

Aanhoudende hoest bij kinderen in de eerste lijn

Herziening 2016

Valentin Stéphanie, Lannoy Carole, Dromelet Estelle, De Jonghe Michel, Leconte Sophie

In opdracht van de EBMPracticeNet Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen
Eerste Lijn

Gevalideerde versie: september 2016

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
EPIDEMIOLOGIE	4
SUBJECTIEVE KLACHT	4
DUUR VAN DE HOEST	5
ETIOLOGIEËN VOLGENS DE DUUR VAN DE HOEST	5
DOELSTELLING EN DOELGROEP VAN DEZE RICHTLIJN	6
KLINISCHE VRAGEN	7
DEFINITIES	7
BEGRIPPEN (IN SAMENWERKING MET MINERVA)	7
WAT IS DE KLINISCHE AANPAK VAN AANHOUDENDE HOEST?	9
AANBEVELING	9
TOELICHTING	9
KADER 1: ORIËNTATIEVRAGEN ¹⁶	9
KADER 2: ALARMTEKENEN (NIET EXHAUSTIEF) ^{14;16;22;25}	11
ONDERBOUWING	11
VANAF WELKE DUUR VAN DE HOEST IS EEN EXTRA BILAN ZINVOL OM COMPLICATIES TE VOORKOMEN?	13
AANBEVELING	13
TOELICHTING	13
HOEST DIE TUSSEN 4 À 8 WEKEN DUURT (AANHOUDENDE HOEST)	13
HOEST DIE TOT 8 WEKEN AANHOUDT (CHRONISCHE HOEST)	13
IS DE PRODUCTIEVE AARD VAN DE AANHOUDENDE HOEST VOORSPELLEND VOOR COMPLICATIES IN DE EERSTE LIJN?	15
AANBEVELING	15
TOELICHTING	15
ONDERBOUWING	15
BIEDT DE BEHANDELING VAN LANGDURIGE PRODUCTIEVE HOEST ENIG VOORDEEL OP VLAAK VAN RESOLUTIE VAN DE HOESTEPISODE OF VAN VERMINDERING VAN COMPLICATIES?	17
AANBEVELING	17
TOELICHTING	17
ONDERBOUWING	17

<u>ZIJN ER DOELTREFFENDE NIET-MEDICAMENTEUZE MAATREGELEN OM DE DUUR EN DE INTENSITEIT VAN HOESTEPISODEN BIJ KINDEREN TE VERMINDEREN?</u>	19
AANBEVELING	19
TOELICHTING	19
ONDERBOUWING	19
<u>BESTAAT ER EEN DOELTREFFENDE MEDICAMENTEUZE SYMPTOMATISCHE BEHANDELING OM DE DUUR EN INTENSITEIT VAN HOESTEPISODES BIJ KINDEREN TE VERMINDEREN?</u>	21
AANBEVELING	21
TOELICHTING	21
<u>WAT IS HET RISICO VAN HET GEBRUIK VAN ANTITUSSIVA BIJ KINDEREN JONGER EN OUDER DAN 6 JAAR?</u>	22
AANBEVELING	22
TOELICHTING	22
TERPEENDERIVATEN	22
EXPECTORANTIA, MUCOLYTICA	22
PERIFEER WERKENDE ANTITUSSIVA	23
CENTRAAL WERKENDE ANTITUSSIVA	23
ANTIHISTAMINICA EN DECONGESTIVA	23
<u>KERNBOODSCHAPPEN</u>	24
<u>RANDVOORWAARDEN VOOR IMPLEMENTATIE</u>	26
<u>KWALITEITSINDICATOREN</u>	26
<u>RESEARCHAGENDA</u>	26
<u>TOTSTANDKOMING</u>	26
AUTEURS	26
METHODOLOGIE EN LITERATUURONDERZOEK	27
GRADEN VAN AANBEVELING (GRADE)	28
GERAADPLEEGDE EXPERTS	30
VALIDATIE	30
HERZIENING EN FINANCIERING	30
ICPC-CODES	31
<u>REFERENTIELIJST</u>	32

Inleiding

Epidemiologie

Aanhoudende hoest is bij kinderen een veelvoorkomend symptoom. Volgens verschillende studies uitgevoerd in een schoolsetting heeft 5 à 10% van de kinderen last van aanhoudend hoesten ¹⁻⁴.

We weten dat niet alle patiënten met een gezondheidsprobleem noodzakelijkerwijs hierover klagen ⁵, en dat slechts een bepaald percentage van hen de huisarts raadpleegt. Een nog kleiner percentage gaat rechtstreeks naar de specialist. In de groep kinderen tussen 5 en 15 jaar zou aanhoudende hoest in 2,5% van de gevallen de reden zijn om een huisarts te raadplegen ⁶. Volgens een retrospectieve analyse van medische dossiers zouden tussen 10 en 25% van de kinderen een voorgeschiedenis hebben van aanhoudende hoest ⁶.

Subjectieve klacht

Deze richtlijn behandelt een symptoom zoals het door de patiënt wordt gerapporteerd. Het symptoom 'hoest' is vooral een reflex ter bescherming van de longen. Studies hebben geprobeerd om deze reflex te kwantificeren bij 'gezonde' kinderen. Zo blijkt dat het gezonde kind gemiddeld tienmaal per dag hoest ⁷. Andere studies hebben aangetoond dat er geen correlatie is tussen het belang dat ouders hechten aan hoesten en een objectieve berekening of de impact op de kwaliteit van leven. Voor wat acute hoest betreft, zijn de angst van ouders of het feit in een stad te wonen geassocieerd met een hogere raadplegingspercentage ⁸.

Aanhoudende hoest heeft een invloed op de kwaliteit van leven van het kind en zijn ouders. De belangrijkste gevolgen zijn een gevoel van frustratie omdat men de klachten van het kind niet kan verlichten, nervositeit, slapeloze nachten en uiteindelijk stress door de symptomen bij hun kind ^{8:9}. De bezorgdheid kan betrekking hebben op het risico van verstikking, longschade of plotse dood ¹⁰. De angst neemt toe 's nachts, wanneer de ouders minder controle hebben over de situatie en het kind kwetsbaar lijkt. Dit gevoel van controleverlies, van niet in staat te zijn hun kind te helpen of te beschermen geeft aanleiding tot het raadplegen van een arts ¹¹.

Eénzelfde klacht kan heel verschillende realiteiten weerspiegelen. Dit in acht genomen is het duidelijk dat, net als bij andere klachten in de huisartspraktijk, een globale diagnostische aanpak nodig is om ten eerste een beter inzicht te krijgen in de realiteit achter de klacht en de gevolgen ervan, en ten tweede om een zorgplan op te stellen dat rekening houdt met de angst en de bezorgdheden van de ouders.

Duur van de hoest

Bij het definiëren van chronische hoest bepaalt de literatuur geen drempelwaarden voor de frequentie of de intensiteit van de hoest. Wij zijn geneigd de klachten van ouders over het hoesten van hun kind als drempel te nemen.

Wat de duur van de hoestepisode betreft, worden in de literatuur verschillende drempelwaarden gebruikt. Een recente meta-analyse vat verschillende prospectieve studies samen die de duur van de hoest na een acute episode hebben beoordeeld ¹². Zo blijkt dat 50% van de hoestepisodes opgelost is op dag 10, en 90% op dag 25. Gezien het natuurlijke beloop van acute hoest, kunnen we aannemen dat de eerste drempel ligt na 4 weken hoesten.

Etiologieën volgens de duur van de hoest

Hoest die **binnen 4 weken** geneest (acute hoest), kadert meestal in een virale luchtweginfectie met normaal beloop.

Voor hoest die **tussen 4 en 8 weken** duurt (aanhoudende hoest) zijn langdurige infecties (*Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, adenovirussen, ...) of terugkerende infecties het vaakst verantwoordelijk.

De belangrijkste oorzaken van hoest die **meer dan 8 weken duurt** (chronische hoest) zijn astma, rinosinusitis, langdurige bacteriële bronchitis, milieufactoren en gastro-oesofageale reflux.

Minder dan 4 weken: prospectieve studies die het beloop van acute bovensteluchtweginfecties onderzochten, kwamen tot de vaststelling dat 90% van hoestepisodes opgelost is op dag 25 en dat de helft van de kinderen hoest op dag 10. Het is om die reden dat richtlijnen acute hoest binnen deze periode definiëren ^{12;13}.

Tussen 4 en 8 weken: hier moet men denken aan langdurige infecties, zoals virale (bijv. adenovirus) of 'pertussis like' infecties ^{14;14-16}.

Prospectieve studies in de eerste lijn vonden 12% *Mycoplasma pneumoniae* en tussen de 20 en 37% *Bordetella pertussis*, ingeval systematisch serologisch onderzoek werd verricht in het kader van aanhoudend hoesten ^{16;17}. Een studie vermeldt een langere duur van de hoest wanneer een diagnose van kinkhoest werd gesteld, hetzij in dit geval gemiddeld 118 dagen (met een 95% BI van 82-154 dagen); de gemiddelde duur van de hoest was 39 dagen ingeval *Mycoplasma pneumoniae* werd gevonden (met een 95% BI van 24-54 dagen) ^{17;18}.

Als de hoest langer dan 8 weken duurt, kunnen we ons enkel beroepen op studies uitgevoerd in een specialistische setting ^{19;20} en op aanbevelingen geformuleerd op basis van deze studies en op expertopinie. De enige studie in een huisartsensetting is beschrijvend en onderzocht de gestelde diagnoses. Ze vermeldt *KNO-infecties*,

astma en gastro-oesofageale reflux als de belangrijkste etiologieën ⁶.

Astma en langdurige bacteriële bronchitis worden algemeen aanvaard als twee frequent voorkomende etiologieën ^{16;21;22}. *Omgevingsfactoren*, met name blootstelling aan tabaksrook, zijn geassocieerd met langere en meer frequente hoestepisoden ¹⁶.

De Engelse richtlijn en de vorige versie van onze richtlijn vermelden *postnasale drip* als etiologie ^{16;22}. Andere bronnen doen dat niet, met als argument dat het fenotype van hoest heel verschillend is. Het lijkt ons nochtans wenselijk om deze etiologie te vermelden in deze richtlijn voor de eerste lijn, omdat die immers vertrekt van de klacht waarmee de patiënt zich aanmeldt bij de arts.

Gastro-oesofageale reflux is omstreden als etiologie van geïsoleerde hoest; antacida toonden overigens geen voordeel op het beloop van hoest die samen voorkomt met reflux bij jonge kinderen ²³. Hetzelfde geldt voor niet-specifieke geïsoleerde hoest. Ook hier moet men voorzichtig zijn alvorens te concluderen tot een diagnose van *astma*, aangezien *astma* in afwezigheid van wheezing of andere typische tekenen, slechts zelden een oorzaak is ¹⁶.

In aanwezigheid van alarmsymptomen zijn meer zeldzame etiologieën te overwegen.

De richtlijn van EBMPracticeNet vermeldt dat de etiologieën variëren volgens de leeftijd ²⁴.

Zo kan men, naast de frequente infecties op elke leeftijd, denken aan structurele afwijkingen van de luchtwegen, vooral bij zuigelingen.

Bij kleuters neemt de frequentie van *astma* toe. Ook inhalatie van een vreemd voorwerp komt meer voor in deze leeftijdsgroep. Bij schoolgaande kinderen kunnen psychogene oorzaken aan de basis liggen.

Doelstelling en doelgroep van deze richtlijn

Deze richtlijn is een leidraad voor de diagnose en behandeling van kinderen die de huisarts raadplegen met aanhoudende hoest als klacht.

De richtlijn is van toepassing op kinderen van 0 tot en met 15 jaar. Subcategorieën van leeftijd komen aan bod naargelang de klinische vraag.

Het uitgangspunt voor het literatuuronderzoek is het symptoom aanhoudende hoest in de eerstelijnssetting. Kinderen met een vroegere diagnose van een chronische ziekte die gepaard gaat met aanhoudend of recurrent hoesten, werden geëxcludeerd.

Klinische vragen

1. Wat is de klinische aanpak van aanhoudende hoest?
2. Vanaf welke duur van de hoest is een extra bilan zinvol om complicaties van niet-zelflimiterende aandoeningen (bronchiëctasieën, ...) te voorkomen?
3. Is de productieve aard van de aanhoudende hoest voorspellend voor complicaties in de eerste lijn?
4. Biedt de behandeling van langdurige productieve hoest enig voordeel op vlak van resolutie van de hoestepisode of van vermindering van complicaties?
5. Zijn er doeltreffende niet-medicamenteuze maatregelen om de duur en intensiteit van hoestepisoden bij kinderen te verminderen?
6. Bestaat er een doeltreffende medicamenteuze symptomatische behandeling om de duur en intensiteit van hoestepisodes bij kinderen te verminderen?
7. Wat is het risico van het gebruik van antitussiva bij kinderen jonger en ouder dan 6 jaar?

Definities

Specifieke hoest: hoest waarbij de diagnose duidelijk kan worden gesteld

Geïsoleerde specifieke hoest: beschrijft de situatie van een kind met een aanhoudende droge hoest zonder andere algemene of respiratoire tekenen of symptomen, die wijzen op een chronische ademhalingsaandoening

Acute hoest: hoest die minder dan 4 weken duurt

Langdurige hoest: hoest die langer dan 4 weken duurt

Chronische hoest: hoest die langer dan 8 weken duurt

Begrippen (in samenwerking met Minerva)

Positieve likelihood ratio: een positieve likelihood ratio geeft aan in welke mate een ziekte aannemelijker wordt bij een patiënt na het vinden van een positief testresultaat. Men spreekt ook wel van aantonende kracht van een positief testresultaat. Het is de verhouding tussen de kans op een positieve testuitslag bij zieken en bij niet-zieken. $LR+ = \text{sensitiviteit} / (1 - \text{specificiteit})$. Dit getal is groter dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de $LR+$ dichter tot oneindig nadert.

Negatieve likelihood ratio: een negatieve likelihood ratio geeft aan in welke mate een ziekte minder aannemelijk wordt bij een negatief testresultaat. Het is de verhouding tussen de kans op een negatieve testuitslag bij zieken en bij niet-zieken. $LR- = (1 - \text{sensitiviteit}) / \text{specificiteit}$. Dit getal is kleiner dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR- dichter tot 0 nadert.

Betrouwbaarheidsinterval (BI): in een klinische studie kan men zelden de gehele populatie onderzoeken. Meestal moet men zich beperken tot een kleinere groep binnen de gehele populatie (steekproef). Op grond van het resultaat in deze steekproef wil men uitspraken doen over eigenschappen van de gehele populatie. Het betrouwbaarheidsinterval (BI) geeft het gebied van waarden aan, waarbinnen de werkelijke waarde in de populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid ligt. Meestal wordt een waarschijnlijkheid van 95% gebruikt. Dit betekent dat, wanneer we het onderzoek 100 maal in dezelfde populatie met verschillende steekproeven zouden herhalen, 95 van de herhalingen een resultaat geven dat binnen het betrouwbaarheidsinterval ligt. Dit noemen we een 95% betrouwbaarheidsinterval. Het betrouwbaarheidsinterval zegt iets over de nauwkeurigheid van de in de studie gevonden waarden. De onder- en bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval worden de nauwkeurigheidsmarges of betrouwbaarheidsgrenzen genoemd. Hoe dichter de grenzen bij elkaar liggen, dus hoe kleiner het interval, des te nauwkeurig is de schatting van het werkelijke effect. Het betrouwbaarheidsinterval hangt af van de variabiliteit (in de vorm van de standaarddeviatie) en de grootte van de steekproef (het aantal personen in de onderzoekspopulatie). Hoe groter de steekproef, des te smaller is het betrouwbaarheidsinterval.

Number Needed to Treat (NNT): dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende de bestudeerde termijn om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen. Het wordt berekend op basis van het cijfer van de absolute risicoreductie $NNT = 1/ARR * 100$

EMA: European Medicines Agency (Europees Geneesmiddelenagentschap)

FAGG: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie

Wat is de klinische aanpak van aanhoudende hoest?

Aanbeveling

1.1. We bevelen een anamnese en lichamelijk onderzoek aan die gericht zijn op het vinden van alarmtekens (zie kader 2) (Grade 1B) en van frequente etiologieën in functie van de duur van het hoesten (GPP).

Toelichting

Ongeacht de duur van de hoestepisodet zoekt men gericht naar algemene alarmtekens, zoals ademnood, afbuigen van de groeicurves, ernstige koorts en ernstig braken, of nog meer specifieke symptomen zoals thoraxmisvorming, abnormale auscultatie, trommelstokvingers (clubbing), dysfagie, ernstige infecties van de onderste luchtwegen (zie kader 2). Ook neonatale aanvang en familiale voorgeschiedenis van luchtwegaandoeningen worden geëvalueerd. De diagnostiek houdt ook rekening met volgende situaties: inhalatie van een vreemd voorwerp, immunodeficiëntie, aangeboren afwijking, mucoviscidose, inhalaties in de longen (door malformatie, gastro-oesofageale reflux, neuromusculaire aandoening of stoornissen in de neurologische ontwikkeling), tuberculose, interstitiële ziekte ¹⁶.

Kader 1: Oriëntatievragen ¹⁶

De meeste van de hieronder vermelde vragen zijn gebaseerd op de ervaring van experts en niet op studieresultaten. Ze laten een eerste oriëntatie toe bij aanmelding van het symptoom 'aanhoudende hoest'. Voor meer informatie over de symptomen die verband houden met een specifieke etiologie, verwijzen wij naar de richtlijnen ter zake.

Voorbeeldvragen	Voorbeeldantwoord	Mogelijke diagnose
Begin van de hoest	Plots begin	Inhalatie van een vreemd voorwerp
	Gelijktijdig optreden met een verkoudheid	Infectieuze oorzaak
	Neonatale aanvang	Chlamydia-infectie en aangeboren afwijking
Aard van de hoest	Blaffende, hese hoest	Oorzaak ter hoogte van de trachea en de glottis (bijv. tracheomalacie)
	Droge hoest die 's nachts	Compulsieve hoest

	afwezig is	
	Productieve hoest (slijmen)	Langdurige bacteriële bronchitis, bronchiëctasieën
Evolutie	Progressieve hoest	Inhalatie van een vreemd voorwerp, atelectase, tuberculose
Geassocieerde symptomen	Geïsoleerde droge hoest	Langdurige, recurrenente, psychogene infectie
	Droge hoest met piepende ademhaling of dyspneu	Astma, vreemd lichaam, aspiratie, samendrukken van de luchtwegen, tracheomalacie ...
Uitlokkende factoren	Lichaamsbeweging, in contact met koude lucht of allergeen	Astma
	Platliggen	Postnasale drip, gastro-oesofageale reflux
	Het kind aandacht geven	Psychogene
	Voeding	Recurrente aspiratie
Familiale voorgeschiedenis/risicocontext	Aanwezigheid van allergieën	Astma
	Tuberculose	Tuberculose
Behandelingen en de effecten ervan	Inhalatietherapie	Verbetering bij astma
Omgeving	Actief of passief roken	
Vaccinatie	(Niet-gerealiseerde vaccinatie) van kind, moeder, familieleden	Risico op kinkhoest

Kader 2: Alarmtekens (niet exhaustief) ^{14;16;22;25}

Symptomen/ tekenen	Etiologie
Wheezing, crepitaties, asymmetrie, (..) bij auscultatie	Astma, aangeboren afwijkingen, inhalatie van een vreemd voorwerp, bronchiëctasieën
Abnormale hartauscultatie	Hartafwijking
Pijn op de borst	Astma, pleuritis, pariëtale, pneumothorax
Dyspneu of tachypneu	
Hypoxie/cyanose	
Thoraxmisvorming	Chronische respiratoire aandoening
Trommelstokvingers	
Knik in de groeicurve	
Voedingsproblemen	Inhalatie van een vreemd voorwerp
Hemoptoë	Mucoviscidose of andere bronchiëctasieën, inhalatie van een vreemd voorwerp, tuberculose, tumor ...
Herhaalde ernstige infecties	Immunodeficiëntie
Abnormale neurologische ontwikkeling	
Episode van asfyxie ('penetratiesyndroom')	Inhalatie van een vreemd voorwerp
Productieve hoest (dagelijks)	Etterige longziekte (bronchiëctasieën, mucoviscidose).
Neonatale aanvang	Aspiratie, malformatie, Chlamydia trachomatis, mucoviscidose
Koorts	Pneumonie
Migratieachtergrond en risicocontext	Tuberculose

Onderbouwing

De oriëntatievragen komen uit de BTS-richtlijn en uit de eerste versie van deze richtlijn. De geraadpleegde experts gaven het advies om de vraag over vaccinatie toe te voegen. Dit behoort tot de goede praktijk en stoelt op expertopinie. Deze tekens en symptomen zijn niet specifiek onderzocht in het kader van aanhoudende hoest.

Er is een studie die de alarmtekens valideert in de context van kinderen met aanhoudende hoest. Deze studie met hoge prevalentie van specifieke hoest (88%) wijst uit dat men bij afwezigheid van specifieke tekens en symptomen (zoals aangegeven in kader 2) en van een suggestieve spirometrie en Rx thorax, hoest die een specifieke behandeling behoeft, kan uitsluiten ¹⁴, en eerder een afwachtend

beleid kan aannemen. De negatieve likelihood ratio van deze gecombineerde factoren is 0 (met een 95% BI van 0-0,03).

Vanaf welke duur van de hoest is een extra bilan zinvol om complicaties te voorkomen?

Aanbeveling

2.1 Bij hoest die tussen 4 à 8 weken duurt, zoekt men zorgvuldig en gericht naar aanwijzingen voor een specifieke oorzaak waarvoor onderzoek en/of een gerichte behandeling noodzakelijk zijn (Grade 1C).

2.2 Bij hoest die meer dan 8 weken duurt, overweegt men een Rx thorax en spirometrie (kinderen ouder dan 6 jaar) (Grade 2C).

2.3 Andere diagnostische tests gebeuren op geleide van klinische vermoedens (Grade 2C).

Toelichting

Hoest die tussen 4 à 8 weken duurt (aanhoudende hoest)

Zonder tekenen of symptomen van een specifieke oorzaak, kan men een observatieperiode van 8 weken in acht nemen om de evolutie van de hoest te volgen^{14;16}. In geval van alarmtekenen of verergering van de hoest in frequentie of intensiteit, zal men een Rx thorax overwegen, gevolgd door andere onderzoeken specifiek voor de vermoedelijke etiologie^{14;16}. Een studie met hoge prevalentie van specifieke hoest (88%) toont dat in afwezigheid van specifieke tekenen en symptomen (zoals vermeld in kader 2) en zonder suggestieve spirometrie en Rx thorax, men er redelijkerwijs van kan uitgaan dat de hoest geen specifieke behandeling vereist¹⁴; bijgevolg kan een afwachtend beleid worden voorgesteld. De negatieve likelihood ratio van deze gecombineerde factoren is 0 (met een 95% BI van 0-0,03).

Het zoeken naar *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, kan leiden tot een diagnose en laat toe om de ouders te informeren over de te verwachten evolutie van de hoest. Er is echter een gebrek aan bewijs over de werkzaamheid van een specifieke of symptomatische behandeling op het beloop van de hoestepisode^{16;26;27}.

Hoest die tot 8 weken aanhoudt (chronische hoest)

Verschillende richtlijnen bevelen een Rx thorax aan ingeval de hoest niet verbetert. Het afkappunt in de tijd varieert per richtlijn, maar met een maximale duur van 8 weken^{13;16;21}. Het doel van de Rx is om tijdig een infectie of een geïnhaleerd vreemd voorwerp te identificeren en eventueel door te verwijzen voor aanvullend

onderzoek.

Volgens een studie uitgevoerd in de derde lijn zijn een Rx thorax en spirometrie (met reversibiliteit) nuttig om een specifieke oorzaak van de hoest te identificeren ²⁰. Deze studie toont dat het opsporen van een afwijking via Rx thorax een sensitiviteit heeft van 70%, een specificiteit van 58% en een positieve likelihood ratio van 1,66 voor een specifieke oorzaak van de hoest. De extrapoleerbaarheid van deze bevindingen naar de eerste lijn is echter moeilijk te beoordelen. Een andere recente studie ¹⁴, uitgevoerd in de ziekenhuissetting, gaf volgende waarden voor een afwijking op Rx thorax: positief likelihood ratio: oneindig; negatieve likelihood ratio: 0,8 (met 95% BI van 0,75-0,85).

De richtlijnen adviseren eveneens spirometrie bij kinderen ouder dan 5 jaar met hoest die al 8 weken of meer aanhoudt ^{16;21}. Een Belgische consensus beveelt spirometrie aan vanaf 6 jaar ²⁸. Bij vermoeden van astma, heeft spirometrie (vanaf 6 jaar) een positieve likelihood ratio van oneindig en een negatieve likelihood ratio van 0,13 (met een 95% BI van 0,09-0,17) ¹⁴.

In geval van chronische hoest, kan sputumonderzoek met kweek nuttig zijn. De afname voor een kweek kan bij jonge kinderen moeilijk zijn, en de tussenkomst van een ervaren kinesitherapeut vereisen ¹⁶.

Bij kinderen zonder specifiek opvallende tekenen zijn andere onderzoeken zelden nodig ²¹.

Een klinische studie uitgevoerd in derde lijn suggereert de doeltreffendheid van een beslissingsalgoritme gebaseerd op de evaluatie van alarmtekenen, het verrichten van een Rx thorax en een systematische spirometrie, op de resolutie van hoest ²⁵.

Is de productieve aard van de aanhoudende hoest voorspellend voor complicaties in de eerste lijn?

Aanbeveling

3.1. Bij hoest die meer dan 8 weken duurt, wordt aanbevolen om gericht te zoeken naar de aanwezigheid van bronchiëctasieën (Grade 1C).

3.2. In geval van een productieve hoest die meer dan 8 weken duurt, suggereert men rekening te houden met de aanwezigheid van een langdurige bacteriële bronchitis (Grade 1B).

Toelichting

Er zijn onvoldoende literatuurgegevens voorhanden over de voorspellende waarde van productieve hoest in de eerste lijn op vlak van complicaties.

Onderbouwing

De productieve aard van de hoest bij het kind, zoals vastgesteld door de clinicus of de ouders, vertoont een goede validiteit in verhouding met het aanwezige slijm bij bronchoscope ²⁹. Een chronische productieve hoest bij kinderen die zich aanmelden bij de specialist is geassocieerd met een langdurige bacteriële bronchiale infectie, waarbij bronchiëctasieën een mogelijke complicatie kunnen zijn. De predominante klinische tekenen van bronchiëctasieën zijn een aanhoudende productieve hoest en asymmetrie bij auscultatie ¹⁹. De productieve aard van de hoest is de meest voorspellende factor van specifieke hoest (OR = 9,34 met 95% BI van 3,49-25,03) ^{20:30}; de positieve likelihood ratio voor een specifieke oorzaak van de hoest is 26,15 (95% BI van 3,77-181,48). Deze studie includeerde kinderen die sinds meer dan 3 weken hoestten. De gemiddelde duur van de hoest bedroeg uiteindelijk 15 weken.

In een populatie van kinderen die verwezen werden voor langdurige hoest bleek de duur van de productieve hoest (vooral wanneer hij meer dan 3 maanden aanhoudt) gecorreleerd met een radiologische score die wijst op een meer ernstige bronchiale aantasting ³¹.

Uit een andere studie in een specialistische setting blijkt in het kader van een bronchoalveolaire lavage dat een productieve hoest, vaker dan droge hoest, geassocieerd is met een bacteriële of virale infectie van de onderste luchtwegen ³². Terwijl men zich eerst afvraagt of 'watchful waiting' dan wel een meer proactieve attitude op zijn plaats zijn, is de productieve aard van hoest de factor die het meest

geassocieerd is met een specifieke oorzaak ¹⁴.

Volgens de richtlijnen moet men bij langdurig productief hoesten ook denken aan andere, minder frequente aandoeningen ³³, zoals de aanwezigheid van bronchiëctasieën of mucociliaire dyskinesie. Men stelt de diagnose van langdurige bacteriële bronchitis in geval van een aanhoudende hoest zonder andere alarmtekens van deze onderliggende oorzaken en met een positieve sputumkweek ¹⁶, en die geneest na een antibioticabehandeling (2 weken) ²¹.

Biedt de behandeling van langdurige productieve hoest enig voordeel op vlak van resolutie van de hoestepisode of van vermindering van complicaties?

Aanbeveling

4.1. Een antibioticum wordt aanbevolen in geval van een aanhoudende productieve hoest (meer dan 8 weken) en van een vermoeden van een langdurige bacteriële bronchitis, na uitsluiting evenwel van andere onderliggende oorzaken (Grade 1B).

Toelichting

Het is belangrijk om eerst de etiologie van de hoest te achterhalen en een specifieke oorzaak zorgvuldig uit te sluiten. In het geval een specifieke etiologie wordt vastgesteld, zal deze eerst worden behandeld ¹⁶.

Is de diagnose een bacteriële bronchitis, dan wordt een antibioticabehandeling overwogen.

Onderbouwing

Een studie gepubliceerd in 2012 toont de werkzaamheid van een antibioticabehandeling in het verminderen van de hoest. Een andere studie uit 2014 wijst op de doeltreffendheid van het vroegtijdige gebruik van een beslissingsalgoritme, waarin de factor productieve hoest wordt meegenomen, op de resolutie van de hoestepisode. Beide studies gebeurden in een populatie van in de derde lijn geselecteerde kinderen met chronische hoest. Het selectie criterium was aanwezigheid van hoest gedurende meer dan drie weken, met een uiteindelijke gemiddelde duur van de hoest van 15 weken ^{14;25;33;34;34}. Een studie gepubliceerd in 2012 besluit dat amoxicilline-clavulaanzuur (22,5 mg/kg tweemaal daags gedurende twee weken) werkzaam is in geval van aanhoudende productieve hoest bij kinderen gerekruteerd in een ambulante specialistische setting, met een NNT van 4 (met 95% BI van 3-5) ³³. Deze studie ondersteunt de resultaten van een eerdere meta-analyse (n=140), die uitwees dat het antibioticum het aantal niet genezen kinderen tijdens controlebezoek deed dalen met een OR van 0,13 (95% BI 0,06-0,32) ³⁰.

Er is echter ook onderzoek nodig in de eerste lijn, gezien het bredere diagnostische spectrum.

Studies in de derde lijn tonen dus het verband tussen de productieve aard van de hoest, de aanwezigheid van sputum en bronchiale infectie enerzijds en de resolutie

van hoest na behandeling met amoxicilline-clavulaanzuur anderzijds. Er zijn geen studies hierover in de eerste lijn. Er zijn evenmin studies die het effect van de behandeling van langdurige productieve hoest onderzoekt op complicaties, zoals het ontstaan van bronchiëctasieën. Gezien de huidige context van antimicrobiële resistentie en de vereiste duur van de antibioticabehandeling, verkiest men een voorafgaand antibiogram boven een blinde behandeling.

Kinesitherapie kan ook nuttig zijn in geval van langdurige hoest zonder aangetoonde onderliggende oorzaak ¹⁶.

Zijn er doeltreffende niet-medicamenteuze maatregelen om de duur en de intensiteit van hoestepisoden bij kinderen te verminderen?

Aanbeveling

5.1. Bij aanhoudende hoest wordt daarom gesuggereerd om in eerste instantie irriterende stoffen te vermijden (tabak, schimmels, kachel, ...) (Grade 1C).

5.2. We bevelen aan om rekening te houden met de bezorgdheden van de ouders, en hen te informeren over het natuurlijke beloop van hoest (GPP).

Toelichting

Er is een verband aangetoond tussen de aanwezigheid van tabaksrook, van vocht in huis, van een gas- of kolenkachel, hout- of kerosineverwarming en de frequentie en/of de langere duur van de hoest.

Onderbouwing

De richtlijnen adviseren het gebruik van irriterende stoffen te stoppen ^{16;21}. Verschillende studies tonen inderdaad een verband tussen omgevingsfactoren en langere of meer frequente episodes van hoesten ²². Het literatuuronderzoek leverde in dit domein geen interventiestudies op.

Aanhoudende hoest bij het kind kan een emotionele last betekenen, voor hemzelf en voor zijn ouders; de hoest heeft een invloed op de kwaliteit van leven, de kwaliteit van de slaap en op het schoollopen ⁹. Tijdens de resolutie van de hoestepisode vermindert de stress ^{9;25}. Er zijn geen literatuurgegevens voorhanden met betrekking tot het effect van informatie of van een globale aanpak in de specifieke context van chronische hoest. In het kader van acute hoest, blijkt het voorafgaand geven van informatie aan de ouders een invloed te hebben op het percentage raadplegingen ^{35;36}. Ook het betrekken van het kind, het rekening houden met de verwachtingen van de ouders heeft een effect op het percentage raadplegingen en het voorschrijven van antibiotica ^{35;36}. De richtlijnen pleiten daarom om tegemoet te komen aan de verwachtingen en de bezorgdheden van de ouders en van hun kind en hen informatie te geven over het normale beloop van het symptoom ²¹.

De effecten van de behandelingen die in de studies werden toegediend voor hoest zijn: niet-specifiek effect (spontane verbetering), fysiologisch effect van de

excipiënten (mucociliaire activatie, speekselvloed...), placebo-effect en ten slotte het eigenlijke effect van de molecule. Dit kan verklaren waarom men doorgaans een effect in beide studiearmen kan waarnemen, ook bij patiënten behandeld met een zoete siroop of een placebo ^{16:37-39}.

Dit wordt bevestigd door een studie van goede kwaliteit die suggereert dat honing beter werkzaam is dan 'geen behandeling' en 'difenhydramine', en even werkzaam is als dextromethorfan op de intensiteit van de hoest ^{40:41}. Honing zou dus werkzaam en veilig zijn, maar met enige voorzichtigheid bij kinderen jonger dan 1 jaar, die vanwege de immaturiteit van het darmslijmvlies vatbaarder zijn voor mogelijke botulismesporen in de honing ⁴¹. Een recente studie toonde ook een significant effect van placebo (druivensap) op de hoestscores ten opzichte van een louter afwachtende houding ⁴².

Bestaat er een doeltreffende medicamenteuze symptomatische behandeling om de duur en intensiteit van hoestepisodes bij kinderen te verminderen?

Aanbeveling

6.1. Zonder klinische tekenen van een specifieke etiologie van hoest, kunnen we, omwille van het gebrek aan bewijs van hun superioriteit ten opzichte van placebo, geen enkel geneesmiddel aanbevelen (Grade 1B).

Toelichting

Bij kinderen met een aspecifieke geïsoleerde hoest zonder suggestieve tekenen, is het niet aanbevolen en lijkt het ook niet gunstig om een empirische proefbehandeling voor te stellen met astmamedicatie⁴²⁻⁴³, anti-refluxmedicatie²³ of medicatie tegen allergische rhinitis¹⁶.

Er zijn klinische studies met bepaalde moleculen uitgevoerd bij kinderen met acute hoest (dextromethorfan⁴³⁻⁴⁵, codeïne, antihistaminicum⁴⁶) of met chronische aspecifieke hoest (β -agonist⁴⁷, beclomethason^{48,42}). Uit deze studies blijkt dat deze moleculen niet werkzaam zijn dan een placebo. Voor andere moleculen (mucolytica^{49;50}, expectorantia, anticholinerge medicatie⁵¹, leukotrieenreceptorantagonisten⁵², antibiotica⁵³) ontbreken klinische studies van goede kwaliteit om een eventuele werkzaamheid aan te tonen.

Wat is het risico van het gebruik van antitussiva bij kinderen jonger en ouder dan 6 jaar?

Aanbeveling

- 7.1. Alle antitussiva zijn tegenaangewezen onder de 6 jaar omwille van de ongunstige risico-batenverhouding (**Grade 1B**).
- 7.2. Tussen 6 en 12 jaar wordt het gebruik van antitussiva niet aanbevolen (**Grade 2B**).
- 7.3. Alle mucolytica en expectorantia zijn tegenaangewezen bij kinderen jonger dan 2 jaar; guaifenesine is tegenaangewezen onder de 6 jaar (**Grade 1B**).
- 7.4. Tussen 6 en 12 jaar wordt het gebruik van mucolytica en expectorantia niet aanbevolen (**Grade 2C**).

Toelichting

Terpeenderivaten

Terpeenderivaten zijn aromatische organische derivaten. Men vindt ze terug in essentiële oliën van dennennaalden, tijm, eucalyptus, niaouli, kamfer, menthol, terpijn en terpineol. Het feit dat ze niet als geneesmiddel, maar als voedingssupplement geregistreerd zijn, maakt ze kwalitatief onstabiel. Er is geen enkel geneesmiddel op basis van terpeenderivaten meer geregistreerd (zie hieronder voor de bijwerkingen en contra-indicaties van folcodine). Men vindt ze daarentegen wel in voedingssupplementen of in reformwinkels.

Hun bijwerkingen zijn vooral neurologisch (convulsies, stuipen) en kunnen optreden na topische toediening. Het innemen van 15 ml essentiële olie van eucalyptus kan dodelijk zijn.

Menthol en eucalyptol kunnen laryngospasmen uitlokken ²².

Terpeenderivaten zijn tegenaangewezen bij kinderen jonger dan 30 maanden en in geval van voorgeschiedenis van koortsstuipen of anorectale letsels (Grade 1B).

Expectorantia, mucolytica

Naar aanleiding van een beslissing van het FAGG, is acetylcysteïne ^{43,44} tegenaangewezen onder de 2 jaar omwille van paradoxale bronchorroe. De andere bijwerkingen zijn vooral gastro-intestinaal: misselijkheid, braken, diarree.

Carbocysteïne ^{43,44} geeft voornamelijk gastro-intestinale bijwerkingen en hoofdpijn.

Het EMA heeft onlangs het risico-batenprofiel van broomhexine en zijn metaboliet ambroxol bij gebruik bij kinderen opnieuw onder de loep genomen, en waarschuwt

voor zeldzame, maar soms ernstig overgevoelighedsreacties en huidreacties. Hun werkzaamheid is trouwens eerder beperkt ⁴⁴.

Perifeer werkende antitussiva

Levodropropizine blijkt een gunstig profiel te hebben, maar methodologisch goed uitgevoerde studies ontbreken.

Centraal werkende antitussiva

Codeïne en zijn derivaten (dihydrocodeïne, ethylmorphine, thebacon) geven bijwerkingen zoals slaperigheid, obstipatie, ademhalingsdepressie, misselijkheid, oedeem en pruritus. Codeïne wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd tot morfine, en kan aanleiding geven tot gewenning bij langdurig gebruik. Alle geneesmiddelen met codeïne en zijn derivaten worden enkel op voorschrift afgeleverd ²².

Dextromethorfan lijkt veiliger dan codeïne, maar kan excitatie, verwardheid, ademhalingsdepressie, duizeligheid en gastro-intestinale stoornissen veroorzaken ²².

Folcodine heeft een halfwaardetijd van meer dan 50 uur en moet met de grootste voorzichtigheid worden gebruikt bij herhaalde toediening. Eén geval van fatale toxiciteit werd gerapporteerd bij kinderen. Bijwerkingen zijn spijsverteringsproblemen, hoofdpijn en slaperigheid ²².

Cloperastine heeft ook anticholinerge effecten (droge mond) ²².

Antihistaminica en decongestiva

Deze doorgaans samengestelde specialiteiten worden zonder voorschrift verkocht. Nochtans hebben sommige bijwerkingen die ernstig kunnen zijn ²².

Antihistaminica kunnen aanleiding geven tot slaperigheid, gastro-intestinale stoornissen en bij het jonge kind, verwardheid en/of cardiorespiratoire collaps ²².

De nevenwerkingen van vasoconstrictoren gebruikt als orale decongestiva zijn hypertensie, agitatie of lethargie. Vasoconstrictoren gebruikt als lokale decongestiva voor de resolutie van hinderlijke NKO-symptomen stellen bloot aan neurologische, psychiatrische en cardiovasculaire bijwerkingen ⁵⁴.

Kernboodschappen

Samenvatting: vragen 6 en 7: werkzaamheid en aanbeveling per geneesmiddel en volgens de leeftijd.

Geneesmiddelenklasse	Molecule	Werkzaamheid	Bijwerkingen	Kind <6 jaar	Kind > 6 jaar
Terpeenderivaten	Eucalyptol, kamfer, essentiële oliën van dennennaalden, tijm, rozemarijn ...	Gebrek aan studies Inconsistente kwaliteit	Convulsies, anorectale letsels	CI <30 maanden	Afgeraden
Mucolytica	Acetylcysteïne	Statistisch significants zonder klinische relevantie	Bronchorroe, misselijkheid, diarree, braken	CI <2 jaar	Afgeraden
	Carbocisteïne	Geen studies	Gastro- intestinale stoornissen, hoofdpijn	CI <2 jaar	Afgeraden
	Broomhexine/A mbroxol	Geen studies	Overgevoeli gheid, huidreacties, gastro- intestinale stoornissen	CI <2 jaar	Afgeraden
	Guaifenesine	Geen studies		CI <6 jaar	Afgeraden
Centraal werkende antitussiva	Dextromethorfan	Vergelijkbaar met placebo	Excitatie, verwardheid, ademhalings depressie, gewenning	CI <6 jaar	Afgeraden
	Codeïne en derivaten	Vergelijkbaar met placebo	Misselijkheid, duizeligheid, obstipatie, gewenning	CI <6 jaar	Afgeraden

	Folcodine		Slaperigheid, spijsverteringsproblemen, hoofdpijn	CI <6 jaar	Afgeraden
	Pentoxyverine		Slaperigheid, stuipen bij jonge kinderen	CI <6 jaar	Afgeraden
	Cloperastine		Droge mond	CI <6 jaar	Afgeraden
OTC - verkoudheid	Antihistaminica	Onvoldoende werkzaam	Slaperigheid		
	Sympathicomimetische decongestiva	Onvoldoende werkzaam	Agitatie of lethargie, verhoogde bloeddruk		
Perifeer werkende antitussiva	Levodropropizine	Onvoldoende bewijs		CI <6 jaar	Afgeraden
	Honing-Zoete siroop agavesiroop, druivensap	Beperkt werkzaam	Tandcariës	Honing CI <1 jaar (botulisme), anders oké	Oké
Leukotriënenreceptorantagonisten	Montelukast			Niet aanbevolen	Niet aanbevolen
Inhalatietherapie	β-agonisten		Tachycardie	Niet aanbevolen	Niet aanbevolen
	Corticosteroiden			Niet aanbevolen	Niet aanbevolen

Randvoorwaarden voor implementatie

Het FAGG stelde een patiëntenbrochure op:
www.eengeneesmiddelisgeensnoepje.be/nl/children

Kwaliteitsindicatoren

- Volledig onderzoek naar alarmsymptomen
- Daling in het aantal voorschriften van antitussiva
- Informatie verstrekt aan de ouders

Researchagenda

- Effect van informatie en niet-medicamenteuze maatregelen op de kwaliteit van leven bij hoest.
- Diagnostisch en prognostisch onderzoek naar de waarde van de tekenen en symptomen in de eerste lijn.
- Onderzoek naar de doeltreffendheid van het beslissingsalgoritme.

Totstandkoming

Auteurs

Deze richtlijn werd ontwikkeld in samenwerking met het Centre Académique de Médecine Générale, van de Université Catholique de Louvain (CAMG) en de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG), en onder supervisie van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn.

De auteursgroep bestaat uit (in alfabetische volgorde):

- dr. Michel De Jonghe (huisarts, CAMG-UCL),
- Estelle Dromelet (student geneeskunde UCL),
- apr. Carole Lannoy (apotheker, Société Scientifique des Pharmaciens Francophones),
- prof. Leconte Sophie (huisarts, CAMG-UCL),
- apr. Stephanie Valentin (apotheker).

Deze auteursgroep kwam meerdere keren samen tussen november 2014 en oktober 2015

Methodologie en literatuuronderzoek

Deze richtlijn kwam tot stand via de "ADAPTE"-procedure. Deze procedure omvat verschillende 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 of de wetenschappelijke onderbouwing en de kernboodschappen op methodologisch en klinisch vlak consistent zijn, nagaan of de kernboodschappen in de Belgische setting aanvaardbaar en toepasbaar zijn, en ten slotte het selectief adapteren van de relevante kernboodschappen.

De andere stappen (bepalen van de klinische vragen, updaten van de literatuur, toetsen bij experts, eindgebruikers, implementatie) verlopen volgens de ontwikkelingsprocedure van de novo richtlijnen.

De auteursgroep formuleerde zeven klinische vragen, ingegeven door hun persoonlijke ervaring en hun kennis van de verwachtingen van de doelgroep.

Voor de zoektocht naar praktijkrichtlijnen werden volgende websites gebruikt: GIN, KCE, NGC, NICE, Cismef, ANSM, CMAJ, Tripdatabase, CSS, BCFI, British Thoracic Society en werden geselecteerd in functie van de hierboven vermelde klinische vragen.

Er werden vijf praktijkrichtlijnen geselecteerd:

- Peter G. Gibson, Anne B. Chang, Nicholas J. Glasgow, Peter W. Holmes, Peter Kateralis, Adrew S. Kemp, Louis I. Landau, Stuart Mazzone, Peter Newcombe, Peter Van Asperen & Anne E. Vertigan, **CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian Cough Guidelines summary statement, CICADA 2010** .
- M. D. Shields, A. Bush, M. L. Everard, S. McKenzie & R. Primhak, **BTS guidelines : Recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax BTS Guidelines 2008**
- L. Verlee, TJ Verheij, RM. Hopstaken, JM. Prins, PL. Salomé, PJ Bindels 2012 *Ned Tijdschr Geneeskd (NHG)* **Acute cough**
- Kajosaari Merja **Chronic cough in a child** Duodecim EBM Guidelines 2014
- Leconte S, Paulus D, Degryse J. Prolonged cough in children: a summary of the Belgian primary care clinical guideline. *Prim Care Respir J* 2008; 17(4):206-211.

Twee auteurs beoordeelden deze klinische praktijkrichtlijnen onafhankelijk van elkaar met het AGREE-instrument. Beide beoordelaars bepaalden gemiddelde scores; afwijkingen van meer dan 2 punten werden besproken. De aanbevelingen in de richtlijnen werden vervolgens beoordeeld op hun wetenschappelijke onderbouwing en in functie van de klinische vragen.

Om de inhoud van de geselecteerde praktijkrichtlijnen te evalueren, werd een

matrix met de klinische vragen opgesteld in Microsoft Excel™. Uit elke praktijkrichtlijn werden per klinische vraag de belangrijkste boodschappen geëxtraheerd (indien beschikbaar) en in de matrix geplaatst. Voor elk van de aanbevelingen of kernboodschappen, gingen we na of:

- de noodzakelijke expertise aanwezig en toegankelijk is om ze in de Belgische situatie toe te passen,
- de voorwaarden op organisatorisch niveau (o.a. de dagelijkse praktijkvoering) zijn ingevuld om ze toe te passen in de huisartspraktijk,
- ze extrapoleerbaar zijn naar de beoogde Belgische patiëntengroep.

Om de kernboodschappen op een zo consequent mogelijke manier te beoordelen op hun waarde, hebben we (zo mogelijk) hun niveau van bewijskracht/graad van aanbeveling, zoals aangegeven voor de oorspronkelijke populatie, 'vertaald' met behulp van het "GRADE"-systeem en door de primaire literatuur onder de loep nemen waarop de aanbeveling is gebaseerd.

We voerden een literatuurstudie uit volgens het watervalprincipe: er werd naar primaire en tertiaire literatuur gezocht vanaf 2008, einddatum van de literatuurstudie van de BTS-richtlijn, tot december 2014. Voor elke klinische vraag werden een PICO en MeSH-termen bepaald. Er werd gezocht in de GIN-databank, Cochrane en PubMed. Ook EMA, BCFI en het FAGG werden geraadpleegd.

Er gebeurde zoektocht via PubMed en Cochrane, met volgende trefwoorden: « chronic cough », « cough » [MeSH] and « children » [MeSH] en naargelang de klinische vraag « moist cough » « wet cough » « productive cough » « cough complication » « cough duration » « cough suppressant ».

Naar aanleiding van de verschillende auteursvergaderingen werd de tekst van de richtlijn vervolgens herwerkt en verfijnd.

Graden van aanbeveling (GRADE)

Deze richtlijn gebruikt GRADE om de kwaliteit van de onderliggende evidentie alsook de sterkte of zwakte van de aanbeveling aan te geven.

Wanneer de voordelen van een kernboodschap ('aanbeveling of '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 onderliggende studies, krijgt de aanbeveling ook nog een letter A, B of C. Bij wijze van voorbeeld:

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

Tabel: Grade naar Van Royen et al, 2008¹

Graden van aanbeveling	Voordelen versus nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1A Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht	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, matig niveau van bewijskracht	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, laag of zeer laag niveau van bewijskracht	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, hoog niveau van bewijskracht	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	Evenwicht tussen	RCT's met	Zwakke aanbeveling,

¹ Van Royen P. Grade – Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. Huisarts Nu 2008;37(9):505-9.

	aanbeveling, matig niveau van bewijskracht	voor- en nadelen of risico's	beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden
2C	Zwakke aanbeveling, laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	Observationele studies of casestudies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn

Wanneer een kernboodschap gebaseerd is op consensus of een expertenopinie, wordt een GPP (good practice point) gegeven.

Geraadpleegde experts

De ontwerprichtlijn werd voorgelegd aan volgende experts:

- prof. Eddy Boddart (kinderpneumoloog),
- dr. Catherine Veys (Farmaka),
- dr. Marieke Lemiengre (huisarts en auteur bij Minerva),
- dr. Bruno Verstraete (huisarts) en
- dr. Michel Vanhalewyn (huisarts en verbonden aan SSMG).

Zij werden gevraagd om goed onderbouwde opmerkingen te formuleren op de ontwerprichtlijn. Bij consensus werd een antwoord opgesteld en bezorgd aan de experts, en werd ook beslist welke aanpassingen aan de tekst nodig waren. Expert zijn van deze richtlijn betekent echter niet dat elke expert elke boodschap in deze richtlijn onderschrijft.

Validatie

De tekst werd redactioneel herwerkt en ter validatie ingediend bij CEBAM. De richtlijn werd in september 2016 gevalideerd.

Herziening en financiering

Het literatuuronderzoek voor deze richtlijn werd uitgevoerd tot december 2014. De wetenschappelijke inhoud van de richtlijn zal jaarlijks worden opgevolgd; de richtlijn wordt volledig herzien uiterlijk na vijf jaar. De opvolging zal bestaan uit het nagaan of de kernboodschappen moeten worden aangepast. Dit zal jaarlijks gebeuren aan de

hand van een systematisch literatuuronderzoek.

De auteurs, experts en leden van de richtlijnencommissie en de werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn melden geen enkele activiteit te hebben ontplooid op uitnodiging van of gesubsidieerd door bedrijven die de resultaten en de gebruikte gegevens van deze richtlijn zouden kunnen beïnvloeden.

De richtlijn is niet beïnvloed door het oordeel of de belangen van de subsidieerde instantie, Riziv.

ICPC-codes

R05

Referentielijst

- (1) Austin JB, Russell G. Wheeze, cough, atopy, and indoor environment in the Scottish Highlands. *Arch Dis Child* 1997; 76(1):22-26.
- (2) Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Persistent cough: is it asthma? *Arch Dis Child* 1998; 79(5):411-414.
- (3) Kelly YJ, Brabin BJ, Milligan PJ, Reid JA, Heaf D, Pearson MG. Clinical significance of cough and wheeze in the diagnosis of asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75(6):489-493.
- (4) Ninan TK, Macdonald L, Russell G. Persistent nocturnal cough in childhood: a population based study. *Arch Dis Child* 1995; 73(5):403-407.
- (5) White KL, Williams TF, Greenberg BG. The ecology of medical care. 1961. *Bull N Y Acad Med* 1996; 73(1):187-205.
- (6) Leconte S, Degryse J. [Prolonged cough in children in the primary care office]. *Rev Med Brux* 2011; 32(1):5-9.
- (7) Munyard P, Bush A. How much coughing is normal? *Arch Dis Child* 1996; 74(6):531-534.
- (8) Uijen JH, van Duijn HJ, Kuyvenhoven MM, Schellevis FG, van der Wouden JC. Characteristics of children consulting for cough, sore throat, or earache. *Br J Gen Pract* 2008; 58(549):248-254.
- (9) Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, Sheffield JK, Stathis SL, Chang AB. What is the burden of chronic cough for families? *Chest* 2008; 134(2):303-309.
- (10) Cornford CS. Why patients consult when they cough: a comparison of consulting and non-consulting patients. *Br J Gen Pract* 1998; 48(436):1751-1754.
- (11) Kai J. What worries parents when their preschool children are acutely ill, and why: a qualitative study. *BMJ* 1996; 313(7063):983-986.
- (12) Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, Buckley DI, Heneghan C, Hay AD. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ* 2013; 347:f7027.
- (13) Verheij Th, Hopstaken RM, Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP et al. NHG Guideline Acute cough. *Huisarts Wet* 2011; 54 (2):68-92.
- (14) Chang AB, van Asperen PP, Glasgow N, Robertson CF, Mellis CM, Masters IB et al. Children with chronic cough: when is watchful waiting appropriate? Development of likelihood ratios for assessing children with chronic cough. *Chest* 2014.
- (15) Versteegh FG, Weverling GJ, Peeters MF, Wilbrink B, Veenstra-van Schie MT, van Leeuwen-Gerritsen JM et al. Community-acquired pathogens associated with prolonged coughing in children: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(10):801-807.
- (16) Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008; 63 Suppl 3:iii1-iii15.

- (17) Wang K, Chalker V, Bermingham A, Harrison T, Mant D, Harnden A. Mycoplasma pneumoniae and respiratory virus infections in children with persistent cough in England: a retrospective analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(12):1047-1051.
- (18) Philipson K, Goodyear-Smith F, Grant CC, Chong A, Turner N, Stewart J. When is acute persistent cough in school-age children and adults whooping cough? A prospective case series study. *Br J Gen Pract* 2013; 63(613):e573-e579.
- (19) Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006; 129(5):1132-1141.
- (20) Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Chang AB. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. *Thorax* 2006; 61(8):694-698.
- (21) Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, Holmes PW, Katelaris P, Kemp AS et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Aust* 2010; 192(5):265-271.
- (22) Leconte S, Paulus D, Degryse J. Prolonged cough in children: a summary of the Belgian primary care clinical guideline. *Prim Care Respir J* 2008; 17(4):206-211.
- (23) Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney JT, Connor FI, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 1.
- (24) Kajosaari Merja. Chronic cough in a child. duodecim Medical publication . 2014.
- (25) Chang AB, Robertson CF, van Asperen PP, Glasgow NJ, Masters IB, Teoh L et al. A cough algorithm for chronic cough in children: a multicenter, randomized controlled study. *Pediatrics* 2013; 131(5):e1576-e1583.
- (26) Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004404.
- (27) Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1:CD004875.
- (28) E.Boddart KDBMR. 101 questions et réponses: l'asthme chez l'enfant. Acco Leuven ed. 2013.
- (29) Chang AB, Gaffney JT, Eastburn MM, Faoagali J, Cox NC, Masters IB. Cough quality in children: a comparison of subjective vs. bronchoscopic findings. *Respir Res* 2005; 6:3.
- (30) Marchant JM, Morris P, Gaffney JT, Chang AB. Antibiotics for prolonged moist cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004822.
- (31) Douros K, Alexopoulou E, Nicopoulou A, Anthracopoulos MB, Fretzayas A, Yiallourous P et al. Bronchoscopic and high-resolution CT scan findings in children with chronic wet cough. *Chest* 2011; 140(2):317-323.
- (32) Wurzel DF, Marchant JM, Clark JE, Masters IB, Yerkovich ST, Upham JW et al. Wet cough in children: infective and inflammatory characteristics in broncho-alveolar lavage fluid. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49(6):561-568.
- (33) Marchant J, Masters IB, Champion A, Petsky H, Chang AB. Randomised controlled

- trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax* 2012; 67(8):689-693.
- (34) McCallum GB, Bailey EJ, Morris PS, Chang AB. Clinical pathways for chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9:CD006595.
- (35) Andrews T, Thompson M, Buckley DI, Heneghan C, Deyo R, Redmond N et al. Interventions to influence consulting and antibiotic use for acute respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(1):e30334.
- (36) Kai J. Parents' difficulties and information needs in coping with acute illness in preschool children: a qualitative study. *BMJ* 1996; 313(7063):987-990.
- (37) Eccles R. Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 152(3):340-348.
- (38) Eccles R. Central mechanisms IV: conscious control of cough and the placebo effect. *Handb Exp Pharmacol* 2009;(187):241-262.
- (39) Eccles R. Importance of placebo effect in cough clinical trials. *Lung* 2010; 188 Suppl 1:S53-S61.
- (40) Oduwole O, Meremikwu, Oyo-ita A, Udoh EE. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(12).
- (41) Mulholland S, Chang AB. Honey and lozenges for children with non-specific cough. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 2.
- (42) Paul IM, Beiler JS, Vallati JR, Duda LM, King TS. Placebo effect in the treatment of acute cough in infants and toddlers: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168(12):1107-1113.
- (43) Shadkam MN, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR. A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. *J Altern Complement Med* 2010; 16(7):787-793.
- (44) Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(10.1002/14651858.CD001831.pub5).
- (45) Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CM, Jr. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(12):1140-1146.
- (46) Chang AB, Peake J, McElerea MS. Anti-histamines for prolonged non-specific cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 2.
- (47) tomerark AAt, Vyas HHV, Lakhnpaul M, MCGashan J, MKean MC. . Inhaled beta2-agonists for non-specific chronic cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; 3.
- (48) tomerark AAt, MCGlashan J, Lapkhanpaul M, Vyas HHV MM. Inhaled corticosteroids for non-specific chronic cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; 4.

- (49) Chalumeau M, Duijvestijn YCM. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic bronchopulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(5).
- (50) Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic bronchopulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(11).
- (51) Chang AB, McKean M, Morris P. Inhaled anti-cholinergics for prolonged non-specific cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD004358.
- (52) Chang AB, Winter D, Acworth JP. Leukotriene receptor antagonist for prolonged non-specific cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(2).
- (53) mac callum G, Morris P, Chang AB. Antibiotics for persistent cough or wheeze following acute bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
- (54) rédaction prescrire. Adrénaline: en traitement ORL local chez les enfants? *Rev Prescrire* 2006; 26(270):236.