voorgelegd aan een Vlaamse groep van huisartsen en kinderartsen.

Acute epiglottitis wordt meestal veroorzaakt door een bacterie, waarvan H.influenzae type B de beruchtste is. Infecties met andere bacteriën, zoals streptokokken, hebben een trager beloop, beperken zich niet tot de epiglottis en geven minder risico op luchtwegafsluiting. Na invoering van de Hib-vaccinatie is de incidentie van epiglottitis afgenomen en wordt epiglottitis relatief vaker bij volwassenen gediagnosticeerd, maar deze worden dan vaak veroorzaakt door andere kiemen zoals *S. pyogenes*. Internationaal wordt een melding gemaakt van een stijging van de incidentie van epiglottitis bij volwassenen, momenteel ongeveer 3/100.000 volwassenen (2). De prevalentie van symptomen (in % bij respectievelijk volwassenen en kinderen) zijn keelpijn (89% en 50%), slikpijn (82% en 26%), omfloerste stem (79% en 79%), koorts (26% en 57%), kwijlen (22% en 38%), cervicale lymfadenopathie (55% en 50%), inspiratoire stridor (27% en 80%), dyspneu (37% en 80%), pijn bij palpatie van de larynx (79% en 38%), lichte hoest (15% en 30%) en een driepoothouding, d.w.z. rechtop zittend en naar voren leunend met de tong uit de mond en het hoofd naar voren (percentages onbekend) (3)

Om verschillende redenen is het klinisch niet relevant om verdere diagnostiek te doen naar GABHS-angina. Zoals vermeld in de inleiding, komt het er niet op aan een

onderscheid te maken tussen bacteriële en virale infecties, maar eerder tussen patiënten met en zonder risico.

Bovendien is er geen ideale test om de diagnose van GABHS-angina te stellen.

De **Centor criteria** werden in 1981 opgesteld op basis van patiënten die zich op de spoedgevallen aanboden (4). Het gaat om de volgende klinische criteria, waarbij elk criterium één punt krijgt:

- ontstoken amandelen met exsudaat
- gezwollen pijnlijke lymfeklieren in de halsstreek
- koorts $>38^{\circ}\text{C}$
- afwezigheid van hoest

De McIsaac score maakt een correctie voor de leeftijd. Bij kinderen tussen 3 en 14 jaar wordt er één punt bijgeteld gezien er meer infecties met Streptokokken voorkomen en boven de leeftijd van 45 jaar wordt er één punt afgetrokken (5). De studie van Fine valideert de Centor score bij 140 000 patiënten op verschillende tijdstippen in de eerste lijn. Op basis daarvan kunnen de we nakans op een streptokokken infectie zo correct mogelijk bepalen (6). De nakans op een streptokokkeninfecties werd in verschillende onderzoeken/settings en bij aanwezigheid van één of meerdere Centor criteria nagegaan. Bovendien varieert de nakans afhankelijk van de voorkans (m.a.w. met het risicoprofiel). Bij een voorkans tussen 5 en 20 % varieert de nakans als volgt (7):

- bij ≥ 4 criteria : 17-49 %
- bij 3 criteria : 12-40 %
- bij 2 criteria : 8-31 %
- bij 1 criterium : 6- 22 %
- bij ≤ 0 criteria : 1-8 %

Naarmate er meer criteria aanwezig zijn, stijgt de specificiteit en daalt de sensitiviteit. Bij een Centor score van ≥ 3 is er een redelijke specificiteit (0.82, 95% CI 0.72 tot 0.88) (7).

De individuele of gecombineerde tekens voorspellen maar matig betrouwbaar de aanwezigheid van een GABHS- en zeker in settings met een lage prevalentie van streptokokkeninfectie zoals de eerste lijn.

Alhoewel de methode van de **keelkweek** als gouden standaard wordt gebruikt, is zowel de sensitiviteit als specificiteit niet optimaal. Een keelkweek heeft maar beperkt nut : (i) in vele gevallen met een positieve cultuur is er geen serologisch bewijs van infectie; (ii) er zijn vele asymptomatische dragers van streptokokken; (iii) zelfs na adequate behandeling faalt de therapie op bacteriologisch vlak; en (iv) de organismen die geïsoleerd worden vanop het mucosa oppervlak correleren niet goed met wat zich in de diepe weefsel voordoet (8) . Bovendien is het belangrijkste nadeel dat men enkele dagen moet wachten vooraleer de uitslag bekend is , terwijl snelle behandeling met antibiotica nodig is om enig effect te bekomen.

De **snelle streptest of antigeendetectietest** kan de aanwezigheid van groep-A streptokokken binnen een tijdbestek van 5 à 10 minuten aantonen. De snelle streptest heeft een sensitiviteit tussen 70 en 90 % en een specificiteit van meer dan 95 % (9,10). Omwille van de lage sensitiviteit lijkt de streptest een onbruikbare test voor de huisarts (10 tot 30% vals-negatief). Tot dertig procent van de zieken wordt dus gemist. Uit onderzoek blijkt dat de snelle streptest een positief voorspellende waarde heeft van 70-90 % en een negatief voorspellende waarde van 85-95 %. Enkel in combinatie met de aanwezigheid van 3 of 4 Centorcriteria, is er een meerwaarde. (11).

Ook verhoogde CRP concentraties blijken niet geassocieerd te zijn met GABHS, zodat ook deze test niet bruikbaar is om een onderscheid te maken tussen een GABHS-angina en een andere etiologie van acute keelpijn (12).

Referenties

- (1) NHG-Standaard Acute keelpijn (Derde herziening) Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, Opstelten W, Pos M, Van Staaij BK, Zwart S..
- (2) Berger G, Landau T, Berger S, Finkelstein Y, Bernheim J, Ophir D. The rising incidence of adult acute epiglottitis and epiglottic abscess. *Am J Otolaryngol.* 2003;24:374-83.
- (3) De Saint Aulaire C, Meinesz SF, Verschuur HP. Epiglottitis: een kinderziekte bij volwassenen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:177-81.
- (4) Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981; 1: 239–246.
- (5) McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Can Med Assoc J* 1998; 158: 75–83.3.
- (6) Fine AM, Nizet V, Mandl KD, Large-Scale Validation of the Centor and McIsaac Scores to Predict Group A Streptococcal Pharyngitis. *Arch Intern Med.* 2012; 172(11):847-852.
- (7) Aalbers J, O'Brien KK, Chan WS, Falk GA, Teljeur C, Dimitrov BD, Fahey T. Predicting streptococcal pharyngitis in adults in primary care: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs and validation of the Centor score. *BMC Med.* 2011 Jun 1;9:67. doi: 10.1186/1741-7015-9-67.
- (8) Del Mar C. Managing sore throat: a literature review. I. Making the diagnosis. *Med J Aust* 1992;156(8):572-5.
- (9) Morandi PA, Deom A, Mauris A, Rohner P. External quality control of direct antigen tests to detect group A streptococcal antigen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(11):670-4
- (10) Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:571-80.
- (11) Schouwenburg M, Verheij T. Akute keelpijn: de toegevoegde waarde van de streptest. *Huisarts & Wetenschap* 2013; 56(4): 170-3
- (12) Calvino O, Llor C, Gomez F, Gonzalez E, Sarvise C, Hernandez S. Association between C-Reactive Protein Rapid Test and Group A Streptococcus Infection in Acute Pharyngitis. *J Am Board Fam Med* 2014; 27(3): 424-6

Vraag 3 : Welke zijn de alarmsymptomen bij acute keelpijn en wanneer verwijst je een patiënt met acute keelpijn door ?

Aanbeveling

Keelpijn in combinatie met ernstige stridor en/of respiratoire insufficiëntie en/of ernstige slikklachten is een absolute indicatie voor verwijzing naar het ziekenhuis. (GPP)

Bij ademhalingsmoeilijkheden worden ambulante pogingen tot onderzoek van de keel best vermeden (GPP)

Toelichting

Verwijzing naar het ziekenhuis is nodig bij alle patiënten met acute keelpijn die eveneens te kampen hebben met ernstige stridor, een progressief moeilijker wordende ademhaling, toenemende pijn of ernstige systemische symptomen. Onder ernstige slikklachten verstaan we het daadwerkelijk "niet kunnen slikken", en niet enkel pijn bij slikken.

Als deze patiënten ook de typische kenmerken vertonen zoals bij een peritonsillair infiltraat (eenzijdige symptomen, zoals een afwijkende stand van de voorste farynxboog, deviatie van de uvula of verplaatsing van de tonsil, ernstige slikklachten, het niet kunnen openen van de mond, vergroting van lymfeklieren in de hals en stemverandering- zie vraag 2), dan wordt een peritonsillair abces vermoed, wat drainage en parenterale antibiotica kan vereisen.

Het kan ook gaan om een hoge luchtwegobstructie t.g.v. epiglottitis. Let vooral op een inspiratoire stridor (zie voor de andere typische kenmerken vraag 2)

Bij jongvolwassenen met mononucleosis infectiosa is er soms de onmogelijkheid om te slikken, waardoor een ziekenhuisopname zich kan opdringen.

Patiënten met een ernstige ongecompliceerde tonsillitis die dysfagie en dehydratatie ontwikkelen, dienen mogelijk verwezen te worden naar het ziekenhuis.

Ook bij risicopatiënten (zie supra) kan de drempel om te verwijzen verlaagd zijn. Bij vermoeden van meningitis met begeleidend symptomen zoals petechiën, is opname ook aangewezen. Tenslotte dient de huisarts voldoende alert te zijn bij een atypisch beeld of verloop en de patiënt door te verwijzen (zie ook vraag 7)

Bij ademhalingsmoeilijkheden bestaat het vermoeden van een hoge luchtwegobstructie ten gevolge van een epiglottitis. Manipulatie door een te diep geplaatste spatel kan gevaarlijk zijn doordat de epiglottis plots de luchtweg afsluit.

Als een patiënt met een (vermoeden van) epiglottitis en duidelijke tekens van hogeluchtwegobstructie en cyanose buiten bewustzijn raakt, kan de (huis)arts desnoods overgaan tot (naald)coniotomie¹¹.

Onderbouwing

Dit good practice point (GPP) werd opgesteld op basis van een consensusprocedure (volgens de Delphi procedure met twee rondes) bij huisartsen en kinderartsen uitgaande van de formulering zoals in de SIGN richtlijn (1)

Er is geen onderzoek gevonden over het gevaar van spatelonderzoek bij een vermoeden van epiglottitis. Vanouds wordt spatelonderzoek bij kinderen met een vermoeden van epiglottitis afgeraden omdat, door een andere anatomie, er theoretisch meer kans is op verergering van de epiglottiszwellings door de manipulatie van de epiglottis of door het opwekken van de braakreflex.

Coniotomie is de enige levensreddende noodbehandeling bij een totale bovenste luchtwegobstructie. Wachten op de ambulance is geen optie omdat het verloop van gebeurtenissen bij een totale luchtwegobstructie zeer snel is. Deze betreffen in volgorde: de patiënt is direct onrustig, grijpt naar zijn hals en kan niet spreken of ademen, na 30 tot 90 seconden treedt cyanose op, na 60 tot 120 seconden treedt hypertensie op, na 60 tot 180 seconden treden epileptische insulten en bewustzijnsverlies op, na 120 seconden treden wijde lichtstijve pupillen op en na 180 seconden treedt bradycardie en hypotensie in, gevolgd door circulatiestilstand (1). Complicaties van een coniotomie zijn bloeding, zenuwletsel of oesofagusperforatie. Deze treden op bij 10 tot 40% van de patiënten. Er is discussie of alle huisartsen zich zouden moeten trainen in het doen van een coniotomie, vanwege de zeldzaamheid, de bijwerkingen en onduidelijkheid over eenduidige en meetbare indicaties in de eerste lijn. Een coniotomie dient alleen in laatste instantie verricht te worden bij een patiënt met vermoedelijke epiglottitis en hoge luchtwegobstructie, als alle pogingen tot beademing gefaald hebben of onmogelijk zijn en de patiënt juist buiten bewustzijn is (2).

Dit good practice point (GPP) werd opgesteld uitgaande van de SIGN richtlijn (1) en met toelichting vanuit de NHG standaard (3). De formulering en toelichting werd qua

¹¹ Een coniotomie wordt uitgevoerd als de patiënt op de rug ligt door een naald uit een coniotomieset of een 14G of 16G infuusnaald door de membrana cricothyroidea te steken in de richting van het borstbeen, onder een hoek van 30 graden met de keel. Spuit daarna de naald met lucht door om eventuele weefselresten te verwijderen. De canule moet daarna goed gefixeerd worden zodat deze er niet uit kan (door de hoge druk wil de canule er uit). Beademing kan daarna plaatsvinden door de naald.

formulering en haalbaarheid in de huisartspraktijk getoetst via een consensusprocedure (volgens de Delphi procedure met twee rondes) bij huisartsen en kinderartsen

Referenties

- (1) SIGN. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A national clinical guideline. April 2010
- (2) De Koning Gans JMM, Zwart DLM, Kalkman CJ. Acute hoge luchtwegobstructies in de eerste lijn. Coniotomie door de huisarts. Ned Tijdschr Geneesk 2010;154:A1299.
- (3) NHG-Standaard Acute keelpijn(Derde herziening) Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, Opstelten W, Pos M, Van Staaïj BK, Zwart S..

Vraag 4 : Welke patiënten komen in aanmerking voor een behandeling met antibiotica ? Welk antibioticum is dan aangewezen ?

Aanbeveling

Overweeg antibiotica bij ernstig zieke patiënten en bij risicopatiënten. De voordelen van antibiotica moeten afgewogen worden ten opzichte van de nevenwerkingen, het effect op de commensale flora, het toegenomen risico op resistentie, alsook medicalisering en kostprijs. (GRADE 2C)

Als antibiotica geïndiceerd zijn, wordt fenoxymethylpenicilline (= penicilline V), driemaal per dag gedurende 7 dagen aanbevolen. (GRADE 1A)

Toelichting

Een precieze diagnose stellen bij patiënten met acute keelpijn is moeilijk. Op basis van symptomen en klinische tekenen is het onmogelijk om een onderscheid te maken tussen een bacteriële dan wel een virale oorzaak. Het is echter belangrijker om vooral het risico in te schatten op complicaties dan wel het onderscheid te maken tussen een bacteriële of virale oorzaak. Bovendien moet men in de overweging meenemen dat suppuratieve en niet-suppuratieve complicaties niet altijd te vermijden zijn door antibiotica, en dat dit ook afhangt van de virulentie van de kiem en immuniteit van de gastheer.

Als antibiotica geïndiceerd zijn, wordt best gestart binnen twee dagen na het begin van de klachten. Als het onduidelijk is, wordt het nut van een uitgesteld antibioticavoorschrift als alternatief in vraag gesteld. Het is beter om patiënten opnieuw te evalueren als de klachten niet verbeteren of verergeren.

Penicilline als behandeling voor GABHS (Groep A beta-hemolytische streptokokken) wordt ondertussen al meer dan een halve eeuw aanbevolen als eerste keuze antibioticum bij acute keelpijn, en dit in zowel Amerikaanse als Europese richtlijnen (1). Penicillines worden aanbevolen wegens hun bewezen effectiviteit, veiligheid, lage kostprijs en hun nauwe spectrum. Amoxicilline wordt vaak gebruikt bij jonge kinderen wegens een betere smaak en beschikbaarheid in siropen in sommige landen, doch deze wordt bij oudere kinderen best vermeden wegens het mogelijk optreden van een rash bij patiënten met een Epstein-Barr virusinfectie. In de zestiger jaren van de voorbije eeuw werd de incidentie van deze rash geraamd op 80-100% bij alle EBV

patiënten die behandeld werden met aminopenicillines (amoxiciline). Recent werd echter een veel lagere incidentie rond de 30% gerapporteerd (2). GABHS hebben over de laatste vijf decennia geen resistentie ontwikkeld tegen penicilline, en er is tot op heden geen stijging in de penicilline minimale inhiberende concentratie (3).

Wat betreft de precieze dosering van fenoxymethylpenicilline of Penicilline V is er weinig evidentie terug te vinden in de vakliteratuur. Drie miljoen eenheden in drie dagdosissen lijkt algemeen aanvaard. In België bestaat Penicilline ~~V~~^G heden enkel onder vorm van Peni-Oral®, een verpakking van 15 tabletten van telkens 1 miljoen eenheden Penicilline V. Rekening houdende met Belgische zorgcontext en de aanbevelingen van de Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk (3) suggereren wij 3 dagdosissen van 1.000.000 eenheden Penicilline V gedurende 7 dagen. Bij zeer ernstig immuungecompromitteerde patiënten kan een langere kuur een overweging zijn.

Als antibiotica geïndiceerd zijn, moet ook gevraagd worden naar mogelijk IgE-gemedieerde penicilline-allergie. Voor de keuze en dosering van antibiotica volgen we de richtlijnen van BAPCOC (4).

Eerste keuze: (GRADE 1B)

- fenoxymethylpenicilline

Kind: 50 000 IE/kg per dag in 3 à 4 giften gedurende 7d

Volwassene: 3 000 000 IE per dag in 3 giften gedurende 7d; best tussen de maaltijden te nemen

Daarnaast vermeldt BAPCOC nog een aantal mogelijkheden indien er een overgevoeligheid of onbeschikbaarheid zou bestaan voor fenoxymethylpenicilline:

Alternatief bij onbeschikbaarheid van fenoxymethylpenicilline of bij niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie: (GRADE 1C)

- cefadroxil

Kind: 30 mg/kg per dag in 2 à 3 giften gedurende 7d

Volwassene: 2 g per dag in 2 giften gedurende 7d

- cefalexine

Volwassene: 2 g per dag in 2 à 4 giften gedurende 7d

Alternatief bij IgE-gemedieerde penicilline-allergie: (GRADE 1C)

- clarithromycine

Kind: 15 mg/kg per dag in 2 giften gedurende 7d

Volwassene: 500-1 000 mg per dag in 2 giften gedurende 7d

- *azithromycine*

Kind: 10 mg/kg per dag in 1 gift gedurende 3d; of eerste dag 10 mg/kg in 1 gift, dan 5 mg/kg per dag in 1 gift gedurende 4d

Volwassene: 500 mg per dag in 1 gift gedurende 3d; of eerste dag 500 mg in 1 gift, dan 250 mg per dag in 1 gift gedurende 4d

- *roxithromycine*

Volwassene: 300 mg per dag in 2 giften gedurende 7d

Addendum: magistrale bereiding op basis van fenoxymethylpenicilline

Siroop voor kinderen

R/ Kaliumfenoxymethylpenicilline siroop zonder suiker voor kinderen aan 32,5 mg/ml of 50 000 IE/ml TMF

S/ 50 000 IE/kg per dag in 3 of 4 giften (= 1 ml/kg per dag in 3 of 4 giften)

Siroop voor volwassenen

R/ Kaliumfenoxymethylpenicilline siroop zonder suiker voor volwassenen aan 130 mg/ml of 200 000 IE/ml TMF

S/ 3 000 000 IE per dag in 3 giften (= 3 x 5 ml per dag)

Opmerking: De siroop kan 2 weken bewaard worden in de koelkast. De hoeveelheid te bereiden siroop kan aangepast worden in functie van het lichaamsgewicht van de patiënt. Een magistrale bereiding van penicilline is niet altijd gemakkelijk te bekomen omwille van de hoge kostprijs van een eenheid fenoxymethylpenicilline en de korte bewaartijd.

Penicilline V is, indien een antibioticum nodig is, een eerste keuze bij bacteriële faryngitis die door groep A β -hemolytische streptokokken wordt veroorzaakt. Voor jonge kinderen is er geen bruikbare vorm van penicilline V op de markt, en de praktische modaliteiten laten niet toe een siroop magistraal te bereiden. Een siroop op basis van cefadroxil is in dit geval een goed alternatief (5)

Onderbouwing

Antibiotica zijn iets effectiever dan placebo bij het bestrijden van acute keelpijn. Uit een Cochrane meta-analyse (6) blijkt dat antibiotica de symptomen het meest reduceren op dag 3. Het effect is echter beperkt. Zo moet men 5 patiënten behandelen met antibiotica om op dag 3 één extra patiënt zonder keelpijnklachten

te bekomen, dus de NNTB (number needed to benefit) is 5. Om dat effect na één week te bekomen, moet men al 21 patiënten met antibiotica behandelen. Dezelfde meta-analyse toont eveneens aan dat de NNTB hoog is wat betreft preventie van suppuratieve (sinusitis, otitis,...) en non-suppuratieve complicaties (acute glomerulonefritis, acute reumatische koorts,...).. Antibiotica verkorten de symptomatische periode met gemiddeld 16 uur. Rekening houdend met het sterk gedaalde risico op complicaties t.o.v. de oorspronkelijk geïnccludeerde studies uit de jaren '50, is de kans dat een antibioticum een non-suppuratieve complicatie voorkomt ongeveer even groot als de kans op een ernstige anafylactische reactie op het antibioticum (incidentie van 0,01 tot 0.3 %); de NNTB is ongeveer 200 om één geval van acute otitis media te voorkomen.

Uit een prospectieve studie (7) blijkt dat ernstige suppuratieve verwikkelingen na een periode van acute keelpijn eerder ongewoon zijn in de eerste lijn. De anamnese en het klinisch onderzoek, alsook klinische scoresystemen zoals Centor en FeverPAIN, zijn onvoldoende bruikbaar om het risico op complicaties in te schatten.

Uit een RCT (8) die een zevendaagse kuur met penicilline vergelijkt met een driedaagse kuur met penicilline en placebo wat betreft symptoomreductie bij patiënten met acute keelpijn, die minstens drie criteria van Centor vertoonden, blijkt dat de symptomen bij de lange kuur 1,9 respectievelijk 1,7 dagen vroeger verdwijnen dan bij de driedaagse kuur of bij een placebo, maar enkel als de antibiotica gestart worden binnen twee dagen na het begin van de klachten.

In een soortgelijke RCT (9) bij kinderen met keelpijn, die minstens twee criteria van Centor-vertoonden, zag men dat een behandeling met penicilline géén effect had op de gemiddelde duur van de klachten. Uit deze RCT blijkt dat een behandeling met penicilline het aantal streptokokken sequellen mogelijk kan reduceren.

Een beperking van al deze studies en dus ook van de meta-analyse is dat de geïnccludeerde patiëntengroepen erg verschillend zijn (patiënten met klinische symptomen van acute keelpijn; patiënten met keelpijn die minstens twee of drie Centor-criteria vertoonden; GABHS-positieve patiënten), wat de studies onderling moeilijk vergelijkbaar maakt.

Het is niet noodzakelijk om uit veiligheidsoverwegingen antibiotica onmiddellijk te starten. Uit een Cochrane review (10) die het effect van vertraagde toediening van antibiotica (meer dan 48 uur na het initiële consult) vergelijkt met onmiddellijke toediening en onthouding van antibiotica bij acute bovenste luchtweginfecties, blijken er geen significante verschillen te zijn tussen de verschillende voorschrijfstrategieën wat betreft aantal complicaties.

Tot eenzelfde conclusie komen Little et al. Zij recruteerden in een pragmatisch, factorieel opgezette RCT (11) 889 patiënten van 3 jaar en ouder met een acute luchtweginfectie. Bij 556 (63%) patiënten kon het gebruik van antibiotica uitgesteld worden. Deze groep werd verdeeld over vijf parallele groepen: hercontact voor een antibioticumvoorschrift (n=108), gepostdateerd antibioticumvoorschrift (n=114), af te

halen antibioticumvoorschrift in de praktijk (n=105), met de patiënt meegegeven antibioticumvoorschrift (n=106), en geen antibioticumvoorschrift (n=123). Er blijkt dat minder dan 40% van de patiënten antibiotica gebruikt wanneer ze geen antibioticumvoorschrift of een uitgesteld antibioticumvoorschrift krijgen in vergelijking met een onmiddellijk antibioticumvoorschrift. Geen antibioticumvoorschrift of gelijk welke vorm van uitgesteld voorschrift gaan ook gepaard met een minder sterk geloof in antibiotica en een vergelijkbare evolutie van de symptomen. Wanneer men patiënten duidelijk adviseert, zijn er waarschijnlijk weinig argumenten om te kiezen voor een bepaalde vorm van uitgesteld antibioticumvoorschrift.

Deze studie werd besproken door Matthys en de Meyere (12) in *Minerva*, een tijdschrift voor evidence-based medicine in de eerste lijn. Zij besluiten dat zowel het niet voorschrijven van antibiotica als verschillende methodes van uitgesteld antibioticumvoorschrift bij acute luchtweginfecties statistisch niet significant leiden tot verschillen in ernst en duur van de symptomen, aantal ingenomen antibiotica en patiënttevredenheid. Ook een post-hoc vergelijking met een niet-gerandomiseerde groep patiënten die onmiddellijk antibiotica voorgeschreven kregen, kreeg toonde geen verschil aan in evolutie van de symptomen.

Verschillende systematische reviews onderzochten of penicilline als eerste keuze kon aangehouden worden in de behandeling van GABHS (tonsillo)faryngitis.

In een grote meta-analyse (13) bij volwassenen waarbij 9 RCT's (n=2113) werden geïnccludeerd, werden cephalosporines vergeleken met penicillines gedurende 10 dagen. De likelihood ratio inzake bacteriologisch en klinisch falen in de behandelingsgroep met tonsillofaryngitis door GABHS bleek twee keer hoger te zijn bij orale penicillines dan bij orale cephalosporines; de odds ratio (OR) voor snelheid tot klinische genezing bedroeg 2,29 (95% CI 1,61-3,28) in het voordeel van de cephalosporines. In een grote meta-analyse (14) bij kinderen waarbij 35 studies (n=7125) werden geïnccludeerd, bedroeg de odds ratio voor snelheid tot klinische genezing 2,34 (95% CI 1,84-2,97) in het voordeel van de cephalosporines. Uit beide meta-analyses blijkt dat een snellere genezing bereikt wordt met cephalosporines, doch zijn de verschillen eerder klein en klinisch niet relevant.

Deze reviews werden uitvoerig bediscussieerd door Shulman en Gerber (15) en Bisno (16). De effectiviteit van cephalosporines in de behandeling van groep A b-hemolytische streptococci wordt erkend, doch men maakt de kanttekening dat bij wijd verbreid gebruik van een breed-spectrum antibioticum de potentiële impact op resistentie, en op de gastro-intestinale flora niet te onderschatten valt. Cephalosporines worden daarom niet als eerste keuze voorgesteld.

In een andere meta-analyse (17) werd gekeken naar de snelheid tot bacteriologische en klinische genezing bij kinderen en volwassenen met GABHS die behandeld werden met b-lactams dan wel macroliden (uitgezonderd azithromycine). 22 studies (n=7470) werden geïnccludeerd in vier separate analyses. Wat betreft de snelheid tot bacteriologische genezing bleek dat 5 dagen behandelen met cephalosporines superieur was aan een behandeling van 10 dagen met penicillines: OR 1,47 (95% CI

1,06–2,03). Wat betreft de snelheid tot klinische genezing bedroeg de odds ratio echter slechts 1,35 (95% CI 0,90-2,03), en was deze nog lager in studies van goede kwaliteit.

Een systematische review (18) waarbij de effectiviteit en veiligheid van azithromycine werd vergeleken met andere antibiotica bij acute faryngitis bij kinderen en volwassenen, vond geen bewijs voor een verschil in effectiviteit tussen azithromycine en penicilline (n = 7), clarithromycine (n = 3), cefaclor (n = 3), erythromycine (n = 1), roxythromycine (n = 1) en amoxiclav (n = 1), dewelke alle gedurende tien dagen werden voorgeschreven.

Los van de hierboven beschreven reviews vergeleken twee RCT's de effectiviteit van cephalosporines en amoxicilline bij kinderen (19-20). In geen van beide RCT's kon een significant verschil worden aangetoond in snelheid tot klinische genezing. Een andere RCT (19) vergeleek de effectiviteit van amoxicilline en penicilline bij kinderen met acute streptokokken tonsillofaryngitis. De odds ratio's voor de snelheid tot klinische genezing bedroegen respectievelijk 86% en 92%.

Uit een recente Cochrane review (21) die 17 studies (n=5352) includeert, waarvan 16 studies penicilline vergelijken met andere antibiotica (zes met cephalosporines, zes met macroliden, drie met carbacephem en één met sulfonamides) en 1 studie clindamycine vergelijkt met ampicilline, blijkt dat er onvoldoende bewijs is om duidelijke klinische verschillen aan te tonen tussen antibiotica voor GABHS tonsillofaryngitis. Er blijkt geen verschil te zijn in het verdwijnen van symptomen bij behandeling met cephalosporines dan wel penicilline: OR 0,79 (95% CI 0,55-1,12). Er is een beperkt bewijs dat cephalosporines bij volwassenen effectiever zijn dan penicillines wat betreft reductie in herval: OR 0,42 (95% CI 0,20-0,88), doch is de NNTB (number needed to benefit) hoog (NNTB 33). Er blijken geen verschillen te zijn tussen macroliden en penicillines. Er is ook een beperkt bewijs dat carbacephem bij kinderen effectiever is om de symptomen bij tonsillofaryngitis te verhelpen: OR 0,57 (95% CI 0,33-0,99; NNTB 8,3). Gebaseerd op deze gegevens, en gezien de lage kostprijs en afwezigheid van resistentie, concluderen de reviewers dat penicilline nog steeds aanbevolen wordt als eerste keuze antibioticum bij GABHS tonsillofaryngitis.

Traditioneel wordt bij acute keelpijn een behandelingskuur met penicilline gedurende 10 dagen voorgesteld om een maximale eradicaatie van bacteriën te bekomen. Wanneer een kortere kuur even effectief zou zijn, zou dit een gunstig effect kunnen hebben op de compliantie, alsook zou dit het aantal nevenwerkingen kunnen verminderen. In een reeds eerder vermelde review (22) werden studies gereviewd die een 5-dagenkuur met penicilline vergeleken met een 10-dagenkuur met penicilline. Men stelde kleine klinische verschillen vast ten voordele van een 10-dagenkuur. Een andere RCT (23) onderzocht de klinische en bacteriologische effecten van een 3-dagenkuur met penicilline V versus een 7-dagenkuur met penicilline V bij volwassenen met keelpijn (geselecteerd op basis van klinische criteria). De 7-dagenkuur bleek superieur te zijn aan de 3-dagenkuur (alsook aan placebo) wat betreft het verdwijnen van symptomen bij acute keelpijn.

Een Cochrane review en een meta-analyse (24) vatten de evidentie samen die het effect van een korte kuur met nieuwere antibiotica (2-6 dagen) vergeleken met 10 dagen orale penicilline bij kinderen met GABHS faryngitis. 20 Studies werden geïnccludeerd met in totaal 13102 gevallen met acute GABHS faryngitis. De korte-kuurbehandeling toonde een lichte verbetering in klinische outcome: een kortere periode met koorts (mean difference -0.30 dagen, 95% CI -0.45 tot -0.14) en keelpijn (mean difference -0.50 dagen, 95% CI -0.78 tot -0.22); een lager risico op een vroegtijdig klinisch falen van de therapie (OR 0.80, 95% CI 0.67–0.94), geen significant verschil in een vroegtijdig bacteriologisch falen van de therapie (OR 1.08, 95% CI 0.97–1.20), of laatijdig klinisch herstel (OR 0.95, 95% CI 0.83–1.08). Er werden meer neveneffecten gezien in de korte-kuur groep (OR 1.85, 95% CI 1.55–2.21). De meest voorkomende neveneffecten hadden betrekking op het gastro-intestinale systeem (diarree, braken en abdominale pijn), en dit in beide groepen. Het blijft echter moeilijk om verschillen in behandelingsduur te vergelijken, daar in de meeste studies verschillende types antibiotica werden vergeleken, alsook omdat de verschillen in klinische outcome klein waren. De Cochrane review besluit dat in landen met een laag risico op reumatische koorts, een korte-kuurbehandeling met antibiotica bij kinderen met GABHS faryngitis veilig en effectief lijkt te zijn. Deze redenering werd ook gevolgd door de auteurs van BAPCOC en de NHG Standaard, en wordt ook in deze Belgische aanbeveling overgenomen. Enkel bij zeer ernstig immuungecompromiteerde patiënten kan een langere kuur overwogen worden vanwege het voordeel van een hoger eradicaatiepercentage (25).

Referenties

- 1) Matthys J, De Meyere M, van Driel ML, De Sutter A. Differences among international pharyngitis guidelines: not just academic. *Ann Fam Med* 2007; 5: 436–443.
- 2) Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics* 2013; 131(5): e 1424-7
- 3) Kaplan EL, Johnson DR, Del Rosario MC, Horn DL. Susceptibility of group A b-hemolytic streptococci to thirteen antibiotics: examination of 301 strains isolated in the United States between 1994 and 1997. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1069–1072.
- 4) BAPCOC. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. Editie 2012.
- 5) www.bcfi.be 2016
- 6) Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 5; 11:CD000023.
- 7) Little P, Stuart B, Hobbs FD, et al. Predictors of suppurative complications for acute sore throat in primary care: prospective clinical cohort study *BMJ*. 2013; 347: f6867.
- 8) Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ, Gubbels JW, Hoes AW, de Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000; 320: 150–154.
- 9) Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, Hoes AW. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *Br Med J* 2003; 327: 1324.
- 10) Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): bCD004417
- 11) Little P, Moore M, Kelly J, et al. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *BMJ* 2014; 348: g1606.
- 12) Minerva. Heeft het uitgesteld antibioticumvoorschrift bij luchtweginfecties een plaats in de eerste lijn? Mei 2015. Volume 14. Nummer 4.

- 13) Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1526–1534.
- 14) Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004; 113: 866–882.
- 15) Shulman ST, Gerber MA. So what's wrong with penicillin for strep throat? *Pediatrics* 2004; 113: 1816–1819.
- 16) Bisno AL. Are cephalosporins superior to penicillin for treatment of acute streptococcal pharyngitis? *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1535–1537.
- 17) Casey JR, Pichichero ME. Metaanalysis of short course antibiotic treatment for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 909–917.
- 18) Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG, Chew P, Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 677–689.
- 19) Esposito S, Marchisio P, Bosis S, Droghetti R, Mattina R, Principi N. Comparative efficacy and safety of 5-day cefaclor and 10-day amoxicillin treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 28–33.
- 20) Sakata H. Comparative study of 5-day cefcapene-pivoxil and 10-day amoxicillin or cefcapene-pivoxil for treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *J Infect Chemother* 2008; 14: 208–212.
- 21) van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, Habraken H, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD004406. Update 2013 and 2016.
- 22) Pichichero ME, Casey JR, Block SL et al. Pharmacodynamic analysis and clinical trial of amoxicillin sprinkle administered once daily for 7 days compared to penicillin V potassium administered four times daily for 10 days in the treatment of tonsillopharyngitis due to *Streptococcus pyogenes* in children. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2512–2520.
- 23) Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1526–1534.
- 24) Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner R, Pusic MV, Al Othman MA. Short-term late-generation antibiotics versus long term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 15 (8): CD004872. [doi: 10.1002/14651858.CD004872.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004872.pub3)
- 25) NHG-Standaard Acute keelpijn (Derde herziening) Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, Opstelten W, Pos M, Van Staaij BK, Zwart S..

Vraag 5 : Welke symptomatische behandeling kan men voorschrijven ?

Aanbeveling

Beveel paracetamol aan voor de verlichting van acute keelpijnklachten, aan een dosis van maximum 4 x 1g daags voor volwassenen en maximum 60 mg/kg daags voor kinderen. Ibuprofen is een goed alternatief, doch men dient rekening te houden met mogelijke nevenwerkingen, co-morbiditeit en concomitante medicatie. De dosis bedraagt maximum 3 x 400mg daags voor volwassenen en 7 mg tot maximum 10 mg per kg lichaamsgewicht per gift, maximum driemaal daags voor kinderen. (GRADE 1A)

Toelichting

Men kan zowel paracetamol als ibuprofen geven bij volwassenen en kinderen met acute keelpijn om symptomen als koorts, hoofdpijn of keelpijn te verminderen. Ibuprofen mag niet gegeven worden bij (risico op) dehydratatie omwille van renale toxiciteit, alhoewel dit zelden optreedt. Ook bij nierinsufficiëntie en diarree dient men daarom voorzichtig te zijn met het toedienen van ibuprofen. Daarnaast is Ibuprofen ook gekend voor gastro-intestinale nevenwerkingen.

De ongewenste effecten van acetylsalicylzuur, met name het zeldzame syndroom van Reye, maakt dit NSAID ongeschikt om te gebruiken bij kinderen. Aspirine is daarom gecontra-indiceerd bij kinderen onder de 16 jaar.

Onderbouwing

Uit een systematisch literatuuronderzoek (1) en zes RCT's (2-7) blijkt dat NSAID's en paracetamol effectiever zijn dan placebo om de klachten bij acute keelpijn te verminderen. Het verschil in effectiviteit is 15 minuten na inname significant. De in de RCT's onderzochte NSAID's betreffen flurbiprofen zuigtabletten en diclofenac kalium (2,3,6,7). Vanaf 5 mg respectievelijk 6,25 mg zijn deze NSAID's effectiever dan placebo. Diclofenac 6,25 mg en paracetamol 1000 mg zijn gelijkwaardig in effectiviteit.

In twee grote RCT's (8-9) werd aangetoond dat ibuprofen (tot 1,2g per dag) even goed wordt verdragen als paracetamol (tot 3g per dag) voor de korte termijn behandeling van pijn bij verkoudheid en bij acute keelpijn. Paracetamol en ibuprofen worden significant beter getolereerd dan aspirine. Het risico op medicamenteuze nevenwerkingen wordt vooral bepaald door de frequentie en het gebruik van concomitante medicatie.

Uit een grote meta-analyse (10), bestaande uit 17 RCT's, waarbij de veiligheid en effectiviteit van paracetamol vergeleken werd met ibuprofen bij kinderen tot 18 jaar, blijkt dat zowel ibuprofen als paracetamol veilig en effectief kunnen gebruikt worden voor de korte termijn behandeling van pijn of koorts bij kinderen. Er blijkt tussen beide farmaca geen verschil te zijn wat betreft veiligheid en analgetische effectiviteit.

Wat betreft antipyretische effectiviteit blijkt ibuprofen twee, vier en zes uur post-behandeling effectiever te zijn dan paracetamol. Southey et al. (11) komen tot gelijkaardige resultaten: ibuprofen, paracetamol en placebo vertonen een gelijkaardig tolerantie- en veiligheidsprofiel wat betreft gastro-intestinale symptomen, astma en renale nevenwerkingen. Voorzichtigheid is echter geboden bij (risico op) dehydratie, zo blijkt uit de case-study van Moghal NE et al. (12)

Uit de systematische review van Pierce et al. (13) blijkt dat ibuprofen en paracetamol beide veilig zijn, en dat ibuprofen effectiever is dan paracetamol wat betreft koortsbestrijding, maar ook wat betreft pijnbestrijding. Hun bevindingen gelden voor zowel kinderen als volwassenen.

Ibuprofen en paracetamol worden vaak alternerend of in combinatie gebruikt bij kinderen met koorts. Uit een review van vijf RCT's (14) hieromtrent bleken de resultaten tegenstrijdig. Het primaire einddoel van deze studies bestond erin het antipyretisch effect te beoordelen. Geen enkele studie had pijnreductie als einddoel. De auteurs van die review besluiten dat er onvoldoende bewijs is om te kiezen tussen paracetamol, ibuprofen of een combinatie van beide wat betreft pijnbestrijding bij kinderen.

Het Belgische Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (15) adviseert om paracetamol als eerste keuze te gebruiken bij kinderen met pijn of koorts. Op basis van de huidige literatuurstudie werd besloten om deze aanbeveling over te nemen in deze richtlijn

Rekening houdende met de risico's en de baten, is paracetamol de eerste keuze bij een kind met koorts (of met pijn). Wel is het belangrijk de correcte dosis paracetamol te gebruiken. Deze bedraagt per os 10 à 15 mg/kg, tot 4 maal per dag, met minstens 4 uur tussen twee toedieningen; maximum 60 mg/kg per dag, maar zeker niet meer dan de volwassen maximale dosis (4g per dag). De orale toedieningsweg is, gezien de betere, snellere en meer voorspelbare resorptie, te verkiezen boven de rectale toedieningsweg.

Wanneer beslist wordt ibuprofen toe te dienen aan een kind met koorts, dienen volgens de Belgian Paediatric Nephrology Group, een groep van Belgische kindernefrologen, volgende voorzorgsmaatregelen en waarschuwingen in acht genomen te worden.

- De ouders er op wijzen de bijsluiter te lezen.

- De dosis respecteren: 7 mg tot maximum 10 mg ibuprofen per kg lichaamsgewicht per gift, maximum drie keer per dag.
- Ibuprofen niet langer dan gedurende 24 uur gebruiken zonder advies van een arts.
- Een doseermaatje gebruiken.
- Ibuprofen niet toedienen aan kinderen met diarree of dehydratie, en aan kinderen met nierinsufficiëntie.

Een systematisch review van goede methodologische kwaliteit (16), met aanvullende Cochrane (17), groepeerde de resultaten van een beperkt aantal studies met kleine populaties en toont aan dat corticosteroïden als toevoeging aan antibiotica sneller keelpijn kunnen verlichten bij kinderen ouder dan 3 jaar en bij volwassenen. Deze studie werd besproken door Delobelle et al. (18) in *Minerva*, een tijdschrift voor evidence-based medicine in de eerste lijn. Zij besluiten dat de klinische relevantie van deze statistisch significante winst twijfelachtig is en dat de veiligheid van een korte kuur met corticosteroïden onvoldoende geëvalueerd is in de literatuur.

Wat betreft andere middelen:

Er zijn vrij verkrijgbare zuig- of smelttabletten met geneesmiddelen beschikbaar en van vele is een effect aangetoond bij acute keelpijn, maar niet bekend is of dat effect groter is dan het gebruik van niet-medicamenteuze adviezen gecombineerd met pijnstilling door paracetamol (of een NSAID). Waarschijnlijk berust een deel van het effect op het zuigen alleen. Zuigtabletten met een NSAID hebben nadelen en worden niet geadviseerd.

Het gebruik van vitamine C, zink en echinacea wordt niet aanbevolen ter verbetering van acute keelpijn, omdat gunstige effecten onvoldoende aangetoond werden en zeker niet opwegen tegen de mogelijke neveneffecten (19-23).

Referenties

- 1) Thomas M, Del MC, Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Br J Gen Pract* 2000; 50: 817–820.
- 2) Watson N, Nimmo WS, Christian J, Charlesworth A, Speight J, Miller K. Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 490–496.
- 3) Benrimoj SI, Langford JH, Christian J, Charlesworth A, Steans A. Efficacy and tolerability of the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg in the treatment of sore throat: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig* 2001; 21: 183–193.
- 4) Burnett I, Schachtel B, Sanner K, Bey M, Grattan T, Littlejohn S. Onset of analgesia of a paracetamol tablet containing sodium bicarbonate: a double-blind, placebo-controlled study in adult patients with acute sore throat. *Clin Ther* 2006; 28: 1273–1278.
- 5) Eccles R, Loose I, Jawad M, Nyman L. Effects of acetylsalicylic acid on sore throat pain and other pain symptoms associated with acute upper respiratory tract infection. *Pain Med* 2003; 4: 118–124.
- 6) Gehanno P, Dreiser RL, Ionescu E, Gold M, Liu JM. Lowest effective single dose of diclofenac for antipyretic and analgesic effects in acute febrile sore throat. *Clin Drug Investig* 2003; 23: 263–271.
- 7) Schachtel BP, Homan HD, Gibb IA, Christian J. Demonstration of dose response of flurbiprofen lozenges with the sore throat pain model. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 375–380.

- 8) Moore N, Charlesworth A, van GE et al. Risk factors for adverse events in analgesic drug users: results from the pain study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 601–610.
- 9) Moore N, Le Parc JM, van GE, Wall R, Schneid H, Cairns R. Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 732–734.
- 10) Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 521–526.
- 11) Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin.* 2009 Sep; 25(9): 2207-22.
- 12) Moghal NE, Hegde S, Eastham KM. Ibuprofen and acute renal failure in a toddler. *Arch Dis Child* 2004;89(3):276-7.
- 13) Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother.* 2010 Mar; 44(3): 489-506
- 14) Nabulsi M. Is combining or alternating antipyretic therapy more beneficial than monotherapy for febrile children? *BMJ* 2009;339:b3540.
- 15) BCFI. Kinderen met koorts: paracetamol of ibuprofen? *Folia* juli 2005.
- 16) Hayward G, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Del MC, Glasziou P. Corticosteroids for pain relief in sore throat: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b2976.
- 17) Hayward G, Thompson MJ, Perera R, Glasziou PP, Del Mar CB, Heneghan CJ. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD008268. DOI: 10.1002/14651858.CD008268.pub2.
- 18) Minerva. Corticosteroïden voor keelpijn? Juni 2013. Volume 12. Nummer 5.
- 19) Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.
- 20) Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, (2): CD001364. doi: 10.1002/14651858.CD001364.pub3.
- 21) Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV, Mason P. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1996; 125: 81–88.
- 22) Macknin ML, Piedmonte M, Calendine C, Janosky J, Wald E. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold in children: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279: 1962–1967.
- 23) Yale SH, Liu K. Echinacea purpurea therapy for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2004;164(11):1237-41.

Vraag 6 : Welke uitleg geef je aan de patiënt wanneer je geen antibiotica voorschrijft ?

Aanbeveling

Geef de volgende voorlichting dat het in de regel geen zin heeft om antibiotica te starten bij acute keelpijn (GRADE 1A)

Toelichting

Het heeft geen zin om antibiotica te starten omdat

- het weinig effect heeft op de duur van de klachten en symptomen
- het geen zin heeft ter preventie van acuut reuma of acute post-streptokokkenglomerulonefritis
- het geen effect heeft ter preventie van lokale verwickelingen
- het geen effect heeft ter preventie van recurrenente infecties

Sluit bij de toelichting ook aan bij de intake, met name bij de ideeën, bezorgdheden en verwachtingen van de patiënt

Onderbouwing

Keelontsteking, ook indien veroorzaakt door streptokokken, kent een gunstig natuurlijk verloop met spontane genezing binnen 7 dagen (1). Alleen bij streptokokkeninfecties werd aangetoond dat antibiotica, gestart binnen twee dagen na het begin van de klachten, het verloop van de aandoening met 1 tot 2 dagen kan verkorten (2). In andere studies werd zelfs helemaal geen verschil gevonden (3).

Preventie van acuut reumatisch lijden was de voornaamste reden waarom antibiotica werden voorgeschreven voor een acute streptokokkenkeel. In de Verenigde Staten worden soms nog gevallen beschreven zowel bij kinderen als volwassenen. Maar de incidentie van acuut reumatisch lijden is erg laag en er is geen bewijs in de literatuur dat routine behandeling van acute keelpijn met penicilline de ontwikkeling van acuut reuma kan voorkomen (4). Eenzelfde opmerking geldt ook voor de preventie van acute post-streptokokkenglomerulonefritis (5)

Purulente complicaties zijn peritonsillair infiltraat en abces, otitis media en sinusitis. Het voorkómen van purulente complicaties bij alle patiënten met acute keelpijn door een antibioticum is weinig zinvol. Het number needed to treat (NNT) om met een antibioticum één abces extra te voorkomen bij patiënten met acute keelpijn die op het spreekuur komen in vergelijking met afwachtend beleid, is groter dan 150. Het NNT om otitis media acuta en sinusitis te voorkomen ligt nog hoger en bovendien genezen beide aandoeningen in principe spontaan (1).

Referenties

- (1) Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 5; 11:CD000023.
- (2) Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ, Gubbels JW, Hoes AW, de Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. BMJ. 2000;320(7228):150-4.
- (3) Leelarasamee A, Leowattana W, Tobunluepop P, Chub-upakarn S, Artavetakun W, Jarupoonphol V, et al. Amoxicillin for fever and sore throat due to non-exudative pharyngotonsillitis: beneficial or harmful? Int J Infect Dis. 2000;4(2):70-4.
- (4) Howie JG, Foggo BA. Antibiotics, sore throats and rheumatic fever. J R Coll Gen Pract 1985;35(274):223-4.
- (5) Taylor JL, Howie JG. Antibiotics, sore throats and acute nephritis. J R Coll Gen Pract 1983;33(257):783-6.

Vraag 7 : Hoe gebeurt de opvolging ?

Aanbeveling

Normaal wordt geen follow-up voorzien bij een patiënt die consulteert met acute keelpijn. Adviseer wel een follow-up als de klachten na 2 dagen niet verbeteren of na één of twee dagen verslechteren. Risicofactoren hierbij zijn: een stijve hals, hoge koorts, rilkoorts (meer dan 39°C), nachtzweeten, en unilaterale nekzwelling. Controleer ook sneller bij patiënten die wel een antibioticum voorgeschreven kregen en niet verbeteren na 2 dagen. (GPP)

Alle patiënten dient men voor te lichten over eventuele verwikkelingen:

- **toenemende slikstoornissen en keelpijn (peritonsillair abces, syndroom van Lemierre)**
- **blijvende (keel)pijn, moeheid of ziek zijn (mononucleosis infectiosa, leukemie). (GPP)**

Patiënten die antibiotica krijgen voorgeschreven, dienen te worden geïnformeerd over de mogelijke bijwerkingen (nausea, diarree, huiduitslag, jeuk, anafylactische reacties). (GPP)

Toelichting

Een follow-up wordt wel duidelijk geadviseerd bij de patiënt die na 2 dagen niet verbetert of verslechtert na één of twee dagen omdat dan een kleine maar niet verwaarloosbare kans op complicaties kan bestaan. Risicofactoren hierbij zijn: stijve hals, hoge koorts, rilkoorts (meer dan 39°C), nachtzweeten en unilaterale nekzwelling. Deze factoren kunnen wijzen op verwikkelingen, oa op het syndroom van Lemierre (1-3). Controleer ook sneller bij patiënten die wel een antibioticum voorgeschreven kregen en niet tijdig, dwz na 2 dagen, verbeteren.

Een keelkweek, bepaling van de antistreptolysinetiter (AST), een GAS-antigeendetectietest ('streptest ') of een CRP -bepaling worden in de regel afgeraden omdat de uitslag van de test het beleid niet beïnvloedt. Bij een patiënt met keelpijn die na twee weken niet vermindert of bij een patiënt die terugkomt omdat de klachten na tien dagen niet verminderen bij het bestaan van forse klierzwelling, erosies of ulceraties of bij een patiënt die terugkomt omdat de klachten na één week verergeren: verricht dan wel de bepaling van de infectieparameters in het bloed met o.a. leukocytenbepaling-en differentiatie, om een immuunstoornis of leukemie uit te sluiten en serologisch onderzoek naar epsteinbarrvirus (EBV-serologie) om een mogelijke verklaring te vinden.

Het is belangrijk om alert te zijn voor mogelijke complicaties van groep A *b*-hemolytische streptococcen, alsook voor acute keelpijn die niet wordt veroorzaakt door GABHS.

Denken wij hierbij aan het syndroom van Lemierre, vroeger ook wel 'de vergeten ziekte' genoemd (2). Dit syndroom wordt meestal veroorzaakt door de anaerobe commensaal *Fusobacterium Necrophorum*, die ten gevolge van een recente orofaryngeale infectie kan migreren in de weefsels van de hals, met name de spieren, de zenuwen en de bloedvaten, waardoor nekpijn, slikstoornissen en thrombi in de *venae iugulares internae* kunnen ontstaan (3,4).

De laatste twintig jaar is er een toename van de incidentie van het syndroom van Lemierre. Uit een recente Amerikaanse cross-sectionele studie (5) blijkt dat de prevalentie van *Fusobacterium Necrophorum* bij studenten tussen de 15 en 30 jaar hoger is dan die van GABHS. Gezien het beperkte study design dienen de resultaten met de nodige omzichtigheid geïnterpreteerd te worden. De verschillende commentaren (6-7) op dit artikel geven aan dat er geen implicaties zijn voor de huidige bestaande Amerikaanse richtlijnen omtrent acute keelpijn, doch dient het gevreesde Lemierre syndroom niet vergeten worden in de differentiaaldiagnose van toenemende acute keelpijn.

Referenties

- (1) Little P, Hobbs FD, Mant D, McNulty CA, Mullee M; PRISM investigators. Incidence and clinical variables associated with streptococcal throat infections: a prospective diagnostic cohort study. *Br J Gen Pract.* 2012;62:e787-94. doi: 10.3399/bjgp12X658322.
- (2) Centor RM. Expand the pharyngitis paradigm for adolescents and young adults. *Ann Intern Med.* 2009 ;151:812-5. doi: 10.7326/0003-4819-151-11-200912010-00011.
- (3) Centor RM, Samlowski R. Avoiding sore throat morbidity and mortality: when is it not "just a sore throat?". *Am Fam Physician.* 2011;83:26, 28.
- (4) Karkos PD, Asrani S, Karkos CD, Leong SC, Theochari EG, Alexopoulou TD, Assimakopoulos AD. Lemierre's syndrome: A systematic review. *The Laryngoscope,* 119: 1552–1559. doi: 10.1002/lary.20542
- (5) Centor RM, Atkinson TP, Ratliff AE et al. The clinical presentation of *Fusobacterium*-positive and streptococcal-positive pharyngitis. *Ann Intern Med* 2015;162:241-7
- (6) Linder JA. Sore throat: avoid overcomplicating the uncomplicated. *Ann Intern Med.* 2015;162:311-2.
- (7) Matthys J, De Meyere M, DeSutter A. *Fusobacterium*-Positive and Streptococcal-positive pharyngitis. *Ann Intern Med* 2015;162,12. Letter to the Editor

Vraag 8 : Welke behandeling/beleid hanteer je bij recidieverence bacteriële keelontsteking ?

Aanbeveling

Zowel bij kinderen met milde acute keelpijn als bij volwassenen wordt een beleid van waakzaamheid (watchful waiting) boven tonsillectomie aanbevolen. (GRADE 1A)

Bij volgende vaststellingen kan overwogen worden om te verwijzen voor tonsillectomie:

- de episodes van acute keelpijn zijn te wijten aan acute tonsillitis
- de episodes van acute keelpijn maken normaal functioneren onmogelijk
- zeven of meer gedocumenteerde episodes van klinisch significante en adequaat behandelde acute keelpijn in het voorgaande jaar of
- vijf van dergelijke episodes in beide twee voorgaande jaren of
- drie van dergelijke episodes in alle drie voorgaande jaren. (GRADE 2C)

Toelichting

De impact van chirurgie is beperkt. Vaak is er een spontane verbetering. Bovendien moet het voordeel van chirurgie steeds worden afgewogen ten opzichte van de risico's verbonden aan de heekundige procedure (zoals primaire en secundaire hemorragie), alsook aan de anaesthesie.

Tonsillectomie kan recurrenente episodes van acute tonsillitis voorkomen. Men dient er zich echter van te vergewissen dat dit niet het geval is bij alle andere oorzaken van acute keelpijn, zoals bv. faryngitis. Het is dus belangrijk dat het bij het overwegen van een indicatie tot tonsillectomie duidelijk is dat de tonsillen betrokken zijn in de ontstekingsprocessen en dat het niet geïsoleerde faryngitiden betreft. In een natuurlijk verloop zal het aantal episodes van tonsillitis met de tijd verminderen, doch hiervoor ontbreken de epidemiologische gegevens, en dit voor alle leeftijdscategorieën, zodat het onmogelijk is om voorspelling te maken voor een individuele patiënt.

Onderbouwing

Uit een recente Cochrane review (1) blijkt dat, in vergelijking met een conservatieve therapie, adeno-/ tonsillectomie in het eerste jaar na chirurgie leidt tot een beperkte vermindering van het aantal episodes van acute keelpijn alsook van het aantal dagen met keelpijn, en dit bij kinderen met ernstige dan wel minder ernstige keelpijn (gebaseerd op de Paradise criteria). Het betreft een vermindering van gemiddeld 0.6 episodes (95 % BI: -1 tot -0.1) met acute keelpijn in het eerste jaar na de operatie (3

episodes in de interventie versus 3.6 in de controlegroep). Het aantal dagen met keelpijn is verminderd van gemiddeld 23 naar 18 dagen (waarvan gemiddeld 5 tot 7 dagen in de directe periode na de interventie) in het jaar na de ingreep (95% CI 2,2-8,1). Uit dezelfde Cochrane review blijkt dat er onvoldoende informatie beschikbaar is om uitspraken te doen omtrent de effectiviteit van adeno-/tonsillectomie versus conservatieve behandeling bij volwassenen.

Een Nederlandse RCT (2) toont aan dat bij kinderen, tussen de twee en acht jaar oud en met milde tot matige keelpijn, adeno-/ tonsillectomie niet kosteneffectief is, alsook dat er geen significant klinisch voordeel is.

Een RCT (3) die 328 kinderen includeerde met recurrenente episodes van matige keelpijn met indicaties voor chirurgie, en waarbij adeno-/ tonsillectomie versus waakzaamheid ('watchful waiting') werd vergeleken, vond een statistisch significante reductie in de incidentie van milde keelpijn in de chirurgische groep. Het verschil in incidentie wat betreft het aantal episodes met matig tot ernstige keelinfecties in de eerste drie opeenvolgende jaren na chirurgie was echter laag (gemiddeld verschil van 0,16-0,28 episodes per jaar). De NNT voor adeno-/tonsillectomie is dus 3 tot 6 kinderen om een vermindering van één episode van matig tot ernstige keelpijn te bekomen. De auteurs besluiten dat de klinische relevantie van deze reductie moet afgewogen worden ten opzichte van het risico op complicaties tijdens de operatie, en dat onder normale omstandigheden de huidige criteria voor chirurgie te weinig stringent zijn voor de klinische praktijk.

Een in 2014 gepubliceerd onderzoek geeft aan dat er na tonsillectomie een kleine maar niet te verwaarlozen kans is op complicaties: 2,5 % kans op postoperatieve complicaties met vooral risico op infecties en nabloedingen; risico op herhaaloperatie tot 3,2% en een mortaliteitsrisico tot 1/10.000 (4).

Er zijn geen data beschikbaar over welke kinderen met acute keelpijn precies baat hebben bij tonsillectomie, maar er wordt aangenomen dat het voordeel van tonsillectomie toeneemt met de ernst, en het aantal episodes van acute keelpijn voorafgaand aan de operatie.

Afgezien van volwassenen met bewezen recurrenente GABHS, is er ook bij de volwassenengroep geen bewijs dat tonsillectomie een verbetering van acute keelpijn geeft.

Uit een retrospectieve studie (5) omtrent de geschiktheid om tot tonsillectomie over te gaan, blijkt dat er geen strikte verwijscriteria zijn, en dat nieuwe criteria voor verwijzing dienen vastgelegd te worden. De verwijscriteria die hier worden gehanteerd, werden geadapteerd uit de SIGN richtlijn (6), de NHG Standaard (7) omtrent acute keelpijn alsook de ZATT-richtlijn (8) , die zelf gebaseerd zijn op de resultaten van de uit 1984 daterende studie van Paradise et al. (9)

Referenties

- (1) Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 11. Art. No.: CD001802. DOI: 10.1002/14651858.CD001802.pub3.
- (2) Buskens E, van Sb, van dAj, Hoes Aw, Schilder AG. Adenotonsillectomy or watchful waiting in patients with mild to moderate symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: a randomized comparison of costs and effects. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133(11):1083-8.
- (3) Paradise jl, bluestone CD, Colborn Dk, bernard bS, Rockette HE, kurs-lasky M. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. Pediatrics 2002;110(1 Pt 1):7-15. 78.
- (4) Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. Safety of adult tonsillectomy: a population-level analysis of 5968 patients. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 140: 197-202
- (5) Katzenell U, Bakshi E, Ashkenazi I, Bar-Dayana Y, Yeheskeli E, Eviatar E. A retrospective study of the eligibility for tonsillectomy. Isr Med Assoc J. 2010 Nov;12(11):681-3.
- (6) SIGN. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A national clinical guideline. April 2010
- (7) NHG-Standaard Acute keelpijn (Derde herziening) 2015 Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, Opstelten W, Pos M, Van Staaik BK, Zwart S
- (8) Ziekten van Adenoïd en Tonsillen in de Tweede lijn (ZATT) richtlijn. Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied. Amsterdam, 2007
- (9) Paradise jl, bluestone CD, bachman RZ. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. N Engl j Med 1984;310(11):674-8

Samenvatting van de kernboodschappen

- 1.1. Tijdens de intake, heeft men aandacht voor de ideeën, bezorgdheden en verwachtingen van de patiënt en de psychosociale elementen die hier een invloed op hebben (GRADE 1C)
- 1.2. Via anamnese en klinisch onderzoek kan men nagaan of vermoeden dat er andere pathologie aanwezig is (o.a. mononucleosis, peritonsillair abces), dat de patiënt ernstig ziek is en/of de patiënt behoort tot een risicogroep (GPP)
- 2.1. Maak een onderscheid tussen ernstige en niet-ernstige vormen van keelontsteking.
Ernstige vormen van keelontsteking zijn:
 - faryngotonsillitis bij een ernstige zieke patiënt
 - het vermoeden van een peritonsillair infiltraat
 - het vermoeden van een epiglottitis (GPP)
- 2.2. Bepaal bij een niet-ernstige vorm van keelontsteking of er een verhoogd risico is op complicaties (GPP)
- 3.1. Keelpijn in combinatie met ernstige stridor en/of respiratoire insufficiëntie en/of ernstige slikklachten is een absolute indicatie voor verwijzing naar het ziekenhuis. (GPP)
- 3.2. Bij ademhalingsmoeilijkheden worden ambulante pogingen tot onderzoek van de keel best vermeden (GPP)
- 4.1. Overweeg antibiotica bij ernstig zieke patiënten en bij risicopatiënten. De voordelen van antibiotica moeten afgewogen worden ten opzichte van de nevenwerkingen, het effect op de commensale flora, het toegenomen risico op resistentie, alsook medicalisering en kostprijs. (GRADE 2C)
- 4.2. Als antibiotica geïndiceerd zijn, wordt fenoxymethylpenicilline (= penicilline V), driemaal per dag gedurende 7 dagen aanbevolen. (GRADE 1A)
5. Beveel paracetamol aan voor de verlichting van acute keelpijnklachten, aan een dosis van maximum 4 x 1g daags voor volwassenen en maximum 60 mg/kg daags voor kinderen. Ibuprofen is een goed alternatief, doch men dient rekening te houden met mogelijke nevenwerkingen, co-morbiditeit en concomitante medicatie. De dosis bedraagt maximum 3 x 400mg daags voor

volwassenen en 7 mg tot maximum 10 mg per kg lichaamsgewicht per gift, maximum driemaal daags voor kinderen. (**GRADE 1A**)

6. *Geef de volgende voorlichting dat het in de regel geen zin heeft om antibiotica te starten bij acute keelpijn* (**GRADE 1A**)
- 7.1 Normaal wordt geen follow-up voorzien bij een patiënt die consulteert met acute keelpijn. Adviseer wel een follow-up als de klachten na 2 dagen niet verbeteren of na één of twee dagen verslechteren. Risicofactoren hierbij zijn: een stijve hals, hoge koorts, rilkoorts (meer dan 39°C), nachtzweeten, en unilaterale nekzwelling. Controleer ook sneller bij patiënten die wel een antibioticum voorgeschreven kregen en niet verbeteren na 2 dagen. (**GPP**)
- 7.2. Alle patiënten dient men voor te lichten over eventuele verwickelingen:
 - toenemende slikstoornissen en keelpijn (peritonsillair abces, syndroom van Lemierre)
 - blijvende (keel)pijn, moeheid of ziek zijn (mononucleosis infectiosa, leukemie). (**GPP**)
- 7.3. Patiënten die antibiotica krijgen voorgeschreven, dienen te worden geïnformeerd over de mogelijke bijwerkingen (nausea, diarree, huiduitslag, jeuk, anafylactische reacties). (**GPP**)
- 8.1. Zowel bij kinderen met milde acute keelpijn als bij volwassenen wordt een beleid van waakzaamheid (wachful waiting) boven tonsillectomie aanbevolen. (**GRADE 1A**)
- 8.2. Bij volgende vaststellingen kan overwogen worden om te verwijzen voor tonsillectomie:
 - de episodes van acute keelpijn zijn te wijten aan acute tonsillitis
 - de episodes van acute keelpijn maken normaal functioneren onmogelijk
 - zeven of meer gedocumenteerde episodes van klinisch significante en adequaat behandelde acute keelpijn in het voorgaande jaar of
 - vijf van dergelijke episodes in beide twee voorgaande jaren of
 - drie van dergelijke episodes in alle drie voorgaande jaren. (**GRADE 2C**)

Lijst met gebruikte afkortingen

AST : antistreptolysinetiter

CI : confidence interval of betrouwbaarheidsinterval

CRP : C-reactive protein

DMARD : disease-modifying antirheumatic drugs

GABHS : Groep A beta-hemolytische streptokokken

GPP : Good Practice Point

ICE = Ideas Concerns Expectations

NNTB : number needed to benefit

NSAID : Niet-steroidale anti-inflammatoire drugs

OR : odds ratio

RCT : Randomised clinical trial

RFE = Reason for encounter, reden voor contact

Graden van aanbeveling

In deze tekst wordt de Grade-classificatie aangehouden.

Wanneer de voordelen van een kernboodschap ('recommendation') de nadelen of risico's duidelijk overtreffen, spreken we van een 'sterke' aanbeveling en wordt het cijfer 1 toegekend.

Wanneer er daarentegen een (twijfelachtig) evenwicht is tussen voor- en nadelen of risico's van de kernboodschap, spreken we van een 'zwakke' aanbeveling en wordt het cijfer 2 toegekend.

Afhankelijk van de kwaliteit van de onderbouwende studies krijgt de aanbeveling ook nog een letter A, B of C. Bij wijze van voorbeeld:

- 1A betekent: de voordelen overtreffen duidelijk de nadelen en de kernboodschap is onderbouwd met goede RCT 's of overtuigende observationele studies.
- 2C betekent: er is onzekerheid over de voor- en nadelen en de kernboodschap is 'slechts' onderbouwd met gewone observationele studies of case studies.

TABEL 1: GRADE NAAR VAN ROYEN ET AL, 2008 (4)

Graden van aanbeveling		Voordelen versus nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1A	Sterke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden
1B	Sterke aanbeveling, matige graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden
1C	Sterke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	Observationele studies of casestudies	Sterke aanbeveling, maar dit kan nog veranderen als er sterkere evidentie beschikbaar komt
2A	Zwakke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden
2B	Zwakke aanbeveling, matige graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden
2C	Zwakke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	Observationele studies of casestudies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn

Kernboodschappen waarvoor geen evidentie aanwezig is en die dus steunen op een consensusprocedure, worden aangeduid met GPP (Good Practice Point)

Randvoorwaarden

Er worden nog steeds te veel antibiotica en vooral ook breedspectrum antibiotica voorgeschreven bij acute keelpijn of faryngotonsillitis. Een aanhoudend kwaliteitsbevorderend beleid naar alle voorschrijvers toe blijft nodig.

Fenoxymethylpenicilline zou best beschikbaar zijn als actief product van een specialiteit zowel onder de vorm van tabletten als siroop. De magistrale bereiding van penicilline is immers niet altijd gemakkelijk te bekomen en er is de korte bewaartijd, zodat deze eerste keuze niet altijd haalbaar is. Bovendien staat fenoxymethylpenicilline (Peni-oral®) niet in de lijst van goedkope geneesmiddelen.

Toetselementen

De volgende criteria kunnen gebruikt worden om te toetsen of de richtlijn wordt gevolgd:

- aantal patiënten met acute keelpijn die antibiotica voorgeschreven kregen
- aantal patiënten met acute keelpijn en antibioticabehandeling die Penicilline V voorgeschreven kregen
- duur en hoeveelheid van de voorgeschreven antibioticabehandeling
- aantal patiënten (kinderen en volwassenen) met recidiverende bacteriële keelontsteking waarbij een tonsillectomie wordt uitgevoerd

Researchagenda

- Wat is de voorspellende waarde van klinische symptomen gerelateerd aan de uitkomsten van verder beleid en behandeling bij acute keelpijn?
- Via welke methoden kunnen huisartsen aangezet worden tot een restrictiever antibioticabeleid?
- Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van corticosteroïden in monotherapie of als toevoeging aan de standaardzorg voor de symptomen van keelpijn bij kinderen en volwassenen?
- Wat zijn verantwoorde indicaties voor tonsillectomie bij kinderen en volwassenen?

Totstandkoming

Auteurs

De auteurs van deze update van de richtlijn van 1999 (auteurs: De Meyere M, Matthys J) met opvolgrapporten in 2003 en 2006, zijn:

- Philippe Odeurs, huisarts in Antwerpen
- Jan Matthys, huisarts te Wondelgem en medewerker van de Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- Marc De Meyere, professor em. Huisartsgeneeskunde, Universiteit Gent
- Lieve Peremans, huisarts, professor Huisartsgeneeskunde en jeugdgezondheidszorg, Universiteit Antwerpen en Vrije Universiteit Brussel
- Paul Van Royen, huisarts, professor Huisartsgeneeskunde Universiteit Antwerpen

Expertenronde

De tekst werd op 8 december 2015 voorgelegd aan volgende experts, en aan leden van de doelgroep:

- Marc De Meyere en Jan Matthys, auteurs van de oorspronkelijke richtlijn, betrokken bij de formulering van de klinische vragen en in een tweede fase ook mee opgenomen als auteurs van de herziening van de richtlijn

- Niels Adriaenssens, huisarts , medewerker Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- An De Sutter, huisarts prof Huisartsgeneeskunde, BAPCOC
- Geert De Loof, huisarts te Aalst en editor van BCFI
- Sophie Leconte , huisarts

De opmerkingen werden door auteursgroep overlopen en waar nodig werd de tekst aangepast. Expert zijn van deze richtlijn, betekent niet dat elke expert elke boodschap in deze tekst onderschrijft.

Belangenvermenging

De auteursgroep kon in alle onafhankelijkheid haar werk doen. Deze richtlijn is niet beïnvloed door opvattingen of belangen van de financierende instantie: het RIZIV of de organiserende instantie: de werkgroep richtlijnen eerste lijn.

Bij aanvang vulden de auteurs en de experts een gedetailleerde belangenverklaring in. Een gedetailleerd overzicht hiervan is op vraag beschikbaar bij de werkgroep richtlijnen eerste lijn.

Methodologie

Dit document is een herziening van de richtlijn uit 1999 (met opvolgrapporten in 2003 , en 2006 –KCE update). De gehanteerde methodologie wordt hier summier samengevat. Meer uitgebreide informatie kan worden opgevraagd via de Werkgroep Richtlijnen Eerste Lijn.

Deze richtlijn werd ontwikkeld conform het stramien afgesproken in 2007 met de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG), Domus Medica en het Centre for Evidence Based Medicine (CEBAM). Meer expliciet werd gebruik gemaakt van het ADAPTE framework zoals uitgeschreven in het handboek "Updating richtlijnen eerste lijn". Adaptatie omvat een aantal specifieke stappen: Het zoeken naar richtlijnen en het beoordelen van de methodologische kwaliteit ervan. Nagaan of de inhoud (kernboodschappen) overeenstemt met de gestelde klinische vragen. Nagaan van de methodologische en klinische consistentie tussen de onderbouwende evidentie en de kernboodschappen. Nagaan van de aanvaardbaarheid en toepasbaarheid van de kernboodschappen naar de Belgische setting toe en ten slotte het selectief adapteren van relevante kernboodschappen. Andere stappen (het selecteren van klinische vragen, updaten van de literatuur, toetsen bij experts en gebruikers en patiënten, implementatie) verlopen conform de ontwikkeling van de *de novo* richtlijnen.

Klinische vragen en geselecteerde richtlijnen

De auteursgroep selecteerde acht klinische vragen. Met de trefwoorden 'sore throat' , 'tonsillitis' en 'pharyngitis' werd in de volgende databanken gezocht naar richtlijnen

: de GIN database (www.g-i-n.net) , de National guideline clearinghouse en de NHS guideline finder (www.evidence.nhs.uk). De zeven gevonden richtlijnen werden eerst beoordeeld met het AGREE II instrument, om de geschiktheid van de richtlijnen te toetsen. Er wordt beslist om de volgende twee richtlijnen als basis te weerhouden:

-SIGN guideline – Management of sore throat and indications for tonsillectomy (SIGN CPG 117)(1)

- ESCMID Guideline for the management of acute sore throat (2)

Betreft de farmacotherapie werden ook de publicaties van het BCFI en de BAPCOC antibioticagids geraadpleegd.

Tijdens de formulering van de richtlijnen, kwam de nieuwe versie van de NHG-standaard akute keelpijn (3) beschikbaar. Vermits deze richtlijn ook goed aansluit bij de Belgische context, werd deze ook meegenomen in de uiteindelijke formulering van de richtlijn.

Adaptatie en verdere onderbouwing van de tekst

Voor elke klinische vraag worden de aanbevelingen uit de verschillende geselecteerde richtlijnen opgelijst in een matrix. De matrix vermeldt voor elke klinische vraag de aanbevelingen en het gegeven evidentieniveau (op basis van de waardering van bewijskracht). Niet alle richtlijnontwikkelaars gebruiken dezelfde vorm van waardering van bewijskracht. In deze tekst wordt de GRADE gebruikt om de bewijskracht alsook de graad van aanbeveling toe te lichten.

Voor elke aanbeveling werd de courantheid nagegaan, met andere woorden in welke mate de aanbeveling onderbouwd wordt door recentere informatie . Telkens werd gezocht naar informatie verschenen na de publicatiedatum of de uiterste datum vermeld bij de zoekstrategie van de richtlijn. Aan de hand van de watervalprocedure, werd eerst gezocht in de database van Cochrane en vervolgens in Medline naar systematic reviews. Indien onvoldoende duidelijk werd ook de search verder verfijnd naar oorspronkelijke studies (RCT's, diagnostische studies). De literatuursearch voor deze richtlijn gebeurde aan de hand van de trefwoorden: "pharyngitis"[MeSH] OR "sore throat"[MeSH] OR "tonsillitis"[MeSH] - en met dezelfde termen [All Fields]

Voor de klinische vragen mbt diagnose werd ook gezocht met de trefwoorden "Pharyngitis/diagnosis"[Majr]

Voor de behandeling werd ook gezocht met dezelfde termen in combinatie met de termen *ibuprofen*[MeSH], *paracetamol*[MeSH], *referral*[MeSH]

Als de informatie van de geadapteerde richtlijn gedateerd bleek te zijn, werden de kernboodschappen geherformuleerd of gebaseerd op een andere richtlijn.

De te adapteren kernaanbevelingen werden ook gewaardeerd op samenhang, wat gebeurde in drie stappen: nazicht van de gevolgde zoekstrategie en de focus van de klinische vraag, evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd en evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling. Specifieke informatie is telkens terug te vinden in de matrices per klinische vraag

Tot slot werden de kernaanbevelingen ook gewaardeerd op hun toepasbaarheid in de Belgische context. Vooral werd gekeken of de doelgroep en patiëntengroep van de richtlijn overeenkwam, of er tegemoet werd gekomen aan de verwachtingen en voorkeuren van patiënten, of de richtlijn toepasbaar is in de Belgische praktijk (organisatie van de praktijk, terugbetaling, ondersteuning) en of er geen culturele conflicten zijn die implementatie van de aanbeveling bemoeilijken.

Delphi procedure

Over vier stellingen van de richtlijn, bestaat er op dit ogenblik onvoldoende wetenschappelijke evidentie. Daarom werden ze ter beoordeling voorgelegd aan zeven huisartsen experts en één kinderarts volgens de door CEBAM aanvaarde consensusprocedure (4). Telkens werd de formulering van de richtlijn alsook de toelichting ter beoordeling voorgelegd- en werden hierover een aantal vragen gesteld. De verkregen antwoorden werden verzameld en in een 2^e ronde legde men de belangrijkste punten die voortkwamen uit de eerste ronde, opnieuw voor aan de participanten, ook d.m.v. vragenlijsten. Uiteindelijk consensus werd bereikt na twee rondes, indien 80 % van de deelnemers akkoord waren met de stelling

Referenties

- (1) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A national clinical guideline 117. April 2010
- (2) ESCMID Guideline for the management of acute sore throat. Clinical Microbiology and Infection 2012. 18 (suppl 1)
- (3) NHG-Standaard Acute keelpijn (Derde herziening) 2015 Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, Opstelten W, Pos M, Van Staaï BK, Zwart S.
- (4) Smets K, Peremans L. Rapport consensusprocedures toegepast in het kader van de ontwikkeling van een richtlijn. Universiteit Antwerpen 2011;

Validatie

De tekst wordt ter validatie voorgelegd aan CEBAM en op basis van hun opmerkingen werd een finale versie van de richtlijn opgesteld.

Herziening en financiering

Een herziening van de richtlijn is voorzien via de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL) binnen 5 jaar, of vroeger, indien nieuwe informatie tot een vroegere herziening noopt.

Vertaling en redactie

Te: ma vertaling en eindredactie VOF

<http://www.temavertalingen.be>