

Evidence-based richtlijn diagnostiek naar onderliggende aandoeningen bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties

INITIATIEF

- Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, subafdeling kinderinfectieziekten-immunologie

IN SAMENWERKING MET

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde – secties kinderlongziekten en pediatrische infectieziekten en immunologie
- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Stichting Kind en Ziekenhuis

MET ONDERSTEUNING VAN

- PROVA

FINANCIERING

- Baxalta Nederland (unrestricted grant)
- Stichting Coolsingel (unrestricted grant)

STICHTING  COOLSINGEL

COLOFON

Evidence-based richtlijn diagnostiek naar onderliggende aandoeningen bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties © [2016]

Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, subafdeling kinderinfectieziekten-immunologie
Wyttemaweg 80
3015CN Rotterdam

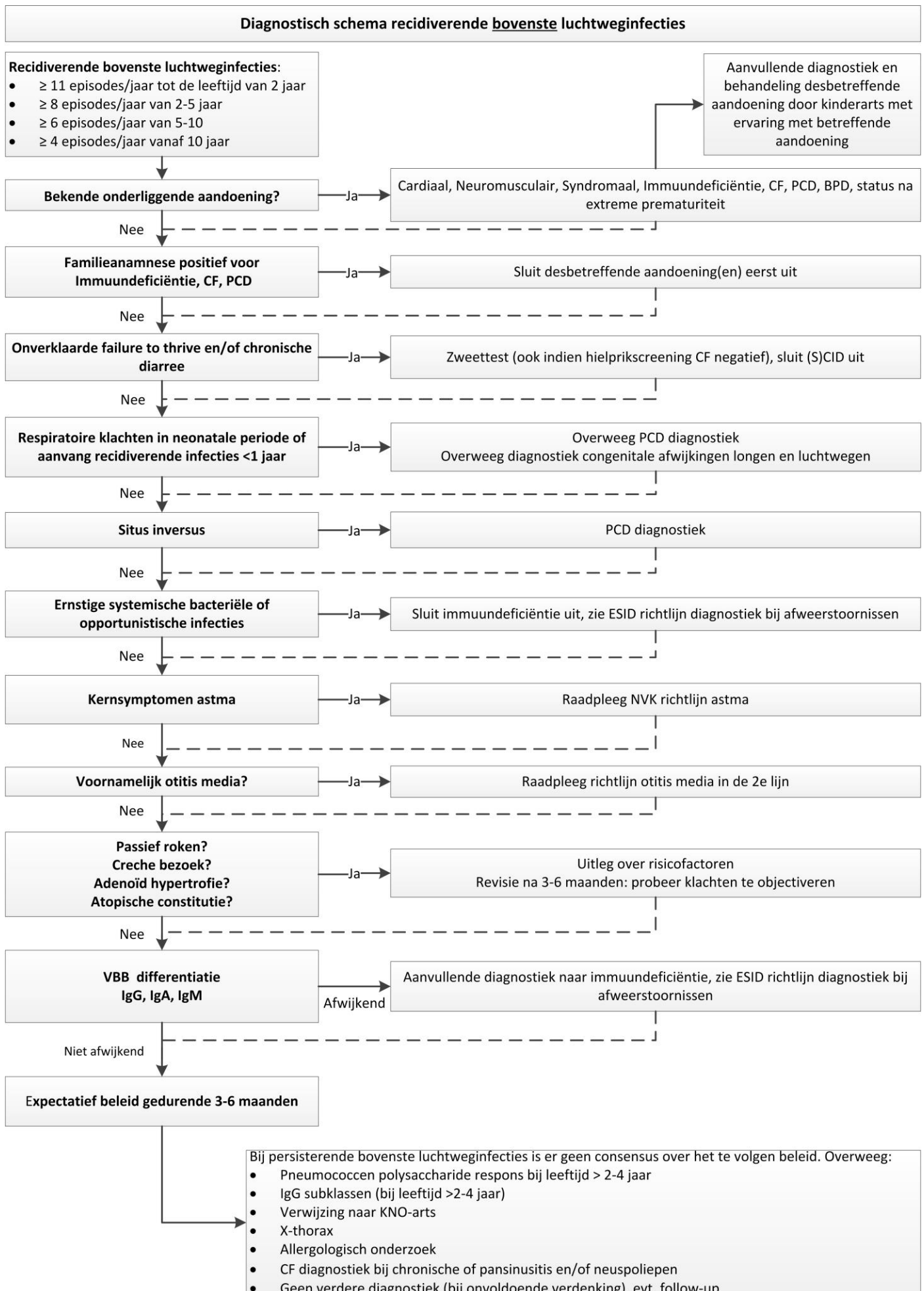
Alle rechten voorbehouden.

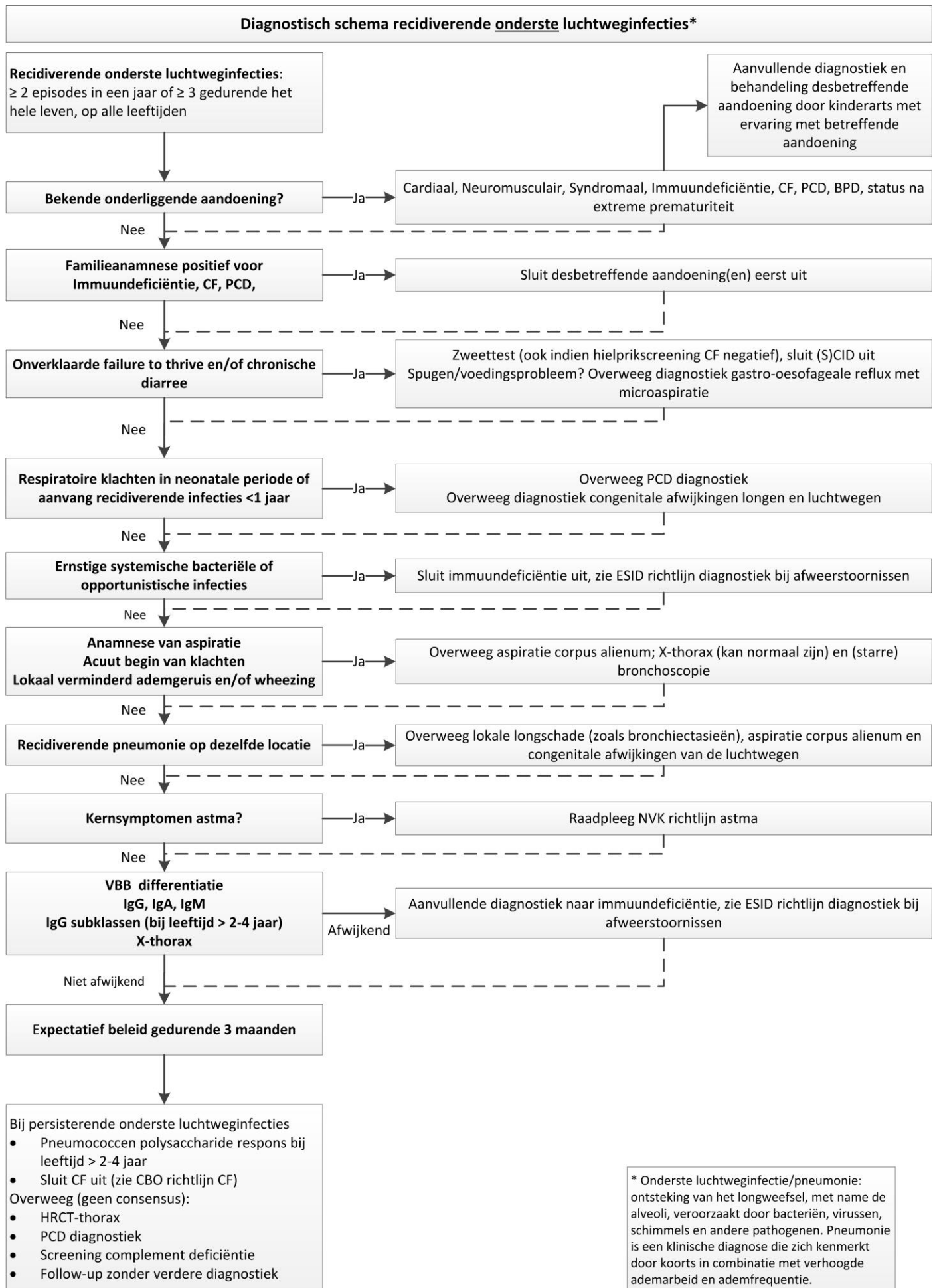
De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier indien het ten goede is van de patiëntenzorg en onderwijs op het gebied van de kindergeneeskunde. Voor het gebruik in overige gevallen dient voorafgaande toestemming gevraagd te worden aan de eerstverantwoordelijke. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de eerstverantwoordelijke aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenstelling werkgroep

- Dhr. dr. G.J. Driessen, kinderarts-infectioloog/immunoloog, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam, voorzitter
- Mw. dr. D. Bogaert, kinderarts-infectioloog/immunoloog, UMC Utrecht, Wilhelmina kinderziekenhuis
- Mw. dr. L. Duijts, kinderarts-pulmonoloog/epidemioloog, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam
- Dhr. dr. B. van Ewijk, kinderlongarts, Tergooi Ziekenhuizen, Hilversum
- Dhr. G. Kleinnibbelink, BSc, student master geneeskunde, Radboud UMC, Nijmegen
- Mw. F. Mathot, BSc, student master geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam
- Dhr. dr. J. Noordzij, kinderarts-infectioloog/immunoloog, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft
- Mw. dr. R. Oostenbrink, kinderarts, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam
- Mw. H. Rippen, Stichting Kind en Ziekenhuis
- Dhr. dr. M.P. van der Schroeff, KNO-arts, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam
- Mw. drs. M.K. Tuut, epidemioloog, PROVA, Varsseveld, methodologisch adviseur
- Mw. dr. A. Vaessen-Verberne, kinderlongarts, Amphia Ziekenhuis, Breda
- Dhr. dr. R.P. Venekamp, huisarts, Julius Centrum, UMC Utrecht
- Dhr. dr. F.G.A. Versteegh, kinderarts, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda
- Mw. prof. dr. E. de Vries, kinderarts-infectioloog/immunoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- Dhr. dr. G. van Well, kinderarts-infectioloog/immunoloog, Maastricht UMC+
- Mw. drs. A. van Wermeskerken, kinderarts, Flevo Ziekenhuis, Almere

Samenvatting voor de praktijk





Tabel 1. Diagnostische overwegingen voor het aantonen van primaire immuundeficiënties

| Immuundeficiëntie | Diagnostische overwegingen |
|--|--|
| (X-linked) agammaglobulinemie | <ul style="list-style-type: none"> • Start klachten leeftijd <5 jaar (soms later); • Serum IgG, IgA, IgM <-2 SD van normaal; • Immunofenotypering van B, T en NK cellen: B-cellen <2% van lymfocyten of absolute aantallen <-2 SD van leeftijdsgerelateerde normaalwaarde; • Genetische diagnostiek: mutatie in BTK gen bij jongens (of afwezig mRNA of afwezig BTK eiwit), mutatie in AR agammaglobulinemie genen bij jongens of meisjes; • Response op eiwit en/of polysaccharide vaccinatie antigenen verlaagd of afwezig (eventueel verlaagde isohemagglutinine); • Bij afwezigheid genetische diagnose: uitsluiten andere oorzaken van agammaglobulinemie: onder andere verlies via darm/nieren, medicatiegebruik (bijvoorbeeld immuunsuppressiva), hematologische maligniteiten; |
| (X-linked) Klasse switch recombinitie deficiëntie (Voorheen; hyper IgM syndroom) | <ul style="list-style-type: none"> • Serum IgG en IgA <-2 SD van normaal, IgM normaal of verhoogd; • Bij jongens: CD40L expressie op T-cellen na stimulatie: verlaagd; • Respons op zowel eiwit als polysaccharide vaccinatie antigenen: verlaagd (eventueel verlaagde isohemagglutinine); • Genetische diagnostiek: mutatie in CD40L gen bij jongens, mutatie in AR genen die klasse switch recombinitie deficiëntie geven bij jongens en meisjes (waaronder AID, UNG); |
| Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID) | <ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd bij diagnose ouder dan 4 jaar; • Serum IgG, IgA en IgM; IgG en IgA verlaagd, IgM normaal of verlaagd; • B, T en NK cel analyse: B-cellen meestal normaal, soms verlaagd; • Vaccinatierespons verlaagd, echter geen consensus over welke vaccinatie antigenen gebruikt moeten worden. Memory B-cellen verlaagd; • Uitsluiten andere oorzaken van hypogammaglobulinemie: onder andere verlies via darm/nieren, medicatiegebruik (bijvoorbeeld immuunsuppressiva), hematologische maligniteiten, agammaglobulinemie, klasse switch recombinitie deficiëntie; |
| IgA deficiëntie | <ul style="list-style-type: none"> • IgA verlaagd, IgG en IgM normaal; |
| IgG subklasse deficiëntie | <ul style="list-style-type: none"> • Onderzoek bij kinderen >2-4 jaar; • Serum IgG, IgA en IgM normaal; • IgG subklasse verlaagd (IgG1, IgG2, IgG3) (IgG4 klinisch niet relevant); |

| | |
|---|--|
| Specifieke polysaccharide antistofdeficiëntie | <ul style="list-style-type: none"> • Respons op pneumococce polysaccharide vaccinatie vermindert; geen consensus criteria. Serotypes meten voor en 3-6 weken na vaccinatie. |
| Transiënte hypogammaglobulinemie van de kinderleeftijd | <ul style="list-style-type: none"> • IgG en IgA verlaagd, IgM meestal normaal; • Lymfocyten subsets; normale B-cellen en T-cellen; • Meestal; normale respons op vaccinatie; • Herstel binnen 4-7 jaar; |
| Benigne neutropenie van de kinderleeftijd | <ul style="list-style-type: none"> • Volledig bloedbeeld met differentiatie: bij herhaling absoluut aantal neutrofielen < -2 SD van normaal; • Geen ernstige infecties; • Geen congenitale neutropenie; • Antistoffen tegen granulocyten: vaak aanwezig; • Overweeg genetische diagnostiek bij persistent zeer lage neutrofielen: geen afwijkingen in <i>ELANE2</i> en <i>HAX1</i>; |
| Congenitale neutropenie | <ul style="list-style-type: none"> • Volledig bloedbeeld met differentiatie: bij herhaling verlaagde neutrofiële granulocyten, vaak $< 0,5 \times 10^9/L$, normale trombocyten en Hb; • Beenmerg onderzoek: rijpingsstop myeloïde celreeks; • Genetische diagnostiek: <i>ELANE2</i>, <i>HAX1</i>; |
| Granulocyten functiestoornissen; Chronische granulomateuze ziekte (CGD), Leukocyten adhesie deficiëntie (LAD), lazy leukocyte syndroom) | <ul style="list-style-type: none"> • Granulocyten functie onderzoek: respiratory burst (killing), fagocytose en chemotaxie; • CGD; gestoorde respiratory burst; • Lazy leukocyte syndroom: gestoorde chemotaxie; • Fenotypering neutrofiële granulocyten: lage expressie van CD18 in LAD type 1; • Genetische diagnostiek; |
| Gecombineerde immunodeficiëntie (CID, (S)CID) | <ul style="list-style-type: none"> • IgG, IgA en IgM; allen verlaagd; • Volledig bloedbeeld met differentiatie: meestal lymfopenie (let op: gebruik leeftijdsgerelateerde normaalwaarden!); • Immunofenotypering lymfocyten: verlaagde T-cellen, soms ook verlaagde B-cellen en/of NK-cellen; • Genetische diagnostiek; |
| Complement deficiëntie | <ul style="list-style-type: none"> • Screening complement deficiëntie (CH50, AP50 of vergelijkbare assay); • Bepaling individuele complement factoren; • Genetische diagnostiek; • MBL deficiëntie niet klinisch relevant; |
| Overige immunodeficiënties inclusief syndromale immunodeficiënties | <ul style="list-style-type: none"> • Zie ESID diagnostisch protocol, werkboek kinderimmunologie van de NVK en IUIS criteria; |

Tabel 2. Diagnostische overwegingen voor het aantonen van pulmonale aandoeningen

| Onderliggende aandoening | Diagnostische overwegingen |
|--|---|
| Cystische fibrose | Zie CF richtlijn: <ul style="list-style-type: none"> • Zweettest; • DNA onderzoek; • Functionele CF diagnostiek; |
| Congenitale afwijkingen van de luchtwegen, inclusief luchtwegmalacie | <ul style="list-style-type: none"> • X-thorax; • HRCT-thorax; • Bronchoscopie; • Longfunctieonderzoek; Zonodig bij verdenking (vaat)compressie luchtwegen: <ul style="list-style-type: none"> • Slikfoto; • CT-thorax met contrast (vaat beoordeling)* • MRI thorax (in overleg met expert); |
| Primaire ciliaire dyskinesie | <ul style="list-style-type: none"> • Nasale NO screening; • Neusslijmvliesbiopsie voor functioneel en structureel cilium onderzoek; • X-thorax, Echo abdomen (situs inversus); • DNA diagnostiek heeft beperkte waarde; |
| Aspiratie corpus alienum | <ul style="list-style-type: none"> • X-thorax (kan normaal zijn); • (Starre) bronchoscopie; |
| Chronische recidiverende (micro)-aspiratie | Geen consensus over waarde van aanvullende diagnostiek; mogelijkheden: <ul style="list-style-type: none"> • X-thorax; • Bronchoscopie met BAL en LLM index; • 24 uren pH metrie; • Slikfoto; |
| (non-CF) bronchiëctasieën | <ul style="list-style-type: none"> • X-thorax (kan normaal zijn) • HRCT thorax; • Voor verdere work-up zie BTS guideline |
| Diffuse interstitiële longziekten | <ul style="list-style-type: none"> • X-thorax; • HRCT thorax; • Longbiopsie; |

*Overweeg sterk in tertiair centrum met expertise kinderradiologie (HRCT, volume gecontroleerd, inachtneming stralingsbelasting en sedatie kind)

Inhoudsopgave

| | |
|---|----|
| Samenstelling werkgroep | 3 |
| Inhoudsopgave | 9 |
| Hoofdstuk 1. Inleiding..... | 11 |
| Aanleiding voor het ontwikkelen van deze richtlijn..... | 11 |
| Doelstelling | 11 |
| Doelgroep | 11 |
| Definities | 11 |
| Afbakening en uitgangsvragen..... | 11 |
| Werkwijze van de werkgroep | 12 |
| Patiëntenperspectief | 13 |
| Procedure voor commentaar en autorisatie | 13 |
| Implementatie | 13 |
| Financiering en onafhankelijkheid | 13 |
| Juridische betekenis van richtlijnen | 13 |
| Herziening | 13 |
| Literatuur..... | 13 |
| Hoofdstuk 2. Epidemiologie: normale frequentie luchtweginfecties..... | 14 |
| Uitgangsvraag | 14 |
| Wetenschappelijke onderbouwing | 14 |
| Conclusie..... | 16 |
| Overige overwegingen..... | 16 |
| Aanbevelingen | 17 |
| Literatuur | 17 |
| Hoofdstuk 3. Definities..... | 18 |
| Uitgangsvraag | 18 |
| Wetenschappelijke onderbouwing | 18 |
| Conclusies | 21 |
| Overige overwegingen..... | 22 |
| Aanbevelingen..... | 22 |
| Literatuur | 23 |
| Hoofdstuk 4. Symptomen die wijzen op een specifieke onderliggende aandoening bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties..... | 24 |
| Uitgangsvraag | 24 |
| Wetenschappelijke onderbouwing | 24 |
| Conclusies | 27 |
| Overige overwegingen..... | 30 |
| Aanbevelingen..... | 31 |
| Literatuur | 31 |
| Hoofdstuk 5. Diagnostiek onderliggende aandoeningen..... | 33 |
| 5.1. Aanvullende diagnostiek voor het aantonen van specifieke onderliggende aandoeningen bij recidiverende luchtweginfecties | 33 |
| Uitgangsvraag | 33 |

| | |
|---|----|
| Werkwijze..... | 33 |
| Diagnostiek van primaire immuundeficiënties..... | 33 |
| Diagnostiek van pulmonale aandoeningen..... | 34 |
| Aanbevelingen..... | 36 |
| 5.2. Indicaties en volgorde aanvullende diagnostiek..... | 39 |
| Uitgangsvragen..... | 39 |
| Wetenschappelijke onderbouwing..... | 39 |
| Aanvullende diagnostiek naar onderliggende aandoeningen bij recidiverende luchtweginfecties: indicaties en volgorde van het diagnostisch onderzoek..... | 39 |
| Aanbevelingen..... | 43 |
| Literatuur..... | 45 |
| Bijlage 1. Literatuursearches..... | 46 |
| Zoekactie ‘incidentie en definitie recidiverende luchtweginfecties bij kinderen’..... | 46 |
| Zoekactie ‘diagnostiek bij recidiverende luchtweginfecties bij kinderen’..... | 48 |
| Bijlage 2. Literatuurselectie..... | 50 |
| Selectiecriteria..... | 50 |
| Exclusiecriteria..... | 50 |
| Resultaten per hoofdstuk..... | 51 |
| Bijlage 3. Evidence tabellen..... | 52 |
| Bijlage 4. Delphi..... | 63 |
| Verantwoording Delphi methodiek..... | 63 |
| Delphi methode..... | 63 |
| Samenstelling expert-commissie..... | 63 |
| Consensus..... | 63 |
| Bijlage 5. Handvesten Stichting Kind & Ziekenhuis..... | 64 |
| Bijlage 6. Generation R studie..... | 65 |
| Studie opzet..... | 65 |
| Methode..... | 65 |
| Referenties..... | 65 |
| Bijlage 7. Kennislacunes..... | 67 |
| Bijlage 8. Implementatieplan..... | 68 |
| Bijlage 9. Belangenverklaringen..... | 69 |

Hoofdstuk 1. Inleiding

Aanleiding voor het ontwikkelen van deze richtlijn

Recidiverende luchtweginfecties bij kinderen komen veel voor en zijn aanleiding voor frequent artsbezoek. Veelal zijn deze infecties relatief onschuldig van aard. Echter, bij een deel van de kinderen met frequente luchtweginfecties is sprake van onderliggend lijden met mogelijk ernstige gevolgen. Derhalve is het belangrijk om enerzijds ernstige aandoeningen tijdig te diagnosticeren teneinde complicaties en een ernstig beloop te voorkómen en anderzijds overdiagnostiek zoveel mogelijk te beperken. Op dit moment zijn er geen duidelijke richtlijnen die aangeven bij welke kinderen welke aanvullende diagnostiek zinvol en doelmatig is. Er lijkt bovendien sprake van praktijkvariatie, deels afhankelijk van specialisatie en ervaring van de zorgverlener bij wie het kind zich meldt. Een werkgroep van experts op het gebied van (recidiverende) luchtweginfecties en immunologische aandoeningen heeft daarom het initiatief genomen om een richtlijn te ontwikkelen die hiervoor handvatten kan geven.

Doelstelling

Het doel van deze multidisciplinaire richtlijn is het ontwikkelen van een uniform en evidence-based beleid omtrent de diagnostiek bij recidiverende luchtweginfecties bij kinderen, teneinde onderliggende aandoeningen vroegtijdig te diagnosticeren en overdiagnostiek zoveel mogelijk te beperken. Voor de implementatie van deze multidisciplinaire richtlijn is het van groot belang dat deze nauw aansluit bij reeds bestaande richtlijnen voor zowel de eerste, de tweede als de derde lijn. Deze multidisciplinaire richtlijn heeft als doel om te adviseren over de indicaties en de timing van aanvullende diagnostiek naar onderliggende aandoeningen bij kinderen met recidiverende bovenste en/of onderste luchtweginfecties. Hierbij is het belangrijk om te beseffen dat de interindividuele variatie in de frequentie van luchtweginfecties groot is, zoals beschreven in hoofdstuk 3.

Doelgroep

De richtlijn is bedoeld voor kinderartsen (inclusief subspecialisten) in de tweede en derde lijn. Ook voor huisartsen, jeugdartsen en KNO-artsen kan deze richtlijn van waarde zijn gezien de informatie rondom het moment van en de reden tot doorverwijzen. Deze multidisciplinaire richtlijn heeft betrekking op kinderen die zich bij één van bovenstaande specialisten presenteren met recidiverende luchtweginfecties, waar tot op het moment van presentatie nog geen bekende oorzaak voor gevonden is. Deze richtlijn is niet bedoeld voor kinderen met een aandoening waarvan bekend is dat deze een verhoogd risico geeft op recidiverende luchtweginfecties en voor kinderen waarbij reeds een oorzaak is gevonden voor het optreden van recidiverende luchtweginfecties. Het gaat hierbij bijvoorbeeld om status na extreme prematuriteit en bekende pulmonale, cardiovasculaire of neuromusculaire aandoeningen. Deze richtlijn is ook niet van toepassing op kinderen die zich presenteren met chronisch hoesten als belangrijkste klacht.

Definities

In wetenschappelijke studies worden verschillende definities voor recidiverende luchtweginfecties gehanteerd. Deze definities variëren voor zowel de term recidiverend als voor de term luchtweginfecties en de onderverdeling hiervan. Hoofdstuk 3 van deze richtlijn gaat nader in op de bestaande definities en de keuzes van de werkgroep hieromtrent. In deze richtlijn wordt onderscheid gemaakt in bovenste en onderste luchtweginfecties. Onderste luchtweginfecties worden ook aangeduid met de term pneumonie. Voor de definitie van pneumonie wordt verwezen naar de NVK-richtlijn ongecompliceerde pneumonie.

Afbakening en uitgangsvragen

Om systematisch tot een uniforme en evidence-based richtlijn te komen zijn de volgende uitgangsvragen opgesteld:

- 1. Wat is de leeftijdsgerelateerde normale frequentie van bovenste en onderste luchtweginfecties?**
De normale frequentie van luchtweginfecties vormt de basis voor de bepaling van wat afwijkend is, en daarmee bij welke kinderen er een verhoogd risico bestaat op een onderliggende aandoening. Hierbij is de werkgroep met name geïnteresseerd in gemiddelde aantallen per jaar of per levensfase.
- 2. Wat is de definitie van recidiverende luchtweginfecties?**
Deze vraag heeft als doel te voorkómen dat de richtlijn wordt toegepast bij kinderen voor wie deze richtlijn niet bedoeld is.
- 3. Wat zijn (leeftijdgerelateerde) symptomen voor de aanwezigheid van een bepaalde onderliggende aandoening bij recidiverende luchtweginfecties?**
De werkgroep is hierbij met name geïnteresseerd in symptomen die specifiek zijn voor een bepaalde onderliggende aandoening en die invloed hebben op het diagnostische beleid.

4. Welke diagnostiek is nodig om een specifieke onderliggende aandoening te diagnosticeren bij kinderen die zich presenteren met recidiverende luchtweginfecties?

Van belang hierbij is niet alleen het type diagnostiek maar ook de volgorde hiervan.

5. Bij welk (complex van) symptomen is er een indicatie om aanvullende diagnostiek in te zetten naar een onderliggende aandoening bij recidiverende luchtweginfecties?**6. Welke diagnostiek is geïndiceerd bij welk (complex van) symptomen?****7. In welke volgorde moet de aanvullende diagnostiek verricht worden?**

De laatste drie vragen hebben als doel om de voorgaande vragen samen te laten komen tot een evidence-based multidisciplinaire richtlijn die in de praktijk te implementeren is.

Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep 'Recidiverende luchtweginfecties' is samengesteld uit gemandateerde vertegenwoordigers van beroepsverenigingen en de Stichting Kind en Ziekenhuis. In de eerste vergadering van de werkgroep zijn knelpunten en uitgangsvragen vastgesteld. De uitgangsvragen zijn evidence-based uitgewerkt. Dit is gedaan door twee masterstudenten geneeskunde, die onder supervisie van de voorzitter hebben gewerkt. Bij de uitgangsvragen is systematisch gezocht naar literatuur. De literatuursearches zijn opgenomen in [bijlage 1](#). De gevonden literatuur is daarna geselecteerd op basis van vooraf vastgestelde selectiecriteria. Dit proces is opgenomen in [bijlage 2](#). De geselecteerde literatuur is full-text beoordeeld en samengevat in evidence tabellen en in de navolgende hoofdstukken. De evidence tabellen zijn opgenomen in [bijlage 3](#). De gebruikte literatuur is geclassificeerd volgens tabel 1.

Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

| Interventie | Diagnostisch accuratesse onderzoek | Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose* |
|-------------|---|--|
| A1 | Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau | |
| A2 | Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang | Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad |
| B | Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontrole onderzoek, cohortonderzoek) | Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiëntcontrole onderzoek |
| C | Niet-vergelijkend onderzoek | |
| D | Mening van deskundigen | |

*Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Per uitgangsvraag is de literatuur vervolgens samengevat als wetenschappelijke onderbouwing, die wordt afgesloten met één of meerdere conclusies. Deze conclusies zijn gegradeerd volgens de indeling in tabel 2.

Tabel 2. Niveau van conclusies

| Conclusie gebaseerd op | |
|------------------------|--|
| 1 | Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 |
| 2 | 1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B |
| 3 | 1 onderzoek van niveau B of C |
| 4 | Mening van deskundigen |

Niet alleen wetenschappelijke argumenten zijn van belang voor het formuleren van aanbevelingen voor de praktijk. Ook andere overwegingen zijn van belang, zoals professioneel en patiëntenperspectief en bijvoorbeeld argumenten

met betrekking tot kosten, haalbaarheid en ethische en juridische aspecten. Om deze overige argumenten goed in kaart te brengen, is een Delphi onderzoek uitgevoerd. De procedure en samenvatting hiervan is vermeld [bijlage 4 \(Delphi\)](#). De aanbevelingen zijn tenslotte gebaseerd op de evidence, de overige overwegingen en discussie in de werkgroep. Tot slot is aan elk hoofdstuk een lijst met gebruikte literatuur toegevoegd. De werkgroep heeft de conclusies besproken en de conceptaanbevelingen vastgesteld. Bij het literatuuronderzoek kwamen een aantal kennislacunes naar voren. Deze zijn opgesomd in [bijlage 7](#) en kunnen dienen als onderzoeksagenda.

Patiëntenperspectief

Het perspectief van de (ouders van) patiënten is gewaarborgd doordat een afgevaardigde van Stichting Kind en Ziekenhuis participeerde in de werkgroep. Behalve deze diagnostische richtlijn is er behoefte aan een richtlijn die meer therapeutische adviezen geeft bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties, maar dat valt buiten het kader van deze richtlijn. Stichting Kind en Ziekenhuis stelde reeds een handvest op om de medische zorg vanuit het perspectief van kind of ouders te bevorderen (1). Deze handvesten zijn opgenomen in [bijlage 5](#).

Procedure voor commentaar en autorisatie

Na het vaststellen van de conceptrichtlijn door de werkgroep is deze ter commentaar rondgestuurd naar de verenigingen die in de werkgroep zijn vertegenwoordigd. De commentaren hiervan zijn verwerkt in de definitieve versie van de richtlijn. Na autorisatie is de richtlijn de professionele standaard voor de leden van die verenigingen. De richtlijn is ter autorisatie voorgelegd aan de NVK.

Implementatie

Gedurende het hele proces van richtlijnontwikkeling wordt rekening gehouden met implementatie van de richtlijn in de werkgroep, bijvoorbeeld bij de samenstelling van de werkgroep, de brede knelpunteninventarisatie en de uitgebreide commentaarronde.

Na autorisatie van de richtlijn wordt deze tenminste op de website van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde gepubliceerd. Alle deelnemende partijen zijn vrij de richtlijn op hun website te publiceren. De richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan www.richtlijndatabase.nl. Daarnaast wordt getracht samenvattingen van de richtlijn in Nederlandse en/of internationale tijdschriften te publiceren, om zo de implementatie van de richtlijn te bevorderen. Bij de richtlijn hoort een samenvattingskaart.

Bij deze richtlijn hoort een implementatieplan. Hierin is per aanbeveling onderzocht welke factoren de invoering van de richtlijn kunnen bevorderen of belemmeren en welke oplossingsrichtingen hierbij mogelijk zijn. Het implementatieplan is opgenomen in [bijlage 8](#).

Financiering en onafhankelijkheid

De ontwikkeling van deze richtlijn is gefinancierd door een unrestricted grant (een kopie van de verklaring is opvraagbaar bij G.J. Driessen) van Baxalta Nederland en van de Stichting Coolsingel. De financiers hebben nadrukkelijk geen invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Alle werkgroepleden hebben een belangenverklaring ingevuld, waarin zij hebben verklaard of er sprake is van eventuele belangen. Er zijn geen werkgroepleden met dusdanige belangen dat dit participatie in de werkgroep in de weg staat. Een overzicht van de belangenverklaringen is opgenomen in [bijlage 9](#) van deze richtlijn.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Na autorisatie van de richtlijn door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de 'professionele standaard'. Aangezien de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie waar nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Herziening

De sectie infectieziekten-immunologie en de sectie kinderlongziekten van de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde zijn verantwoordelijk voor het toetsen van de actualiteit van de richtlijn en bezien uiterlijk drie jaar na publicatie of deze richtlijn nog actueel is. Indien bijstelling of herziening van de richtlijn wenselijk of noodzakelijk wordt geacht, dan spannen zij zich in om dit te realiseren en middelen te vergaderen om een herziening te faciliteren.

Literatuur

1. Ziekenhuis SK. Handvest Kind & Ziekenhuis en Kind & Zorg. 2014.

Hoofdstuk 2. Epidemiologie: normale frequentie luchtweginfecties

Uitgangsvraag

Wat is de leeftijdsgerelateerde normale frequentie van bovenste en onderste luchtweginfecties?

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor deze uitgangsvraag werd een systematische literatuursearch uitgevoerd ([Bijlage 1. Literatuursearch](#)). Hierbij werden 4444 studies gevonden. Na selectie op basis van 'title and abstract' en vervolgens op kwaliteit en inhoud bleken 4 studies relevant. Bij een werkgroepvergadering werden nog 3 andere relevante artikelen, omtrent otitis media, ingebracht. De sneeuwbalsearch leverde geen extra artikelen op. Voor de volledige literatuurselectie wordt verwezen naar ([Bijlage 2. Literatuurselectie](#)). De relevante epidemiologische gegevens uit deze 7 artikelen worden hieronder beschreven en zijn samengevat in de evidence tabellen ([Bijlage 3. Evidence tabellen](#)).

Daly et al. onderzochten prospectief epidemiologische en risicofactoren van otitis media bij een geboortecohort van 596 zuigelingen met een follow-up duur van 6 maanden. 39% van de zuigelingen maakten gedurende de follow-up periode een otitis media acuta door (1). 48% had een otitis media acuta of een otitis media met effusie, waarvan bij 10% gedurende de eerste 2 maanden, bij 20% tussen de 2 en 4 maanden en bij 18% tussen de 4 en 6 maanden. 25% van de zuigelingen heeft 1 episode, 12,5% 2 episodes, 5% 3 episodes, 1% 4 episodes, 1% 5 episodes en 1% 6 episodes van otitis media acuta of otitis media met effusie doorgemaakt.

Gruber et al. onderzochten prospectief de frequentie van luchtweginfecties bij een geboortecohort van 1314 Duitse zuigelingen geboren in 1990 met een follow-up duur van 12 jaar (2). De studiepopulatie werd gerekruteerd in 5 steden (Berlijn, Dusseldorf, Freiburg, Mainz en Munchen). De follow-up controlebezoeken vonden plaats bij 3, 6, 12, 18 en 24 maanden, daarna jaarlijks tot 8-jarige leeftijd en nog een keer op 10-jarige leeftijd. Tijdens elk bezoek werd door de ouders een vragenlijst ingevuld en vond er een vraagesprek plaats over ziektes en atopie van het kind in de achterliggende periode. Ook werd er een lichamelijk onderzoek verricht. Op de leeftijd van 9, 11 en 12 jaar werden alleen vragenlijsten ingevuld. Tijdens de eerste 7 jaar werd door de ouders een dagboek bijgehouden met details over wanneer het kind ziek werd. De leeftijden werden gecategoriseerd in 0-2 jaar, 3-5 jaar en 6-12 jaar. Het gemiddelde aantal cumulatieve, door de ouders gerapporteerde, luchtweginfecties tot 12 jaar is 21,9 (SD 9,0). Het gemiddelde aantal luchtweginfecties per jaar van 0 tot en met 2 jaar is 3,35 (SD 3,68), van 3 tot en met 5 jaar is 2,30 (SD 2,61) en van 6 tot en met 12 jaar 1,12 (SD 1,16). Deze cijfers werden verder gedifferentieerd naar soort luchtweginfectie, zie tabel 1.

Tabel 1. Gemiddelde frequentie luchtweginfecties gespecificeerd naar leeftijd en soort (2).

| | Gemiddelde (2x standaarddeviatie) | | |
|-----------------------|-----------------------------------|--------------|---------------|
| | 0 tot 2 jaar | 3 tot 5 jaar | 6 tot 12 jaar |
| Rhinitis | 2,28 (5,22) | 1,27 (3,05) | 0,81 (1,69) |
| Pharyngitis | 0,02 (0,24) | 0,00 (0,06) | 0,00 (0,04) |
| Tonsillitis | 0,09 (0,63) | 0,11 (0,79) | 0,07 (0,37) |
| Sinusitis | 0,00 (0,04) | 0,00 (0,10) | 0,01 (0,07) |
| Otitis | 0,31 (1,61) | 0,31 (1,41) | 0,08 (0,46) |
| Bronchitis | 0,37 (1,85) | 0,32 (1,84) | 0,07 (0,45) |
| Pneumonie | 0,02 (0,25) | 0,05 (0,41) | 0,02 (0,14) |
| Laryngitis | 0,07 (0,65) | 0,08 (0,66) | 0,02 (0,16) |
| Ongespecificeerd | 0,18 (0,96) | 0,15 (0,83) | 0,05 (0,29) |
| Elke luchtweginfectie | 3,35 (7,35) | 2,30 (5,22) | 1,12 (2,32) |

De auteurs achten het aantal gemiddelde aantal infecties plus twee keer de standaarddeviatie als normaal. Dit maakt dat tot 11 luchtweginfecties per jaar bij een kind tot 2 jaar, tot 8 luchtweginfecties per jaar bij een kind tot 5 jaar en tot 4 luchtweginfecties per jaar bij een kind tot 12 jaar als normaal worden beschouwd.

Kvaerner et al. onderzochten risicofactoren en de frequentie van bovenste luchtweginfecties bij 3754 kinderen van 4 tot 5 jaar oud door middel van een dwarsdoorsnede onderzoek, zie tabel 2 voor de epidemiologische gegevens van deze studie (32).

Tabel 2. Frequentie bovenste luchtweginfecties studie Kvaerner et al.(3)

| | Laatste maand | Laatste 12 maanden [†] | Recidiverend* |
|--------------------|---------------|---------------------------------|---------------|
| Otitis media acuta | 265 (7,1%) | 356 (9,5%) | 473 (12,7%) |
| Tonsillofaryngitis | 282 (7,5%) | 260 (6,9%) | |
| Verkoudheid | 2189 (58,3%) | 1791 (47,7%) | |
| Rhinitis | 614 (16,4%) | 120 (3,2%) | |

[†] cijfers duiden op >1 episode otitis media acuta, >1 episode of tonsillitis/faryngitis, >2 verkoudheden, en dagelijks of wekelijkse rhinitis

* ≥4 episodes in een periode van 12 maanden

MacIntyre et al. onderzochten prospectief de incidentie en risicofactoren van otitis media bij een geboortecohort van 50.474 kinderen geboren in British Columbia, Canada met een follow-up duur van 3 jaar (4). Ook werd er gekeken naar recidiverende otitis media. Data over de incidentie werd verkregen door gebruik te maken van *The International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9)*. Aan de hand van dit classificatiesysteem werden doktersbezoeken voor otitis media gemonitord. 24.551 (48,6%) kinderen bezochten tenminste één keer de arts vanwege otitis media; 12.045 (49%) kinderen gedurende hun eerste levensjaar, 8.573 (35%) gedurende hun twee levensjaar en 3933 (16%) gedurende hun derde levensjaar. 3.952 (7,8%) van de kinderen voldeed aan de criteria van recidiverende otitis media (≥4 artsbezoeken aangaande otitis media in een periode van 12 maanden). 72% van deze kinderen hadden een artsbezoek in het eerste levensjaar. De gemiddelde eerste presentatie van recidiverende otitis media is op de leeftijd van 10 maanden ten opzichte van 16 maanden bij de niet-recidiverende otitis media.

Monasta et al. reviewden de literatuur op epidemiologische data over otitis media acuta, chronische suppuratieve otitis media, gehoorverlies en hieraan gerelateerde risicofactoren (5). Aan de hand van deze data werden regressie modellen en risicofactoren opgesteld waarmee de incidentie en prevalentie werd geschat over het jaar 2005. Dit is gedaan per regionale WHO gebied, waarvan er wereldwijd 21 bestaan. Enkel de data omtrent otitis media acuta worden in tabel 3 opgesomd.

Tabel 3. Globale incidentie otitis media acuta gecategoriseerd naar leeftijd en totale incidentie West-Europa (5).

| | Totaal | 0-11 mnd | 1-4 jr | 5-9 jr | 10-14 jr | 15-19 jr | 20-24 jr | 25-34 jr | 35-44 jr | 45-54 jr | 55-64 jr | 65-74 jr | 75-84 jr | 85+ |
|-----------------------------------|----------------------|---|--------|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|------|
| Globale incidentie | 10,9% (709 miljoen)* | 45,3% | 61,0% | 22,2% | 18,5% | 3,5% | 3,1% | 1,6% | 1,5% | 1,8% | 1,9% | 2,1% | 2,3% | 2,3% |
| Indicentie WHO-gebied West-Europa | 5,9% | Niet gespecificeerd naar leeftijdscategorie | | | | | | | | | | | | |

* Waarvan 51% <5 jarige leeftijd

Ruskamp et al. onderzochten de rol van polymorfismen in ficoline genen bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties (6). Dit onderzoek werd uitgevoerd bij een geboortecohort van 900 Nederlandse kinderen geboren in 1996 of 1997, met een follow-up duur tot 4 jarige leeftijd. Het aantal doorgemaakte luchtweginfecties werd gemonitord aan de hand van het afnemen van een jaarlijkse vragenlijst bij de ouders: 'hoe vaak heeft je kind een luchtweginfectie en/of keel-neus-oor infectie zoals griep, keelinfectie, middenoor of sinus, bronchitis of pneumonie gehad gedurende laatste 12 maanden?'. Vier antwoordopties waren mogelijk: nooit, 1-2 keer, 3-5 keer en ≥6 keer. Aan de hand hiervan werden 3 groepen ingedeeld. De eerste groep beslaat de frequente luchtweginfecties (≥3 per jaar in 3 of 4 jaarlijkse vragenlijsten), de tweede groep de laag tot matig frequente luchtweginfecties (≥1 per jaar in de jaarlijkse vragenlijsten maar niet voldoen aan de definitie van voorgaande groep) en de derde groep beslaat kinderen die nooit een luchtweginfectie hebben doorgemaakt in 4 jaar tijd. 55 kinderen (6%) hadden frequente luchtweginfecties, 715 kinderen (79%) hadden laag tot matig frequente luchtweginfecties en 130 kinderen (14%) hadden geen luchtweginfecties gedurende de eerste vier jaar van hun leven.

Schnabel et al. bestudeerden de epidemiologie van otitis media en pneumonie in het LISA geboortecohort bestaande uit 3.097 kinderen uit verschillende delen van Duitsland geboren in 1997 en 1998 (7). De follow-up periode was tot de leeftijd van 6 jaar. De analyse werd gedaan op basis van vragenlijsten die werden ingevuld door de ouders. Deze werden tot 2-jarige leeftijd halfjaarlijks en tot 6-jarige leeftijd jaarlijks afgenomen. De eerste episode proportie is het aantal nieuwe patiënten, die niet eerder ziek zijn geweest, tijdens een bepaalde periode afgezet tegen de gehele populatie. Zie tabel 4 en 5 voor de prevalentie en de eerste episode proportie aangaande otitis media en pneumonie. Tijdens de eerste 12 maanden nemen de prevalentie en eerste episode proportie van otitis media maandelijks toe tot respectievelijk 6,9% en 4,6% in de twaalfde maand.

Tabel 4. Prevalentie en eerste episode proportie otitis media (7).

| Leeftijd in jaren | Otitis media | | | | | |
|-------------------|--------------------------|-------|------|---------------------------------------|-------|------|
| | Prevalentie ^a | | | Eerste episode proportie ^b | | |
| | n | N | % | n | N | % |
| 0-1 | 531 | 2.842 | 18,7 | 393 | 2.134 | 18,4 |
| 1-2 | 868 | 2.745 | 31,6 | 445 | 1.741 | 25,6 |
| 2-3 | 756 | 2.383 | 31,7 | 254 | 1.296 | 19,6 |
| 3-4 | 697 | 2.348 | 29,7 | 168 | 1.042 | 16,1 |
| 4-5 | 680 | 2.172 | 31,3 | 107 | 874 | 12,2 |
| 5-6 | 458 | 2.165 | 21,2 | 56 | 767 | 7,3 |
| 0-2 | 1.111 | 2.854 | 38,9 | 838 | 2.134 | 39,3 |
| 3-6 | 1.284 | 2.464 | 52,1 | 585 | 1.296 | 45,1 |
| 0-6 | 1.756 | 2.859 | 61,4 | 1.423 | 2.134 | 66,7 |

^a op basis van de beschikbare data van elk jaar

^b op basis van complete informatie van de vragenlijsten over het 1^e t/m 6^e jaar

Tabel 5. Prevalentie en eerste episode proportie pneumonie (8).

| Leeftijd in jaren | Pneumonie | | | | | |
|-------------------|--------------------------|-------|------|---------------------------------------|-------|------|
| | Prevalentie ^a | | | Eerste episode proportie ^b | | |
| | n | N | % | n | N | % |
| 0-1 | 84 | 2.842 | 3,0 | 64 | 2.134 | 3,0 |
| 1-2 | 99 | 2.745 | 3,6 | 71 | 2.070 | 3,4 |
| 2-3 | 77 | 2.389 | 3,2 | 49 | 1.999 | 2,5 |
| 3-4 | 71 | 2.346 | 3,0 | 48 | 1.950 | 2,5 |
| 4-5 | 62 | 2.179 | 2,9 | 31 | 1.902 | 1,6 |
| 5-6 | 36 | 2.168 | 1,7 | 26 | 1.871 | 1,4 |
| 0-2 | 169 | 2.854 | 5,9 | 135 | 2.134 | 6,3 |
| 3-6 | 200 | 2.464 | 8,1 | 154 | 1.999 | 7,7 |
| 0-6 | 340 | 2.859 | 11,9 | 289 | 2.134 | 13,5 |

^a op basis van de beschikbare data van elk jaar

^b op basis van complete informatie van de vragenlijsten over het 1^e t/m 6^e jaar

Voor deze richtlijn zijn ook de epidemiologische gegevens over het vóórkomen van bovenste en onderste luchtweginfecties in een Rotterdamse populatie kinderen tot en met 7 jaar beschikbaar gesteld. Deze gegevens geven een indruk van het vóórkomen van luchtweginfecties op desbetreffende leeftijd waarbij een arts is geraadpleegd of een ziekenhuis is bezocht. Hoewel frequenties van het vóórkomen van luchtweginfecties niet worden gerapporteerd, vormen deze gegevens toch waardevolle achtergrondinformatie voor deze richtlijn (zie [bijlage 6](#)).

Conclusie

De werkgroep heeft besloten alleen een conclusie te formuleren over de normale frequentie van luchtweginfecties in het algemeen en niet gedifferentieerd naar aard.

Luchtweginfecties algemeen (omvat rhinitis, faryngitis, tonsillitis, sinusitis, otitis, bronchitis, pneumonie, laryngitis en ongespecificeerde luchtweginfecties).

Tot de leeftijd van 2 jaar kan het normaal zijn (gemiddelde + 2xSD) tot 11 luchtweginfecties per jaar door te maken.

Niveau 2

Tot de leeftijd van 5 jaar kan het normaal zijn tot 8 luchtweginfecties per jaar door te maken.

Tot de leeftijd van 12 jaar kan het normaal zijn tot 4 luchtweginfecties per jaar door te maken.

A2 Gruber, 2008 (2)

Overige overwegingen

In de studie van Grubner zijn zowel bovenste als onderste luchtweginfecties onderzocht, waarvan bovenste luchtweginfecties veruit het grootste aandeel hebben. Daarom zijn de bovengenoemde frequenties vooral van toepassing op bovenste luchtweginfecties.

Aanbevelingen

Bij het diagnostische beleid bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties moet rekening gehouden worden met de normale verdeling:

- Tot de leeftijd van 2 jaar kan het normaal zijn (gemiddelde + 2xSD) tot 11 luchtweginfecties per jaar door te maken.
- Tot de leeftijd van 5 jaar kan het normaal zijn tot 8 luchtweginfecties per jaar door te maken.
- Tot de leeftijd van 12 jaar kan het normaal zijn tot 4 luchtweginfecties per jaar door te maken.

Hierbij gaat het voornamelijk om *bovenste* luchtweginfecties.

Literatuur

1. Daly KA, Brown JE, Lindgren BR, Meland MH, Le CT, Giebink GS. Epidemiology of otitis media onset by six months of age. *Pediatrics*. 1999;103(6 I):1158-66.
2. Gruber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V, et al. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(6):505-12. Epub 2008/01/03.
3. Kvaerner KJ, Nafstad P, Jaakkola JJK. Upper respiratory morbidity in preschool children: A cross-sectional study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(10):1201-6.
4. Macintyre EA, Karr CJ, Koehoorn M, Demers P, Tamburic L, Lencar C, et al. Otitis media incidence and risk factors in a population-based birth cohort. *Paediatr Child Health*. 2010;15(7):437-42. Epub 2011/09/03.
5. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, Bavcar A, et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*. 2012;7(4):e36226. Epub 2012/05/05.
6. Ruskamp JM, Hoekstra MO, Postma DS, Kerkhof M, Bottema RW, Koppelman GH, et al. Exploring the role of polymorphisms in ficolin genes in respiratory tract infections in children. *Clinical and experimental immunology*. 2009;155(3):433-40. Epub 2009/02/18.
7. Schnabel E, Sausenthaler S, Brockow I, Liese J, Herbarth O, Michael B, et al. Burden of otitis media and pneumonia in children up to 6 years of age: Results of the LISA birth cohort. *Eur J Pediatr*. 2009;168(10):1251-7.

Hoofdstuk 3. Definities

Uitgangsvraag

Wat is de definitie van recidiverende luchtweginfecties?

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor deze uitgangsvraag werd een systematische literatuursearch uitgevoerd ([Bijlage 1. Literatuursearch](#)). Hierbij werden 4444 studies gevonden. Na selectie op basis van 'title and abstract' en vervolgens op kwaliteit en inhoud bleken 13 studies relevant voor deze uitgangsvraag. Bij een werkgroepvergadering werd nog één ander relevant artikel ingebracht. De sneeuwbalsearch leverde geen extra artikelen op. Voor de volledige literatuurselectie wordt verwezen naar ([Bijlage 2. Literatuurselectie](#)). De gebruikte definities voor verschillende vormen van recidiverende luchtweginfecties uit deze 14 artikelen worden hieronder beschreven en zijn samengevat in evidence tabellen ([Bijlage 3. Evidence tabellen](#)).

Brand et al. reviewden de beschikbare evidence over onderliggende oorzaken van recidiverende pneumonieën bij kinderen aangevuld met eigen klinische ervaringen (1)). De auteurs kozen als definitie voor recidiverende pneumonie: ≥ 2 episodes in een jaar, of ≥ 3 gedurende het leven. Als onderbouwing wordt aangevoerd dat deze definitie doorgaans wordt gebruikt. Deze studie geeft geen cijfers weer over onderliggende aandoeningen bij het gebruik van deze definitie.

Cabezuelo Huerta et al. onderzochten retrospectief kinderen met een pneumonie waarvoor opname in een derdelijns kinderziekenhuis in een periode van 10 jaar (1994 t/m 2003) (2). Analyse werd gedaan naar de relatieve frequentie van recidiverende pneumonieën en de onderliggende oorzaak hiervan. Als definitie voor recidiverende pneumonie wordt aangehouden: ≥ 2 episodes in een jaar of ≥ 3 gedurende het leven, waarbij de kinderen tussen de episodes radiologisch bewezen ziektevrij waren. Voor de keuze van deze definitie wordt verwezen naar een drietal artikelen; Heffelfinger et al., Wald, et al. (1993) en Vaughan et al. (3-5). Heffelfinger et al. (3) verwijzen bij de definitie naar Wald et al. (4). In deze artikelen werd de keuze voor de definitie niet onderbouwd.

Van de 1644 patiënten gehospitaliseerd met een pneumonie voldeden er 106 (6,4%) aan de definitie van recidiverende pneumonie. 62 (58,5%) patiënten is van het mannelijk geslacht. De gemiddelde leeftijd waarop een recidiverende pneumonie werd diagnosticeerd was 2,6 jaar. Bij 92 (86,7%) patiënten werd een onderliggende oorzaak gevonden. Voor de oorzaken van recidiverende pneumonieën verdeeld naar aard en frequentie, zie tabel 1.

Tabel 1. Oorzaken recidiverende pneumonieën verdeeld naar aard en frequentie (2)

| Definitie recidiverende pneumonie | Setting | Populatie | Oorzaken recidiverende pneumonie | |
|---|-------------------------------|--------------|---|------------|
| ≥ 2 episodes in een jaar, of ≥ 3 gedurende het leven, waarbij de kinderen tussen de episodes radiologisch bewezen ziektevrij waren. | Derdelijns ziekenhuis, Spanje | 106 kinderen | Astma | 28 (30,4%) |
| | | | Congenitale hartaandoening | 27 (29,3%) |
| | | | Aspiratie | 25 (27,1%) |
| | | | Immuundeficiëntie | 9 (9,7%) |
| | | | Congenitale of verworven luchtwegaandoening | 2 (2,1%) |
| | | | Overige | 1 (1%) |
| | | | Onbekend | 14 (13,3%) |

Çiftçi et al. onderzochten retrospectief de relatieve frequentie van recidiverende pneumonieën en onderliggende aandoeningen bij kinderen in een derdelijns ziekenhuis (6). Recidiverende pneumonie wordt gedefinieerd als ≥ 2 episodes in een jaar, of ≥ 3 gedurende het leven, waarbij de kinderen tussen de episodes radiologisch bewezen ziektevrij waren. Voor de keuze van deze definitie wordt verwezen naar een tweetal artikelen; Wald et al. (1990) en Wald et al. (1993) (12, 15). In deze artikelen werd de keuze voor de definitie niet onderbouwd.

Van de 788 patiënten gehospitaliseerd met een pneumonie (januari 1997 t/m oktober 2002) voldeden er 71 (9%) aan de definitie van recidiverende pneumonie. 49 (69%) patiënten is van het mannelijk geslacht. De gemiddelde leeftijd waarop een recidiverende pneumonie werd gediagnosticeerd was $23,6 \pm 22,7$ maanden (range 3 maanden – 12 jaar). Het gemiddelde aantal pneumonieën was $5,2 \pm 2,8$ (range 2 – 20 episodes). Bij 60 (84,5%) patiënten werd een onderliggende oorzaak gevonden. Voor de oorzaken van recidiverende pneumonieën verdeeld naar aard en frequentie, zie tabel 2.

Tabel 2. Oorzaken recidiverende pneumonieën verdeeld naar aard en frequentie (6)

| Definitie recidiverende pneumonie | Setting | Populatie | Oorzaken recidiverende pneumonie | |
|--|-------------------------------|-------------|--|------------|
| ≥2 episodes in een jaar, of ≥3 gedurende het leven, waarbij de kinderen tussen de episodes radiologisch bewezen ziektevrij waren | Derdelijs ziekenhuis, Turkije | 71 kinderen | Astma | 23 (32,4%) |
| | | | Gastro-oesofageale reflux | 11 (15,5%) |
| | | | Immuunstoornis [†] | 7 (9,9%) |
| | | | Congenitale hartaandoening [‡] | 6 (8,5%) |
| | | | Congenitale of verworven luchtwegaandoening [*] | 4 (5,6%) |
| | | | Bronchopulmonaire dysplasie | 3 (4,2%) |
| | | | Pulmonaire tuberculose | 2 (2,8%) |
| | | | Cystische fibrose | 2 (2,8%) |
| | | | Aspiratie | 2 (2,8%) |
| | | | Onbekend | 11 (15,5%) |

[†] 3 partiële IgA-deficiënties, 3 transiente hypogammaglobulinemie en 1 syndroom van DiGeorge.

[‡] 3 ventriculaire septumdefecten, 2 atriale septumdefecten en 1 atrioventriculair septumdefect.

^{*} 1 tracheo-oesofageale fistel, 1 tracheale stenose, 1 congenitale bronctasie en 1 hernia diafragmatica.

De Baets et al. onderzochten de incidentie van IgG subklasse deficiëntie bij kinderen met recidiverende bronchitis in een derdelijns ziekenhuis en astmacentrum (8). Recidiverende bronchitis wordt gedefinieerd als ≥3 episodes met bronchopulmonaire infectie, productieve hoest met of zonder koorts en/of diffuse rhonchi bij lichamelijk onderzoek in afwezigheid van astma of atopie in een jaar, gedurende tenminste twee opeenvolgende jaren. De auteurs stellen dat een eerdere definitie van recidiverende bronchitis ontbreekt. Er wordt niet onderbouwd waarom de auteurs deze definitie formuleren.

In totaal 53 kinderen, waarvan 24 jongens, voldeden aan de definitie recidiverende bronchitis. De gemiddelde leeftijd bedroeg 61 maanden (range 36-144 maanden). Voor oorzaken recidiverende bronchitis, zie tabel 3.

Tabel 3. Oorzaken recidiverende bronchitis (8)

| Definitie recidiverende bronchitis | Setting | Populatie | Oorzaken recidiverende bronchitis | |
|---|--|--------------|--|------------|
| ≥3 episodes met bronchopulmonaire infectie, productieve hoest met of zonder koorts en/of diffuse rhonchi bij lichamelijk onderzoek in afwezigheid van astma of atopie in een jaar, gedurende tenminste twee opeenvolgende jaren | Derdelijs ziekenhuis en astmacentrum, België | 53 kinderen. | Deficiëntie van één of een combinatie van IgG subklassen | 30 (56,6%) |
| | | | Deficiëntie IgG1 | 0 |
| | | | Deficiëntie IgG2 | 4 (7,5%) |
| | | | Deficiëntie IgG3 | 6 (11,3%) |
| | | | Deficiëntie IgG4 | 14 (26,4%) |
| | | | Deficiëntie IgG2 en IgG4 | 3 (5,7%) |
| | | | Deficiëntie IgG2, IgG3 en IgG4 | 2 (3,8%) |
| | | | Deficiëntie IgG3 en IgG4 | 1 (1,9%) |

De Martino et al. beschreven een klinische methode voor de benadering van kinderen met recidiverende luchtweginfecties (9). Voor recidiverende luchtweginfecties houden de auteurs de geformuleerde definitie van de *Immunology Study Group of the Italian Pediatric Society* uit 1970, die is gebaseerd op epidemiologische studies, aan. De definitie recidiverende luchtweginfecties luidt als volgt: in afwezigheid van enige onderliggende pathologie (primaire of secundaire immuundeficiëntie, cystische fibrose, malformaties van luchtwegen, primaire ciliaire dyskinesie) en de aanwezigheid van ten minste één van de volgende condities: i) ≥6 luchtinfecties per jaar, ii) ≥1 maandelijks luchtweginfecties van oktober tot februari of iii) ≥3 onderste luchtweginfecties per jaar. Deze studie geeft geen cijfers weer over onderliggende aandoeningen bij het gebruik van deze definitie.

Hoving et al. onderzochten retrospectief onderliggende oorzaken van recidiverende pneumonieën bij kinderen in de tweede lijn in een periode van 7,5 jaar (10). Recidiverende pneumonie wordt gedefinieerd als ≥2 episodes in een jaar, of ≥3 gedurende het leven. Voor de keuze van deze definitie wordt verwezen naar een tweetal artikelen; Panitch et al. en Vaughan et al. (13, 19). Panitch et al. (19) verwijzen op hun beurt weer naar Wald et al. (1993) (12). In deze artikelen werd de keuze voor de definitie niet onderbouwd. In totaal 62 kinderen (35 jongens) voldeden aan de definitie van recidiverende pneumonie. De mediane leeftijd (interkwartiel range) was 48 (17-84) maanden. De mediaan (range) was 3 (2-8) episodes. 22 patiënten (35,5%) maakten twee episodes binnen een jaar door, de overige 40 patiënten (64,5%) maakten drie of meer episodes door gedurende het leven. Bij 43 (69,4%) patiënten werd een onderliggende oorzaak gevonden. Voor de oorzaken van recidiverende pneumonieën verdeeld naar aard en frequentie, zie tabel 4.

Tabel 4. Oorzaken recidiverende pneumonieën verdeeld naar aard en frequentie (10).

| Definitie recidiverende pneumonie | Setting | Populatie | Oorzaken recidiverende pneumonie | |
|--|----------------------------------|--|--|------------|
| ≥2 episodes in een jaar, of ≥3 gedurende het leven | Tweedelijs ziekenhuis, Nederland | 62 kinderen. Mediane leeftijd 48 maanden | Aspiratie | 16 (25,8%) |
| | | | Congenitale of verworven luchtwegaandoening [†] | 10 (16,1%) |
| | | | Immuundeficiëntie | 10 (16,1%) |
| | | | Congenitale hartaandoening [‡] | 3 (4,8%) |
| | | | Immunosuppressieve therapie | 3 (4,8%) |
| | | | Overige | 1 (1,6%) |
| | | | Onbekend | 19 (30,6%) |

[†]4 tracheale of bronchiale stenose, 3 bronchiectasieën, 2 middenkwab syndroom en 1 tracheo-oesofageale fistel.

[‡] 1 ventriculair septum defect bij patiënt met syndroom van Down, 1 gecorrigeerde transpositie van de grote vaten met pulmonair stenose en 1 tetralogie van Fallot.

Kvaemer et al. onderzochten het vóórkomen van bovenste luchtweginfecties en diverse constitutionele- en omgevingsfactoren die dit ziektebeeld beïnvloeden bij kinderen van 4-5 jaar (4). Als definitie voor recidiverende otitis media acuta gebruiken de auteurs ≥4 episodes gedurende een periode van 12 maanden. De keuze voor deze definitie wordt niet onderbouwd. Deze studie geeft geen cijfers weer over onderliggende aandoeningen bij het gebruik van deze definitie.

Lodha et al. onderzochten retrospectief onderliggende oorzaken bij recidiverende pneumonieën bij 70 kinderen (13). Recidiverende pneumonieën wordt gedefinieerd als ≥2 episodes in een jaar, of ≥3 gedurende het leven. Voor de keuze voor deze definitie wordt verwezen naar één artikel, Wald et al. (1993) (4). De keus voor deze definitie werd niet onderbouwd. Tijdens een periode van 5 jaar (1996 t/m 2000) brachten 2264 een bezoek aan het kinderlongcentrum. 70 patiënten (44 jongens) voldeden aan de definitie van recidiverende pneumonie. De mediane leeftijd van presentatie bij het centrum was 57 (range 30-72) maanden. Bij 59 (84,3%) patiënten werd een onderliggende oorzaak gevonden. Voor de oorzaken van recidiverende pneumonieën verdeeld naar aard en frequentie, zie tabel 5.

Tabel 5. Oorzaken recidiverende pneumonieën verdeeld naar aard en frequentie (13).

| Definitie recidiverende pneumonie | Setting | Populatie | Oorzaken recidiverende pneumonie | |
|--|-----------------------------|---|--|------------|
| ≥2 episodes in een jaar, of ≥3 gedurende het leven | Derdelijs ziekenhuis, India | 70 kinderen. Mediane leeftijd 57 maanden. | Aspiratie | 17 (24,2%) |
| | | | Immuundeficiëntie | 11 (15,7%) |
| | | | Astma | 10 (14,2%) |
| | | | Congenitale of verworven luchtwegaandoening | 6 (8,6%) |
| | | | Post-tuberculosis/ pneumonie bronchiectasiën | 5 (7,1%) |
| | | | Suspecte ciliaire dyskinesie | 5 (7,1%) |
| | | | Corpus alienum | 4 (5,7%) |
| | | | Overig | 1 (1,4%) |
| | | | Onbekend | 11 (15,7%) |

MacIntyre et al. onderzochten prospectief de epidemiologie en risicofactoren van otitis media acuta bij een geboortecohort met een follow-up tot 3 jaar (5). Recidiverende otitis media wordt gedefinieerd als ≥4 artsbezoeken aangaande otitis media in een periode van 12 maanden. Aan de hand van *The International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9)* wordt bepaald of een kind de arts bezocht voor otitis media. De codes die tot de otitis media groep toebedeeld zijn: 381, *nonsuppurative otitis media and eustachian tube disorders*; 381.0, *acute nonsuppurative otitis media*; 382, *suppurative and unspecified otitis media*; 382.0, *acute suppurative otitis media*; and 382.9, *unspecified otitis media*. Aangenomen werd dat elk bezoek binnen twee weken na een vorig bezoek een follow-up bezoek is of een bezoek is vanwege het falen van de behandeling. Deze artsbezoeken worden niet meegenomen aangaande de definitie recidiverende otitis media acuta. Als onderbouwing voor de keuze van deze definitie wordt verwezen naar een boek van Bluestone et al. (15). De keus voor de definitie werd in het boek niet onderbouwd. Deze studie geeft geen cijfers weer over onderliggende aandoeningen bij het gebruik van deze definitie.

Owayed et al. onderzochten retrospectief kinderen met een pneumonie waarvoor opname in een derdelijs kindziekenhuis in de periode van 1987 tot en met 1997 (16). Analyse werd gedaan naar de relatieve frequentie van recidiverende pneumonieën en de onderliggende oorzaak. Recidiverende pneumonie wordt gedefinieerd als ≥2 episodes in een jaar, of ≥3 gedurende het leven, waarbij de kinderen tussen de episodes radiologisch bewezen ziektevrij waren.

Voor de keuze voor de definitie wordt verwezen naar één artikel; Wald et al. (1993) (4). De keus voor deze definitie werd niet onderbouwd.

Van de 2952 gehospitaliseerde kinderen met pneumonie gedurende de onderzoeksperiode voldeden 238 (8%) aan de definitie recidiverende pneumonie. 139 (58,4%) patiënten is van het mannelijk geslacht. De gemiddelde leeftijd (range) van recidiverende pneumonie was 3,7 jaar (2,5 maanden – 15,6 jaar). Bij 220 (92,4%) van de patiënten werd een onderliggende oorzaak gevonden. Voor de oorzaken van recidiverende pneumonieën verdeeld naar aard en frequentie, zie tabel 6.

Tabel 6. Oorzaken recidiverende pneumonieën verdeeld naar aard en frequentie (16).

| Definitie recidiverende pneumonie | Setting | Populatie | Oorzaken recidiverende pneumonie | |
|--|-------------------------------|---|----------------------------------|-------------|
| | | | Oorzaak | Frequentie |
| ≥2 episodes in een jaar, of ≥3 gedurende het leven, waarbij de kinderen tussen de episodes radiologisch bewezen ziektevrij waren | Derdelijks ziekenhuis, Canada | 238 kinderen. Gemiddelde leeftijd 3,7 jaar | Aspiratie | 114 (47,9%) |
| | | | Immuunstoornis | 34 (14,3%) |
| | | | Congenitale hartaandoening | 22 (9,2%) |
| | | | Astma | 19 (8,0%) |
| | | | Respiratoire anomalie | 18 (7,6%) |
| | | | Gastro-oesofageale reflux | 13 (5,4%) |
| | | | Onbekend | 18 (7,6%) |

Patria et al. bestudeerden in een patiënt-controlestudie de klinische karakteristieken van kinderen met recidiverende *community-acquired* pneumonieën (17). Recidiverende pneumonie wordt gedefinieerd als ≥2 episodes in een jaar, of ≥3 gedurende een leven, waarbij de kinderen tussen de episodes radiologisch bewezen ziektevrij waren. De keuze voor deze definitie wordt niet onderbouwd. Deze studie geeft geen cijfers weer over onderliggende aandoeningen bij het gebruik van deze definitie.

Principi et al. onderzochten de effectiviteit van macroliden bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties (18). Recidiverende luchtweginfectie werd gedefinieerd als ≥8 episodes per jaar indien <3 jaar en ≥6 episodes per jaar indien ≥3 jaar. De auteurs vermelden geen verdere specificatie van luchtweginfectie. De keuze voor deze definitie wordt niet onderbouwd.

Ruskamp et al. onderzochten de rol van polymorfismen in ficoline genen bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties (19). Frequent recidiverende luchtweginfecties werd gedefinieerd als ≥3 episodes waarbij de diagnose luchtweginfectie wordt gesteld na een bevestigend antwoord van ouders in een vragenlijst op de volgende vraag: 'hoe vaak heeft je kind een luchtweginfectie en/of keel-neus-oor infectie zoals griep, keelinfectie, middenoor of sinus, bronchitis of pneumonie gehad gedurende laatste 12 maanden. De keuze voor deze definitie wordt niet onderbouwd.

Wall et al. onderzochten de virale etiologie van kroep en recidiverende kroep. Recidiverende kroep wordt gedefinieerd als ≥2 episodes in een tijdsperiode van zes jaar (20). De keuze voor deze definitie wordt niet onderbouwd. In de periode van 2000 tot en met 2006 voldeden 14 van de 60 patiënten aan de definitie voor recidiverende kroep. Er was geen significant verschil in virusdetectie tussen de groepen.

De CBO richtlijn otitis media bij kinderen in de tweede lijn wordt recidiverende otitis media acuta gedefinieerd als 3 episodens van otitis media acuta per half jaar of 4 episodens per jaar (21).

Conclusies

| <u>Recidiverende pneumonie</u> | |
|--------------------------------|---|
| Niveau 4 | <ul style="list-style-type: none"> Twee of meer episodens in een jaar of drie of meer episodens gedurende het gehele leven <ul style="list-style-type: none"> Bij het gebruik van deze definitie wordt in de 2^e lijn bij 69,4% van de patiënten een onderliggende aandoening gevonden (18). Bij het gebruik van deze definitie wordt in de 3^e lijn bij 84,3% van de patiënten een onderliggende aandoening gevonden (20). |
| | <p><i>D</i> Hoving, 2013 (10), Lodha, 2002 (13)</p> <ul style="list-style-type: none"> Twee of meer episodens in een jaar of drie of meer episodens gedurende het gehele leven, waarbij de kinderen tussen de episodens radiologisch bewezen ziektevrij zijn. <ul style="list-style-type: none"> Bij het gebruik van deze definitie wordt in de 3^e lijn bij 84-93% van |

| | |
|---|--|
| | de patiënten een onderliggende aandoening gevonden (2,6,16,17). |
| D | <i>Cabezuelo Huerta, 2005 (2), Çiftçi, 2003 (6), Owayed, 2000 (16), Patria, 2013 (17))</i> |

| | |
|----------|---|
| Niveau 4 | <u>Recidiverende bronchitis</u> |
| | <ul style="list-style-type: none"> Drie of meer episodes met bronchopulmonaire infectie, productieve hoest met of zonder koorts en/of diffuse rhonchi bij lichamelijk onderzoek in afwezigheid van astma of atopie in een jaar, gedurende tenminste twee opeenvolgende jaren. <ul style="list-style-type: none"> Bij het gebruik van deze definitie wordt in de 3^e lijn en in een astma centrum bij 56,6% van de patiënten een deficiëntie van één of een combinatie van IgG subklassen gevonden (8). |
| | D <i>de Baets, 1992 (8)</i> |

| | |
|----------|---|
| Niveau 4 | <u>Recidiverende otitis media acuta</u> |
| | <ul style="list-style-type: none"> Vier of meer episodes gedurende periode van 12 maanden. |
| | D <i>Kvaerner, 2002 (12), MacIntyre, 2010 (14)</i> |
| | <ul style="list-style-type: none"> Drie episodes per half jaar of vier episodes per jaar. |
| | D <i>CBO richtlijn otitis media bij kinderen in de tweede lijn (21)</i> |

Overige overwegingen

Over onderstaande stellingen werd door middel van de Delphi procedure consensus bereikt:

- De experts zijn van mening dat bij kinderen tot en met 5 jaar met ≥ 8 bovenste luchtweginfecties per jaar een verhoogde kans is op een onderliggende aandoening.
- De experts zijn van mening dat bij kinderen tot en met 10 jaar met ≥ 6 bovenste luchtweginfecties per jaar een verhoogde kans is op een onderliggende aandoening.
- De experts zijn van mening dat bij kinderen ouder dan 10 jaar met ≥ 4 bovenste luchtweginfecties per jaar een verhoogde kans is op een onderliggende aandoening.
- De experts zijn van mening dat kinderen van alle leeftijden met ≥ 2 onderste luchtweginfecties per jaar of ≥ 3 episodes gedurende het leven een verhoogde kans is op een onderliggende aandoening.

De frequenties waarover consensus middels de Delphi methode werd bereikt komen nagenoeg overeen met de cijfers uit de conclusie van hoofdstuk 2. Er is daarom voor gekozen om de cijfers uit de literatuur over te nemen in de aanbevelingen.

De werkgroep merkt op dat veel van de studies die in de wetenschappelijke onderbouwing zijn genoemd jonge kinderen includeren. Bij deze kinderen is de diagnose astma veelal nog niet uitgesloten. Ook in de praktijk blijkt dat onder de groep patiënten die zich presenteren met recidiverende luchtweginfecties na evaluatie relatief veel kinderen bevinden die uiteindelijk de diagnose astma krijgen. De werkgroep constateert voorts dat er variatie bestaat in de wijze waarop in de literatuur de diagnose luchtweginfectie gesteld is. Dit maakt de gegevens uit de literatuur beperkt betrouwbaar.

Aanbevelingen

De werkgroep beveelt aan om onderscheid te maken tussen recidiverende bovenste en onderste luchtweginfectie. Otitis media wordt als bovenste luchtweginfectie beschouwd. Er wordt in deze richtlijn geen separate definitie voor bronchitis gehanteerd. De werkgroep hanteert de volgende definities voor recidiverende luchtweginfecties:

- Recidiverende bovenste luchtweginfectie: 11 of meer episodes in een jaar tot de leeftijd van 2 jaar, 8 of meer episodes in een jaar vanaf 2 tot de leeftijd van 5 jaar, 6 of meer episodes in een jaar vanaf 5 tot de leeftijd van 10 jaar en 4 of meer episodes in een jaar vanaf de leeftijd van 10 jaar.
- Recidiverende onderste luchtweginfectie: Twee of meer episodes in een jaar of drie of meer gedurende het gehele leven.

Literatuur

1. Brand PLP, Hoving MFP, de Groot EP. Evaluating the child with recurrent lower respiratory tract infections Review. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13(3):135-8.
2. Cabezuelo Huerta G, Vidal Mico S, Abeledo Gomez A, Frontera Izquierdo P. Underlying causes of recurrent pneumonia. *An Pediatr.* 2005;63(5):409-12.
3. Heffelfinger JD, Davis TE, Gebrian B, Bordeau R, Schwartz B, Dowell SF. Evaluation of children with recurrent pneumonia diagnosed by World Health Organization criteria. *The Pediatric infectious disease journal.* 2002;21(2):108-12.
4. Wald ER. Recurrent and nonresolving pneumonia in children Review. *SEMIN RESPIR INFECT.* 1993;8(1):46-58.
5. Vaughan D, Katkin JP. Chronic and recurrent pneumonias in children. *Seminars in respiratory infections.* 2002;17(1):72-84.
6. Ciftci E, Gunes M, Koksall Y, Ince E, Dogru U. Underlying causes of recurrent pneumonia in Turkish children in a University Hospital. *J Trop Pediatr.* 2003;49(4):212-5.
7. Wald ER. Recurrent pneumonia in children. *Advances in pediatric infectious diseases.* 1990;5:183-203. Epub 1990/01/01.
8. De Baets F, Kint J, Pauwels R, Leroy J. IgG subclass deficiency in children with recurrent bronchitis. *EUR J PEDIATR.* 1992;151(4):274-8.
9. De Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: Normal or not? *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(SUPPL. 18):13-8.
10. Hoving MF, Brand PL. Causes of recurrent pneumonia in children in a general hospital. *Journal of paediatrics and child health.* 2013;49(3):E208-12. Epub 2013/02/27.
11. Panitch HB. Evaluation of recurrent pneumonia. *The Pediatric infectious disease journal.* 2005;24(3):265-6. Epub 2005/03/08.
12. Kvaerner KJ, Nafstad P, Jaakkola JJK. Upper respiratory morbidity in preschool children: A cross-sectional study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(10):1201-6.
13. Lodha R, Puranik M, Natchu UC, Kabra SK. Recurrent pneumonia in children: clinical profile and underlying causes. *Acta paediatrica.* 2002;91(11):1170-3. Epub 2002/12/05.
14. Macintyre EA, Karr CJ, Koehoorn M, Demers P, Tamburic L, Lencar C, et al. Otitis media incidence and risk factors in a population-based birth cohort. *Paediatrics & child health.* 2010;15(7):437-42. Epub 2011/09/03.
15. Bluestone c KJ. *Otitis Media in Infants and Children.* 4th ed 2007.
16. Owayed AF, Campbell DM, Wang EEL. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(2):190-4.
17. Patria F, Longhi B, Tagliabue C, Tenconi R, Ballista P, Ricciardi G, et al. Clinical profile of recurrent community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulm Med.* 2013;13(1).
18. Principi N, Esposito S, Cavagna R, Bosis S, Droghetti R, Faelli N, et al. Recurrent respiratory tract infections in pediatric age: A population-based survey of the therapeutic role of macrolides. *J Chemother.* 2003;15(1):53-9.
19. Ruskamp JM, Hoekstra MO, Postma DS, Kerkhof M, Bottema RW, Koppelman GH, et al. Exploring the role of polymorphisms in ficolin genes in respiratory tract infections in children. *Clinical and experimental immunology.* 2009;155(3):433-40. Epub 2009/02/18.
20. Wall SR, Wat D, Spiller OB, Gelder CM, Kotecha S, Doull IJM. The viral aetiology of croup and recurrent croup. *Arch Dis Child.* 2009;94(5):359-60.
21. CBO. *Richtlijn otitis media bij kinderen in de tweede lijn.* 2012.

Hoofdstuk 4. Symptomen die wijzen op een specifieke onderliggende aandoening bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties

Uitgangsvraag

Wat zijn (leeftijdgerelateerde) symptomen die wijzen op de aanwezigheid van een specifieke onderliggende aandoening bij recidiverende luchtweginfecties?

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij de eerste algemene zoekactie werden 5816 artikelen gevonden. Op basis van de titels werd hier een eerste selectie van gemaakt waarbij 5344 artikelen geëxcludeerd werden. Voorts werd de overgebleven literatuur op basis van het abstract per deelonderzoek ingedeeld of alsnog geëxcludeerd, waarna er nog 66 artikelen voor dit hoofdstuk over bleven. Voor de beantwoording van bovenstaande uitgangsvraag zijn uiteindelijk 22 artikelen van belang gebleven. Middels de sneeuwbalmethode werden hier nog vier relevante artikelen aan toegevoegd. Voor de volledige zoekactie, literatuurselectieprocedure en evidence tabellen wordt verwezen naar [bijlage 1 \(literatuursearches\)](#), [bijlage 2 \(literatuurselectie\)](#) en [bijlage 3 \(evidence tabellen\)](#).

Immuundeficiënties

Van de 1952 patiënten die tussen 1987 en 1997 opgenomen werden in het 'Hospital for Sick Children' in Toronto met een pneumonie, voldeden 238 kinderen aan de criteria van Owayed et al. (1) voor recidiverende pneumonie (2 pneumonieën in een jaar of meer dan 3 in het gehele leven). Bij 220 van de 238 kinderen werd een onderliggende aandoening gevonden. Kinderen die uiteindelijk een immuundeficiëntie bleken te hebben, hadden zich vaker gepresenteerd met recidiverende infecties ook buiten de luchtwegen en 'failure to thrive'. De gemiddelde leeftijd waarop de diagnose van immuundeficiëntie werd gesteld was 3,8 jaar.

Urschel et al. (2) hebben 32 kinderen met primaire common variable immune deficiency (CVID) middels vragenlijsten en medische dossiers retrospectief onderzocht. 88% hiervan had bij diagnosestelling reeds recidiverende luchtweginfecties met gekapselde bacteriën doorgemaakt. Deze kinderen hadden zich verder gepresenteerd met infecties als meningitis (25%), sepsis (16%) en pyelonephritis (16%). De kinderen zouden ook een meer dan gemiddelde hoeveelheid allergieën hebben (38%). Andere door Urschel gevonden associaties met CVID zijn auto-immuunziekten (31%), groeiachterstand (28%) en mentale retardatie (16%). Bij het lichamelijk onderzoek kwamen met name symptomen als vergrote lymfklieren (47%), een vergrote milt (44%) en een vergrote lever (28%) naar voren. De piekleeftijd waarop de diagnose CVID werd gesteld was 10.4 jaar +/- 4.3 jaar.

Bernatowska et al. (3) concluderen na hun retrospectieve studie van 842 casus met primaire immuundeficiënties dat de aanwezigheid van frequente bacteriële infecties en gecompliceerde verkoudheden moeten doen denken aan een immuundeficiëntie. Respiratoire infecties gecompliceerd door een sepsis, meningitis of osteomyelitis zouden kunnen wijzen op een immuundeficiëntie.

Boyle, Balloch en Tang (4) onderzochten een groep van 74 kinderen met recidiverende infecties op de aanwezigheid van specifieke antistofdeficiënties. De klinische presentatie van de groep kinderen met een specifieke antistofdeficiëntie werd vervolgens vergeleken met de groep kinderen die een normale immunofunctie bleken te hebben. Chronische otorroe (RR4.64) en allergie (met name allergische rhinitis, RR 3.77) in de voorgeschiedenis waren significant geassocieerd met de aanwezigheid van een specifieke antistofdeficiëntie. De gevonden associaties met otitis media en eczeem waren niet significant. Er werd geen associatie voor een bepaalde leeftijdsgroep gevonden.

Hague, Rassam en Cant (5) onderzochten retrospectief 45 kinderen gediagnosticeerd met (S)CID en vergeleken de symptomen en onderzoeksresultaten van deze kinderen met kinderen uit 2 controlegroepen om de waarde van het absolute lymfocytengetal te evalueren. 91% van de kinderen met (S)CID had zich gepresenteerd met luchtweginfecties. Verder hadden de kinderen symptomen als braken en diarree (81%), failure to thrive (88%), candidiasis (50%) en huidafwijkingen (28%). De mediane leeftijd waarop de eerste symptomen optraden bij de kinderen met (S)CID was 5 weken en de eerste ziekenhuisopname bij 4 maanden. Het gemiddelde lymfocytengetal was $1.71 \times 10^9/L$ in de (S)CID-groep, in vergelijking met $7.2 \times 10^9/L$ in de controlegroep; hieruit wordt geconcludeerd dat het lymfocyten getal van voorspellende waarde is voor (S)CID.

In de narratieve review van Gray, Namasivayam en Ziegler (6) wordt beschreven dat met name antistofdeficiënties zich voornamelijk presenteren met sinopulmonale infecties met gekapselde bacteriën als *S. aureus*, *Streptococcus* spp. En *Haemophilus* spp., in de vorm van chronische otitis media, mucopurulente sinusitis, conjunctivitis en chronische purulente longziekten. Ook complement deficiënties geven met name sinopulmonale klachten volgens Gray et al. Andere verschijnselen die in het algemeen op een immuundeficiëntie wijzen zijn infecties die op verschillende locaties ontstaan, een

onverklaarbare hoeveelheid aan (ernstige) infecties, de afhankelijkheid van antibiotische therapie, infecties buiten de luchtwegen (huid, sepsis, meningitis), opportunistische organismen, chronische diarree, atypische dermatitis of erythroderma, een positieve familieanamnese of consanguïteit en vergrote lymfklieren of aanwijzingen voor bronchiëctasieën bij het lichamelijk onderzoek. (S)CID en agammaglobulinemie presenteren zich meestal in het eerste levensjaar.

Couriel (7) beschrijft in zijn review per onderliggende aandoening welke symptomen de betreffende aandoening meer waarschijnlijk maken. Respiratoire infecties die niet goed reageren op conventionele therapie of die zeldzaam, recidiverend of atypisch zijn zouden passen bij een onderliggende immuundeficiëntie. Bovendien treden er hierbij regelmatig ernstige infecties buiten de luchtwegen op (huid, gastro-intestinaal, lymfadenopathie) en zijn immuundeficiënties geassocieerd met failure to thrive, atopie en auto-immuunaandoeningen. Een positieve familieanamnese moet ook aanleiding geven tot diagnostiek in de richting van een immuundeficiëntie.

Het doel van de review van Patria en Esposito (8) is het aanleveren van een praktische benadering van kinderen met recidiverende onderste luchtweginfecties. Naast recidiverende onderste luchtweginfecties op verschillende locaties hebben kinderen met een immuundeficiëntie volgens Patria vaak ook recidiverende infecties buiten de luchtwegen, ernstige infecties veroorzaakt door opportunistische organismen, lymfadenopathie, failure to thrive of een positieve familieanamnese voor ernstige infecties. Vroege dood komt bij deze kinderen ook vaak voor.

De Vries (9) beschrijft een update van het diagnostische protocol voor PID uit 2006, waarbij er gebruik is gemaakt van het IUIS 2009 paper en er een nieuwe literatuurstudie is verricht vanaf 2007. Recidiverende luchtweginfecties zouden het meest vóórkomende presenterende symptoom zijn van primaire immuundeficiënties. Met name wanneer meer dan één pneumonie optreedt, wanneer bronchiëctasieën aanwezig zijn, wanneer de infectie slecht reageert op de conventionele behandeling of wanneer recidieven ook op oudere leeftijd optreden moet immunologisch onderzoek verricht worden. Voorts moet bij verdenking voor een PID in het algemeen aandacht worden besteed aan de infectievoorgeschiedenis, de familieanamnese en andere, minder specifieke factoren (onder andere auto-immuunziekten, malabsorptie, failure to thrive en slechte wondgenezing). Wat betreft het lichamelijk onderzoek moeten met name de huid, de mond, de ogen, de lymfklieren en het neurologische systeem geïnspecteerd en getest worden.

In de narratieve review van de Vries (10) wordt een diagnostische protocol beschreven om kinderen met ernstige antistofdeficiënties tijdig te identificeren. Bij 4 bacteriële respiratoire infecties in 1 jaar in combinatie met onverklaarbare bronchiëctasieën, meer dan 1 ernstige bacteriële infectie buiten de luchtwegen, een afwijkende presentatie van een infectie of een positieve familie-anamnese, moet aan een immuundeficiëntie gedacht worden. Een afwijkende groeicurve bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties duidt volgens de review van de Vries in het algemeen op een onderliggende aandoening.

Andere orgaansystemen die aangedaan zijn naast de luchtwegen kunnen ook volgens het op expert-opinion gebaseerde artikel van Brand, Hoving en de Groot (11) wijzen op immuundeficiënties.

Gastroesophageale reflux (GER)

In de studie van Owayed et al. (1) werd bij 5% van de kinderen met een recidiverende pneumonie, GER als onderliggende oorzaak geclassificeerd. Voorts werd een associatie gevonden tussen respiratoire symptomen rondom de voeding en GER als onderliggende oorzaak voor recidiverende onderste luchtweginfecties. De gemiddelde leeftijd waarop de diagnose van GER werd gesteld was 1.4 jaar.

Patria en Esposito (8) beschrijven dat wanneer GER de onderliggende oorzaak is van recidiverende luchtweginfecties, deze infecties zich op verschillende locaties in de luchtwegen presenteren. Andere typische symptomen van GER zijn volgens de studie van Patria brandend maagzuur, regurgitatie en dysfagie.

Blecker et al. (12) onderzochten middels een prospectieve cohort studie 62 kinderen (van 2 tot 16 jaar oud) met chronische pulmonale klachten als bronchitis, chronische hoest en astma die opgenomen werden om een 24-uurs oesophageale pH-metrie te ondergaan om gastro-oesofageale reflux te diagnosticeren. Met behulp van vragenlijsten werd extra anamnestiche informatie verkregen. 62.9% van de patiënten met chronische pulmonale klachten had een afwijkende pH-metrie testuitslag. Geen van de onderzochte anamnestiche data (atopie, rokende ouders, huisdieren en een broer of zus met GER) bleek echter een significante positieve voorspellende waarde te hebben voor een positieve 24-uurs pH-metrie.

Cystische Fibrose

De presentatie van recidiverende luchtweginfecties op jonge leeftijd, malabsorptie, failure to thrive en een positieve familie-anamnese moeten volgens de narratieve review van Couriel (7) doen denken aan CF als onderliggende aandoening.

Recidiverende luchtweginfecties die zich op verschillende locaties presenteren worden door Patria en Esposito (8) onder andere geassocieerd met CF. Een voorgeschiedenis met neonatale geelzucht, slechte groei of malabsorptie, steatorroe en recidiverende pneumonie zouden bovendien suggestief zijn voor CF, alhoewel Patria ook beschrijft dat niet iedere patiënt zich presenteert met malabsorptie. Verder stelt Patria dat een positieve zweettest de diagnose CF bevestigt maar dat de test ook negatief kan zijn bij patiënten met atypische CF.

Ook Brand, Hoving en de Groot (11) beschrijven dat andere orgaansystemen (zoals het gastro-intestinale systeem) die aangedaan zijn naast de luchtwegen kunnen wijzen op CF.

Sinds mei 2011 wordt bij de hielprikscreening getest op mogelijke CF. Bij een negatieve hielpriktest en recidiverende luchtweginfecties met sterke verdenking op CF dient echter toch verder diagnostiek overwogen te worden omdat de test niet 100% sensitief is.

Primaire ciliarie dyskinesie (PCD)

In de studie van Coren et al. (13) werden 55 kinderen met PCD retrospectief onderzocht. De gemiddelde leeftijd waarop de diagnose werd gesteld was 4.4 jaar. PCD had zich voornamelijk gepresenteerd met onverklaarbare neonatale respiratoire distress (67%), vroege start van rhinitis (76%), persisterende sereuze otitis media (51%), situs inversus (69%) en chronische, productieve hoest (84%). Een combinatie van deze symptomen of broertjes of zusjes met PCD, geven volgens Coren et al. een grotere kans op PCD.

In de beschrijvende retrospectieve studie van Busquets et al., (14) waarin 34 kinderen met PCD en 1 patiënt met acilia werden bestudeerd, waren de meest frequent voorkomende initiële symptomen verlengde neonatale tachypneu (20%) en recidiverende onderste luchtwegproblematiek op de schoolleeftijd zoals recidiverende pneumonie (46%), moeilijk te behandelen astma (26%), bronchiëctasieën (8.6%) en atelectase (2.9%). Bij 46% van de patiënten kwamen één of meerdere van deze symptomen voor. De gemiddelde leeftijd waarop de diagnose werd gesteld was 3.6 jaar. Busquets et al. beschrijven situs inversus als karakteristiek symptoom van PCD dat in 50% van de patiënten aanwezig is.

Ferkol en Leigh (15) beschrijven in hun review klinische karakteristieken van PCD. Neonatale respiratoire distress, chronische pansinusitis en recidiverende otitis media zijn volgens de studie van Ferkol typische uitingen bij kinderen met de klassieke vorm van PCD. Situs inversus totalis wordt door Ferkol bij 50% van de kinderen met PCD beschreven.

Ook volgens Couriel (7) presenteert PCD zich over het algemeen op jonge leeftijd (<1 jaar) met tachypneu of een pneumonie. Op latere leeftijd ontstaan volgens Couriel klachten als een persisterende productieve hoest, recidiverende bovenste luchtweginfecties, atypische astma, gastroesophageale reflux en eventueel bronchiëctasieën. Bij het lichamelijk onderzoek wordt ook door Couriel in 50% van de gevallen een situs inversus beschreven.

Ook Patria en Esposito (8) stellen dat PCD zich al in de neonatale periode kan uiten met onverklaarbare tachypneu, respiratoire distress en recidiverende luchtweginfecties en dat 50% van de patiënten een situs inversus heeft.

Brand (11) beschrijft een associatie tussen chronische therapieresistente bovenste luchtweginfecties en PCD.

Anatomische pulmonale afwijkingen

Owayed et al. (1) beschrijven dat wanneer er sprake is van anatomische pulmonale afwijkingen bij kinderen met recidiverende onderste luchtweginfecties, deze infecties zich vaker op dezelfde locatie presenteren. De anatomische pulmonale afwijkingen werden in de studie van Owayed gediagnosticeerd op een gemiddelde leeftijd van 4 maanden; pas later, op een gemiddelde leeftijd van 3.5 jaar was er volgens de definitie van Owayed sprake van recidiverende pneumonie.

Ook Couriel (7) beschrijft dat kinderen met anatomische pulmonale afwijkingen vaker recidiverende infecties op dezelfde locatie hebben en dat de eerste pneumonie al op jonge leeftijd kan optreden. Bovendien is er volgens de studie van Couriel bij deze kinderen vaker sprake van een incomplete resolutie van de infectie na behandeling.

Patria en Esposito (8) stellen ook dat recidiverende infecties op dezelfde locatie en de start van klachten op jonge leeftijd kunnen wijzen op een congenitale pulmonale malformatie.

Brand (11) stelt juist dat het een aanname is dat sommige aandoeningen zich steeds in dezelfde longkwab presenteren middels een infectie en dat andere aandoeningen zich verspreid presenteren. Deze aanname zou niet evidence-based zijn.

Aspiratie corpus alienum

Ezer et al. (16) bestudeerden de medische dossiers van 191 kinderen die een bronchoscopie ondergingen wegens de verdenking op aspiratie van een corpus alienum. Een door een getuige meegemaakte aspiratie, een episode van verstikking, een acute start van hoesten en cyanose, een langdurige voorgeschiedenis van recidiverende luchtweginfecties, allergisch astma of bronchiolitis en de aanwezigheid van wheezing of zuurstofbehoefte waren in de studie van Ezer voorspellende factoren voor het vaststellen van een corpus alienum bij bronchoscopie. De gemiddelde leeftijd waarop aspiratie plaats vond was 3.1 jaar, met een range van 2 maanden tot 14 jaar. 74,3% van de kinderen met aspiratie was jonger dan 3 jaar, 26,7% was jonger dan 1 jaar.

In de narratieve review van Dikensoy, Usalan en Filiz (17) wordt beschreven dat 75% tot 85% van alle corpus alienum aspiraties optreden bij kinderen onder de 15 jaar en dat de meeste patiënten zelfs jonger dan 3 jaar zijn. Recidiverende haemoptoë, het acuut ontstaan van hoesten, wheezing, recidiverende bronchitis, pneumonie, bronchiëctasieën en chronische productieve hoest treden volgens Dikensoy regelmatig op na aspiratie van een corpus alienum. Van de kinderen met een aspiratie van een corpus alienum zou 50% geen duidelijke aspiratie in de anamnese hebben. Bij het lichamenlijk onderzoek van kinderen met een aspiratie van een corpus alienum wordt met name tachypneu, stridor, verminderd ademgeruis, gelokaliseerde wheezing en soms koorts vastgesteld.

Volgens Patria en Esposito (8) kunnen recidiverende luchtweginfecties die steeds in dezelfde longkwab optreden en een acute onset van hoesten met episodes van verstikking wijzen op een aspiratie van een corpus alienum.

Non-CF bronchiëctasieën

Volgens de narratieve review van Stafler en Carr (18) ontstaan bronchiëctasieën voornamelijk bij aandoeningen als immuundeficiënties, aspiratie, PCD en na infecties. Een chronische hoest (>8 weken) en dan met name een productieve hoest zou suggestief zijn voor bronchiëctasieën.

Evenals Stafler stelt ook Couriel (7) dat met name een persisterende wheeze of hoest (eerst droog, daarna productief) na een eerdere onderste luchtweginfectie kenmerkend zijn voor non-CF bronchiëctasieën.

Astma

Brand (11) beschrijft als onderscheidende symptomen tussen astma en een onderste luchtweginfectie wheezing als specifiek voor astma en symptomen als hoesten, tachypneu, algehele malaise, verminderd ademgeruis en bijgeluiden als specifiek voor een onderste luchtweginfectie. Bovendien beschrijft Brand dat astma regelmatig wordt verward met een recidiverende pneumonie en dat astma daardoor regelmatig onjuist als onderliggende aandoening wordt beschreven.

Achalasie

Hussain et al. (19) hebben middels een retrospectieve cohortstudie 33 dossiers van kinderen gediagnosticeerd met achalasia onderzocht. Recidiverende pneumonie kwam bij 9,1% van de kinderen voor. Hiernaast waren braken (84,8%), dysfagie (81,8%), moeite met slikken (70,3%) gewichtsverlies (54,1%), retrosternale pijn (30,3%) en hoesten (24,2%) de meest vóórkommende presenterende symptomen. Negen kinderen (27,3%) waren reeds gediagnosticeerd met onder andere aandoeningen als astma, cerebrale parese en duodenum atresie.

Localisatie

In de narratieve review van Vaughan et al. (20) wordt een associatie beschreven tussen de anatomische presentatie van de verschillende pneumonieën en de etiologie ervan. Pneumonieën die een enkele longkwab betreffen zijn geassocieerd met een intra-luminale obstructie (onder andere aspiratie van een corpus alienum), een extra-luminale compressie of met structurele anomalieën van de luchtwegen en het longparenchym. Pneumonieën die op verschillende locaties recidiveren zijn volgens Vaughan geassocieerd met een slikdysfunctie, astma, immuundeficiëntie, mucociliaire dysfunctie, structurele anomalieën en bronchopulmonale dysplasie.

Conclusies

Niveau 4 Failure to thrive kan in het algemeen wijzen op de aanwezigheid van een onderliggende aandoening bij recidiverende luchtweginfecties.

D De Vries 2001 (10)

Immuundeficiënties

Niveau 2 Failure to thrive is een symptoom dat kan wijzen op de aanwezigheid van immuundeficiënties.

B Owayed 2000 (1), Urschel 2009 (2), Hague 1994 (5)

| | | |
|-----------------|---|---|
| | D | <i>Couriel 2002 (7), Patria 2013 (8), De Vries 2012 (9)</i> |
| Niveau 2 | | <u>Recidiverende ernstige bacteriële of opportunistische infecties</u> in andere orgaansystemen kunnen symptomen zijn van een immuundeficiëntie. B <i>Urschel 2009 (2), Bernatowska 2006 (3)</i> D <i>Gray 2011(6), Couriel 2002(7), Patria 2013(8), De Vries 2001(10), Brand 2012 (11)</i> |
| Niveau 3 | | <u>Gastro-intestinale problematiek</u> als chronische diarree en malabsorptie is geassocieerd met immuundeficiënties, ook bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties. B <i>Hague 1994 (5)</i> D <i>Gray 2011(6), De Vries 2012 (9)</i> |
| Niveau 4 | | Een <u>positieve familieanamnese</u> voor immuundeficiënties bij een kind met recidiverende luchtweginfecties is suggestief voor een immuundeficiëntie. D <i>Gray 2011(6), Couriel 2002 (7), Patria 2013 (8), De Vries 2012 (9), De Vries 2001 (10)</i> |

Gastro-oesofageale reflux

| | | |
|-----------------|--|--|
| Niveau 2 | | Recidiverende luchtweginfecties in combinatie met <u>voeding gerelateerde problemen</u> als dysfagie, braken en regurgitatie kunnen wijzen op gastro-oesofageale reflux met aspiratie. B <i>Carr 2000 (21), Owayed 2000 (1)</i> D <i>Patria 2013 (8)</i> |
| Niveau 3 | | <u>Failure to thrive</u> is een symptoom dat kan wijzen op de aanwezigheid van gastro-oesofageale reflux bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties. B <i>Carr 2000 (21)</i> |
| Niveau 4 | | Onderste luchtweginfecties die op <u>verschillende locaties</u> recidiveren kunnen passen bij gastro-oesofageale reflux met aspiratie. D <i>Patria 2013 (8)</i> |

Cystische fibrose

| | | |
|-----------------|--|---|
| Niveau 4 | | <u>Failure to thrive</u> is een symptoom dat kan wijzen op de aanwezigheid van cystische fibrose bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties. D <i>Couriel 2002 (7), Patria 2013 (8), Brand 2012 (11)</i> |
| Niveau 4 | | Recidiverende luchtweginfecties in combinatie met <u>chronische diarree en malabsorptie</u> zijn suggestief voor cystische fibrose. D <i>Couriel 2002 (7), Patria 2013 (8), Brand 2012 (11)</i> |
| Niveau 4 | | Een <u>positieve familieanamnese voor CF</u> bij een kind met recidiverende luchtweginfecties moet eerder doen denken aan CF. D <i>Couriel 2002 (7)</i> |

Non-CF bronchiëctasieën

| | | |
|-----------------|--|--|
| Niveau 4 | | Een <u>chronische productieve hoest</u> in combinatie met of ontstaan na recidiverende luchtweginfecties kan passen bij non-CF bronchiëctasieën. |
|-----------------|--|--|

D *Stafler 2010 (18), Couriel 2002 (7)*

Primaire ciliaire dyskinesie

Niveau 3 Situs inversus in een specifiek symptoom voor primaire ciliaire dyskinesie; bij 50-69% van de patiënten is er sprake van een situs inversus.

B *Busquets 2013 (14)*
 C *Coren 2002 (13), Felix 2000 (22)*
 D *Ferkol 2006 (15), Couriel 2002 (7), Patria 2013 (8)*

Niveau 3 Neonatale respiratoire tachypneu/distress met later recidiverende luchtweginfecties zijn suggestief voor primaire ciliaire dyskinesie.

B *Busquets 2013 (14)*
 C *Coren 2002 (13), Felix 2000 (22)*
 D *Ferkol 2006 (15), Couriel 2002 (7), Patria 2013 (8)*

Niveau 3 De symptomen van primaire ciliaire dyskinesie treden meestal in het eerste levensjaar op, terwijl de leeftijd waarop de diagnose gesteld wordt uiteen loopt van 3,6 tot 4,4 jaar. Hoe jonger de leeftijd bij klachtenpresentatie, hoe hoger de verdenking.

B *Busquets 2013 (14)*
 C *Coren 2002 (13)*
 D *Ferkol 2006 (15), Couriel 2002 (7), Patria 2013 (8)*

Niveau 3 Een positieve familieanamnese voor primaire ciliaire dyskinesie bij een kind met recidiverende luchtweginfecties moet aanleiding geven tot diagnostiek naar deze aandoening.

C *Coren 2002 (13)*
 D *Ferkol 2006 (15)*

Tracheobronchiale anomalie

Niveau 3 Onderste luchtweginfecties die steeds op dezelfde locatie recidiveren zijn suggestief voor een tracheobronchiale anomalie.

B *Owayed 2000 (1)*
 D *Couriel 2002 (7), Patria 2013 (8), Vaughan 2002 (20)*

Niveau 3 Recidiverende luchtweginfecties die zich op jonge leeftijd presenteren kunnen wijzen op een tracheobronchiale anomalie. Hoe jonger de leeftijd bij klachtenpresentatie, hoe hoger de verdenking.

B *Owayed 2000 (1)*
 D *Couriel 2002 (7), Patria 2013 (8)*

Aspiratie van een corpus alienum

Niveau 2 Een acuut begin van een productieve hoest en wheezing of een anamnese van een mogelijke aspiratie bij een kind met recidiverende luchtweginfecties is suggestief voor de aspiratie van een corpus alienum.

B *Ezer 2011(16), Karakoc 2007 (23), Baharloo 1999 (24)*
 C *Dikensoy 2002 (17)*
 D *Couriel 2002 (7), Patria 2013 (8)*

Niveau 2 Indien verminderd ademgeruis en (gelokaliseerde) wheezing bij het lichamelijk onderzoek worden vastgesteld kan dit wijzen op aspiratie van een corpus alienum.

| | |
|--|---|
| | B Karakoc 2007 (23), Baharloo 1999 (24) C Dikensoy 2002 (17) |
|--|---|

| | |
|-----------------|---|
| Niveau 4 | Onderste luchtweginfecties die <u>steeds op dezelfde locatie</u> recidiveren kunnen passen bij de aspiratie van een corpus alienum. D Vaughan 2002 (20), Patria 2013 (8) |
|-----------------|---|

| | |
|-----------------|--|
| Niveau 3 | <u>Recidiverende haemoptoë</u> in combinatie met recidiverende luchtweginfecties kan passen bij een geaspireerd corpus alienum. B Karakoc 2007 (23) C Dikensoy 2002 (17) |
|-----------------|--|

Astma

| | |
|-----------------|---|
| Niveau 3 | <u>Wheezing</u> in combinatie met recidiverende luchtweginfecties kan wijzen op astma. D Brand 2012 (11) |
|-----------------|---|

Achalasie

| | |
|-----------------|--|
| Niveau 3 | <u>Braken, dysfagie, gewichtsverlies, retrosternale pijn en hoesten</u> in combinatie met recidiverende onderste luchtweginfecties kunnen passen bij achalasie. C Hussain 2002 (19) |
|-----------------|--|

| | |
|-----------------|--|
| Niveau 4 | Onderste luchtweginfecties bij achalasie kunnen op <u>verschillende locaties</u> recidiveren. D Vaughan 2002 (20) |
|-----------------|--|

Chronische aspiratie

| | |
|-----------------|--|
| Niveau 3 | <u>Failure to thrive</u> kan optreden ten gevolge van chronische aspiratie. B Bauer 1999 (25) |
|-----------------|--|

Overige overwegingen

Middels de Delphi methode werd voor de volgende stellingen consensus onder de experts verkregen:

- Het is aanbevolen om bij de eerste presentatie van een patiënt met recidiverende luchtweginfecties onderscheid te maken in het type en de locatie van de klacht. Hierbij dienen de volgende groepen onderscheiden te worden: kinderen met recidiverende bovenste luchtweginfecties, kinderen met recidiverende onderste luchtweginfecties op dezelfde locatie en kinderen met recidiverende onderste luchtweginfecties op verschillende locaties.
- Bij recidiverende luchtweginfecties in combinatie met diarree en/of failure to thrive bij jonge kinderen dienen CF en (S)CID als eerste diagnostische stap uitgesloten te worden, indien FTT niet verklaard kan worden door onvoldoende intake. Verder is het van belang een brede differentiaal diagnose te overwegen.
- Indien er sprake is van situs inversus bij een patiënt met recidiverende bovenste en/of onderste luchtweginfecties dient eerst PCD uitgesloten te worden alvorens andere diagnostiek ingezet wordt.
- Bij aanwezigheid van recidiverende ernstige bacteriële of opportunistische infecties buiten de luchtwegen (bv sepsis, meningitis, PCP) dient eerst een immunodeficiëntie te worden uitgesloten. Dit kan volgens het 'protocol diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis'(26).
- Bij aanwezigheid van een positieve familieanamnese voor de specifieke erfelijke aandoeningen CF, PCD en erfelijke immunodeficiënties, dienen eerst deze aandoeningen te worden uitgesloten, alvorens andere mogelijke onderliggende aandoeningen worden overwogen.

De werkgroep constateert dat ook bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties, maar zonder de symptomen die in dit hoofdstuk zijn beschreven, sprake kan zijn van een onderliggende aandoening.

Aanbevelingen

Bij onderste luchtweginfecties die op dezelfde locatie recidiveren moet diagnostiek naar een tracheobronchiale anomalie of een aspiratie van een corpus alienum overwogen worden.

Failure to thrive bij kinderen met een recidiverende luchtweginfectie moet aanleiding geven tot diagnostiek naar een onderliggende aandoening indien niet verklaard door onvoldoende intake; in het bijzonder naar immuundeficiënties, gastro-oesofageale reflux, cystische fibrose en non-CF bronchiëctasieën.

Een positieve familieanamnese voor erfelijke aandoeningen als immuundeficiënties, cystische fibrose en primaire ciliaire dyskinesie, moet bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties aanleiding geven tot diagnostiek naar deze aandoeningen.

Bij aanwezigheid van recidiverende ernstige bacteriële of opportunistische infecties buiten de luchtwegen en/of gastro-intestinale problematiek in combinatie met recidiverende luchtweginfecties is diagnostiek naar immuundeficiënties geïndiceerd.

Indien er sprake is van situs inversus naast recidiverende luchtweginfecties is diagnostiek naar PCD geïndiceerd.

Bij aanwezigheid van aan voeding gerelateerde symptomen als dysfagie, braken en regurgitatie in combinatie met recidiverende luchtweginfecties, moet de diagnose gastro-oesofageale reflux met aspiratie overwogen worden.

Chronische diarree in combinatie met recidiverende luchtweginfecties dient aanleiding te geven tot diagnostiek naar CF en gecombineerde immuundeficiënties.

Literatuur

- Owayed AF, Campbell DM, Wang EEL. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(2):190-4.
- Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, Notheis G, Jansson A, Belohradsky BH. Common Variable Immunodeficiency Disorders in Children: Delayed Diagnosis Despite Typical Clinical Presentation. *J Pediatr.* 2009;154(6):888-94.
- Bernatowska E, Mikoluc B, Krzeski A, Piatosa B, Gromek I. Chronic rhinosinusitis in primary antibody immunodeficient patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(9):1587-92.
- Boyle RJ, Le C, Balloch A, Tang MLK. The clinical syndrome of specific antibody deficiency in children. *Clin Exp Immunol.* 2006;146(3):486-92.
- Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. *Archives of disease in childhood.* 1994;70(4):260-3.
- Gray PE, Namasivayam M, Ziegler JB. Recurrent infection in children: when and how to investigate for primary immunodeficiency? *Journal of paediatrics and child health.* 2012;48(3):202-9.
- Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections Review. *Br Med Bull.* 2002;61:115-32.
- Patria MF, Esposito S. Recurrent lower respiratory tract infections in children: a practical approach to diagnosis Review. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14(1):53-60.
- de Vries E, European Society for Immunodeficiencies m. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(1):108-19.
- de Vries E. Immunological investigations in children with recurrent respiratory infections. *Paediatr Respir Rev.* 2001;2(1):32-6.
- Brand PLP, Hoving MFP, de Groot EP. Evaluating the child with recurrent lower respiratory tract infections Review. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13(3):135-8.
- Blecker U, De Pont SMHB, Hauser B, Chouraqui JP, Gottrand F, Vandenplas Y. The role of 'occult' gastroesophageal reflux in chronic pulmonary disease in children. *ACTA GASTRO-ENTEROL BELG.* 1995;58(5-6):348-52.
- Coren ME, Meeks M, Morrison I, Buchdahl RM, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta paediatrica.* 2002;91(6):667-9.
- Busquets RM, Caballero-Rabasco MA, Velasco M, Lloreta J, Garcia-Algar O. Primary Ciliary Dyskinesia: Clinical Criteria Indicating Ultrastructural Studies. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(3):99-104.
- Ferkol T, Leigh M. Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress Review. *Semin Perinatol.* 2006;30(6):335-40.
- Ezer SS, Oguzkurt P, Ince E, Temiz A, Calskan E, Hicsonmez A. Foreign body aspiration in children: Analysis of diagnostic criteria and accurate time for bronchoscopy. *Pediatr Emerg Care.* 2011;27(8):723-6.

17. Dikensoy O, Usalan C, Filiz A. Foreign body aspiration: clinical utility of flexible bronchoscopy Review. *Postgrad Med J.* 2002;78(921):399-403.
18. Stafler P, Carr SB. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: Its diagnosis and management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010;95(3):73-82.
19. Hussain SZ, Thomas R, Tolia V. A review of achalasia in 33 children. *Digestive diseases and sciences.* 2002;47(11):2538-43.
20. Vaughan D, Katkin JP. Chronic and recurrent pneumonias in children. *Semin Respir Infect.* 2002;17(1):72-84.
21. Carr MM, Nguyen A, Nagy M, Poje C, Pizzuto M, Brodsky L. Clinical presentation as a guide to the identification of GERD in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000;54(1):27-32.
22. Felix H, Holzmann D. Function and ultrastructure of cilia in primary ciliary dyskinesia. *Schweiz Med Wochenschr.* 2000;130(19):699-704.
23. Karakoc F, Cakir E, Ersu R, Uyan ZS, Colak B, Karadag B, et al. Late diagnosis of foreign body aspiration in children with chronic respiratory symptoms. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(2):241-6.
24. Baharloo F, Veyckemans F, Francis C, Biettlot MP, Rodenstein DO. Tracheobronchial foreign bodies: presentation and management in children and adults. *Chest.* 1999;115(5):1357-62.
25. Bauer ML, Lyrene RK. Chronic aspiration in children: Evaluation of the lipid-laden macrophage index. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28(2):94-100.
26. Protocol for diagnosing primary immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2012.

Hoofdstuk 5. Diagnostiek onderliggende aandoeningen

5.1. Aanvullende diagnostiek voor het aantonen van specifieke onderliggende aandoeningen bij recidiverende luchtweginfecties

Uitgangsvraag

Welke diagnostiek is nodig om een specifieke onderliggende aandoening te diagnosticeren bij kinderen die zich presenteren met recidiverende luchtweginfecties?

Werkwijze

De commissie heeft ervoor gekozen om voor het beantwoorden van deze vraag uit te gaan van bestaande Nederlandse en internationale diagnostische protocollen en richtlijnen en niet om voor iedere separate aandoening een literatuurschets te verrichten. Voor die laatste optie waren onvoldoende mankracht en middelen beschikbaar en bovendien bleek uit het systematische literatuuronderzoek dat voor de voorgaande hoofdstukken is uitgevoerd, dat de intensieve zoektocht naar bruikbare evidence een zeer beperkte opbrengst had. Bruikbare artikelen die uit het literatuuronderzoek voor de voorgaande hoofdstukken naar voren zijn gekomen zijn in dit hoofdstuk meegenomen. De bevindingen uit de voorgaande hoofdstukken, zowel qua evidence als voor wat betreft de resultaten van de Delphi studie, vormen de belangrijkste basis voor de aanbevelingen in dit hoofdstuk.

De volgende protocollen en richtlijnen zijn geraadpleegd:

- Voor aanvullende diagnostiek van primaire immunodeficiënties zijn de diagnostische criteria van de European Society for Immunodeficiency (ESID) (zie <http://esid.org/Working-Parties/Clinical/Resources>) en het protocol diagnostiek naar afweerstoornissen van de ESID (1) als uitgangspunt genomen. Verder zijn de definities van de International Union of Immunological Societies (IUIS) in de beoordeling meegenomen (2). Daarnaast is het werkboek kinderimmunologie van de sectie Pediatrische Infectieziekten & Immunologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) (2014) (3) geraadpleegd omdat dit werkboek een interpretatie van bovengenoemde diagnostische criteria voor de Nederlandse situatie weergeeft.
- Voor alle primair pulmonale aandoeningen is het werkboek kinderlongziekten van de NVK (2012) (4) geraadpleegd.
- Voor wat betreft de diagnostiek naar cystische fibrose (CF) is de Nederlandse NVALT/NVK/NCFS richtlijn "Cystic Fibrosis" (2008) als uitgangspunt genomen.
- Voor bronchiëctasieën zijn de British Thoracic Society (BTS) guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children (5) en de BTS guideline non-CF bronchiectasis (6) geraadpleegd.
- Voor de diagnostische rol van flexibele bronchoscopie is de European Respiratory Society (ERS) guideline flexible endoscopy of paediatric airways (7) geraadpleegd.
- Voor de diagnostiek van interstitiële longziekten is de American Thoracic Society Guideline "classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy" (2013) geraadpleegd (8).
- Voor de diagnostiek van primaire ciliaire dyskinesie (PCD) is het ERS document "Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children" (9) gebruikt. Tevens is het werkboek kinderlongziekten van de NVK (2012) (4) geraadpleegd.

Daarnaast is gebruik gemaakt van de in de werkgroep aanwezige expertise. De combinatie van bovenstaande richtlijnen, de expertise van de werkgroepleden en de bevindingen in de hoofdstukken 2 tot en met 4, heeft geleid tot de resultaten die hieronder zijn beschreven.

Diagnostiek van primaire immunodeficiënties

In Tabel 1 is een samenvatting gegeven van de diagnostische onderzoeken die nodig zijn om een specifieke onderliggende immunodeficiëntie vast te stellen op basis van de diagnostische criteria van de European Society for Immunodeficiency (ESID) (<http://esid.org/Working-Parties/Clinical/Resources>), de IUIS criteria (2) en het protocol diagnostiek naar afweerstoornissen van de ESID (1). Tabel 1 beschrijft de meest vóórkomende primaire immunodeficiënties en primaire immunodeficiënties die op (korte) termijn ernstige complicaties kunnen geven als de diagnose niet tijdig wordt gesteld.

Bij alle immunodeficiënties die gepaard gaan met een verlaging van het IgG (agammaglobulinemie, klasse switch re-combinatie deficiëntie en Common Variable immunodeficiëntie) is het bepalen van de immunoglobuline isotypes (IgG, IgA en IgM) de hoeksteen. Indien de waarden verlaagd zijn ten opzichte van de leeftijdgerelateerde normaalwaarden

moeten daarnaast ook andere oorzaken van een hypogammaglobulinemie zoals verlies via darm of nieren worden uitgesloten.

Voor de diagnose specifieke anti-polysacharide antistofdeficiëntie is de interpretatie van de vaccinatierespons op pneumococcon polysacharide vaccinatie cruciaal. Er is geen (inter)nationale standaard voor de interpretatie van respons op pneumococcon polysacharide vaccinatie. Borgers et al. (10) geeft pneumococcon serotype specifieke referentiewaarden op basis van vaccinaties bij kinderen en volwassenen met recidiverende luchtweginfecties zonder een onderliggende immuundeficiëntie. Deze waarden zijn echter niet algemeen geaccepteerd. Het werkboek kinderimmunologie houdt een respons aan op van $> 1 \mu\text{g/ml}$ in tenminste de helft van de gemeten serotypes, rekening houdend met eventuele pneumococcon conjugaat vaccinatie in het verleden. Daarom moet de bij de interpretatie van de respons op pneumococcon polysachariden de interpretatie van het laboratorium waar de bepalingen zijn verricht worden meegenomen in de overwegingen.

Diagnostiek van pulmonale aandoeningen

Het diagnostische beleid voor het vinden van pulmonale aandoeningen bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties is samengevat in tabel 2.

Cystische fibrose

Voor diagnostiek naar CF volgt de werkgroep de Nederlandse CF richtlijn, die is gebaseerd op de Europese CF diagnostiek richtlijn van de European CF Diagnostic Working Group (de Boeck et al., 2006(11)). Uitgangspunt is dat kinderen bij verdenking gescreend worden door middel van de zweettest, waarbij afhankelijk van de uitslag verder diagnostiek door middel van DNA onderzoek en/of functionele diagnostiek wordt verricht. Omdat er vanaf 2011 neonatale screening naar CF wordt verricht is de verwachting dat het aantal CF diagnoses bij kinderen die zich presenteren met recidiverende luchtweginfecties na de neonatale periode in het geboortecohort vanaf 2011 sterk zal afnemen. Bij kinderen met een negatieve hieprikscreening kan in uitzonderlijke gevallen toch sprake zijn van CF en dient verdere diagnostiek overwogen te worden.

Astma

Recidiverende luchtweginfecties zijn geen onderdeel van de presentatie van astma, maar klachten van recidiverend hoesten zijn dat wel (NVK richtlijn astma 2013). Daarom moet de diagnose astma worden overwogen bij alle kinderen met recidiverende hoestklachten die verwezen worden naar een kinderarts, ook al is de verwijfsreden recidiverende luchtweginfecties. Het diagnostische algoritme van de astmarichtlijn definieert de klinische verschijnselen die de diagnose van astma waarschijnlijker dan wel onwaarschijnlijker maken. Indien er alleen symptomen ten tijde van verkoudheid/bovenste luchtweginfectie aanwezig zijn, naast andere redenen die volgens de astmarichtlijn de diagnose van astma onwaarschijnlijker maken, dan kan de voor ons liggende richtlijn van toepassing zijn.

Congenitale afwijkingen van de luchtwegen

Voor de diagnostiek van congenitale afwijkingen van de centrale luchtwegen is geen richtlijn beschikbaar. De ERS guideline flexible endoscopy of paediatric airways (7) benoemt het belang van flexibele bronchoscopie voor de diagnostiek van anatomische afwijkingen van de luchtwegen en noemt naast tekenen van obstructie (stridor, dyspoe) recidiverende pneumonie en persisterende infiltraten op een X-thorax als redenen om de bronchoscopie voor deze indicatie te verrichten. Volgens het werkboek kinderpulmonologie van de NVK en expert opinion binnen de werkgroep heeft zowel een flexibele bronchoscopie als een CT thorax (met of zonder contrast) belangrijke aanvullende diagnostische waarde. Afhankelijk van de aard van de congenitale afwijkingen kan een MRI thorax, een CT angiografie een conventionele angiografie of een slikfoto aanvullende informatie opleveren.

Primaire ciliaire dyskinesie

Voor de diagnostiek van PCD volgt de werkgroep het consensus statement van de ERS (9). Bij kinderen ouder dan 5 jaar adviseert dit consensus statement nasale NO meting als screeningstest te gebruiken bij klinische verdenking op PCD. Bij een positieve screeningstest bestaat het vervolgonderzoek uit het aantonen van een structureel of functioneel cilia defect in een biopt van het neusslijmvlies. Genetisch onderzoek kan een rol spelen bij verdere diagnostiek, maar speelt geen rol in de initiële evaluatie van PCD.

Aspiratie corpus alienum

Voor de diagnose aspiratie corpus alienum is (starre) bronchoscopie de gouden standaard (7). Aydogan et al.(12) (2006) verrichten een retrospectieve studie van 1887 bronchoscopieën die werden verricht vanwege verdenking aspiratie corpus alienum, waarbij de bronchoscopische bevindingen werden gerelateerd aan klinische symptomen. Een corpus alienum werd aangetroffen bij 96,3% van de patiënten met een positieve anamnese van aspiratie, maar ook in 28,1% van de patiënten met een negatieve anamnese. De belangrijkste klacht en indicatie voor de bronchoscopie was in dit geval een chronische irritatieve hoest. 34% van deze patiënten had een normale thoraxfoto. Een normale X-thorax sluit

een aspiratie corpus alienum dus niet uit, maar kan bij aanwezigheid van een radio opaak corpus alienum, hyperinflatie of atelectase wel de verdenking op een aspiratie van een corpus alienum ondersteunen.

Chronisch recidiverende (micro)aspiratie

De diagnose chronisch recidiverende pulmonale (micro)aspiratie is complex. Er is geen (inter)nationale richtlijn en het werkboek kinderlongziekten biedt weinig houvast. Ahrens et al. (13) (1999) onderzochten de semiquantitative lipid-laden macrophage (LLM) score die werd verkregen door middel van bronchoscopie en lavage bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties. Zij vergeleken een groep met gastro-oesofageale reflux aangetoond middels pH-metrie en/of slikfoto met een groep gezonde kinderen en kinderen met chronisch longziekte zonder gastro-oesofageale reflux (GER). Kinderen met GER hadden een significant hogere LLM score dan kinderen zonder longaandoening en kinderen met recidiverende pneumonie zonder GER. Blecker et al. (14) (1995) verrichtten 24 uren pH metrie bij een groep van 62 kinderen met chronische longklachten. 62% van deze kinderen had een afwijkende pH-metrie. Behandeling met cisapride gaf verbetering van de klachten, maar omdat deze studie geen controlegroep heeft is dit niet goed te interpreteren. Borrelli et al. (15) (2010) verrichtten multichannel intraluminal impedance and pH (MII-pH) monitoring, en bronchoscopie met BAL en lipid laden macrofaag index (LLM) bij 21 kinderen met astma, recidiverende long consolidaties of recidiverende laryngotracheïtis. Het aantal episodes niet zure reflux proximaal in de oesofagus was hoger bij kinderen met recidiverende pulmonale consolidaties en had positieve correlatie met de LLM index. Chen et al. (16) (1991) verrichtten 24 uren pH-metrie bij 23 kinderen met recidiverende luchtweginfecties (leeftijd van 3-24 maanden) en vonden bij 21 van de 23 kinderen aanwijzingen voor GER. Behandeling van de GER leidde tot vermindering van de respiratoire klachten. Omdat er geen controlegroep is, heeft deze studie weinig zeggingskracht.

Samenvattend zijn er onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over de diagnostiek van (micro)aspiratie als oorzaak van recidiverende luchtweginfecties. Mogelijk is er een rol weggelegd voor zowel 24 uren pH-metrie, bronchoscopie met BAL en LLM bepaling als een slikfoto. Over de interpretatie van deze diagnostiek bestaat echter geen eenduidigheid.

Non-CF bronchiëctasieën

Voor de diagnostiek van bronchiëctasieën is de BTS guideline bronchiëctasieën geraadpleegd (6). Deze richtlijn adviseert bij alle patiënten met verdenking bronchiëctasieën een X-thorax te maken. HRCT thorax is echter het onderzoek van keuze voor het definitief aantonen van bronchiëctasieën. Verder is volgens de BTS guideline bronchoscopie geïndiceerd indien bronchiëctasieën maar in één longkwab aanwezig zijn.

Diffuse interstitiële longziekten

Voor de diagnostiek van diffuse interstitiële longziekte op kinderleeftijd wordt verwezen naar de American thoracic society (ATS) guideline: Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy (2013) (8). De definitie diffuse interstitiële longziekte bestaat uit tenminste drie van de vier volgende criteria: (1) Respiratoire symptomen (hoest, snelle ademhaling en/of dyspnoe en/of verminderde inspanningstolerantie) (2) respiratoire afwijkingen bij lichamelijk onderzoek (tachypneu, afwijkingen bij auscultatie, intrekkingen, horlogeglasnagels, trommelstokvingers, failure to thrive, respiratoire insufficiëntie) (3), hypoxemie en (4) diffuse afwijkingen op een X-thorax of HRCT thorax. Recidiverende luchtweginfecties maken dus geen deel uit van de diagnostische criteria, maar kunnen wel vóórkomen bij patiënten met interstitiële longziekten. Een X-thorax, HRCT thorax en in sommige gevallen een longbiopsie maken deel uit van het diagnostische beleid.

Aanbevelingen

Tabel 1. Diagnostische strategie voor het aantonen van primaire immunodeficiënties

| Immunodeficiëntie | Diagnostische overwegingen |
|--|--|
| (X-linked) agammaglobulinemie | <ul style="list-style-type: none"> • Start klachten leeftijd <5 jaar (soms later); • Serum IgG, IgA, IgM <-2 SD van normaal; • Immunofenotypering van B, T en NK cellen: B-cellen <2% van lymfocyten of absolute aantallen <-2 SD van leeftijdsgerelateerde normaalwaarde; • Genetische diagnostiek: mutatie in BTK gen bij jongens (of afwezig mRNA of afwezig BTK eiwit), mutatie in AR agammaglobulinemie genen bij jongens of meisjes; • Response op eiwit en/of polysaccharide vaccinatie antigenen verlaagd of afwezig (eventueel verlaagde isohemagglutinine); • Bij afwezigheid genetische diagnose: uitsluiten andere oorzaken van agammaglobulinemie: onder andere verlies via darm/nieren, medicatiegebruik (bijvoorbeeld immuunsuppressiva), hematologische maligniteiten; |
| (X-linked) Klasse switch recombinitie deficiëntie (Voorheen; hyper IgM syndroom) | <ul style="list-style-type: none"> • Serum IgG en IgA <-2 SD van normaal, IgM normaal of verhoogd; • Bij jongens: CD40L expressie op T-cellen na stimulatie: verlaagd; • Respons op zowel eiwit als polysaccharide vaccinatie antigenen: verlaagd (eventueel verlaagde isohemagglutinine); • Genetische diagnostiek: mutatie in CD40L gen bij jongens, mutatie in AR genen die klasse switch recombinitie deficiëntie geven bij jongens en meisjes (waaronder AID, UNG); |
| Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID) | <ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd bij diagnose ouder dan 4 jaar; • Serum IgG, IgA en IgM; IgG en IgA verlaagd, IgM normaal of verlaagd; • B, T en NK cel analyse: B-cellen meestal normaal, soms verlaagd; • Vaccinatierespons verlaagd, echter geen consensus over welke vaccinatie antigenen gebruikt moeten worden. Memory B-cellen verlaagd; • Uitsluiten andere oorzaken van hypogammaglobulinemie: onder andere verlies via darm/nieren, medicatiegebruik (bijvoorbeeld immuunsuppressiva), hematologische maligniteiten, agammaglobulinemie, klasse switch recombinitie deficiëntie; |
| IgA deficiëntie | <ul style="list-style-type: none"> • IgA verlaagd, IgG en IgM normaal; |
| IgG subklasse deficiëntie | <ul style="list-style-type: none"> • Onderzoek bij kinderen >2-4 jaar; • Serum IgG, IgA en IgM normaal; • IgG subklasse verlaagd (IgG1, IgG2, IgG3) (IgG4) |

| | |
|---|--|
| | <p>klinisch niet relevant);</p> |
| Specifieke polysaccharide antistofdeficiëntie | <ul style="list-style-type: none"> • Respons op pneumococcon polysaccharide vaccinatie verminderd; geen consensus criteria. Serotypes meten voor en 3-6 weken na vaccinatie; |
| Transiënte hypogammaglobulinemie van de kinderleeftijd | <ul style="list-style-type: none"> • IgG en IgA verlaagd, IgM meestal normaal; • Lymfocyten subsets; normale B-cellen en T-cellen; • Meestal; normale respons op vaccinatie; • Herstel binnen 4-7 jaar; |
| Benigne neutropenie van de kinderleeftijd | <ul style="list-style-type: none"> • Volledig bloedbeeld met differentiatie: bij herhaling absoluut aantal neutrofielen <-2 SD van normaal; • Geen ernstige infecties; • Geen congenitale neutropenie; • Antistoffen tegen granulocyten: vaak aanwezig; • Overweeg genetische diagnostiek bij persistent zeer lage neutrofielen: geen afwijkingen in <i>ELANE2</i> en <i>HAX1</i>; |
| Congenitale neutropenie | <ul style="list-style-type: none"> • Volledig bloedbeeld met differentiatie: bij herhaling verlaagde neutrofiele granulocyten, vaak < 0,5x10⁹/L, normale trombocyten en Hb; • Beenmerg onderzoek: rijpingsstop myeloïde celreeks; • Genetische diagnostiek: <i>ELANE2</i>, <i>HAX1</i>; |
| Granulocyten functiestoornissen; Chronische granulomateuze ziekte (CGD), Leukocyten adhesie deficiëntie (LAD), lazy leukocyte syndroom) | <ul style="list-style-type: none"> • Granulocyten functie onderzoek: respiratory burst (killing), fagocytose en chemotaxie; • CGD; gestoorde respiratory burst; • Lazy leukocyte syndroom: gestoorde chemotaxie; • Fenotypering neutrofiele granulocyten: lage expressie van CD18 in LAD type 1; • Genetische diagnostiek; |
| Gecombineerde immuundeficiëntie (CID, (S)CID) | <ul style="list-style-type: none"> • IgG, IgA en IgM; allen verlaagd; • Volledig bloedbeeld met differentiatie: meestal lymfopenie (let op: gebruik leeftijdsgerelateerde normaalwaarden!); • Immunofenotypering lymfocyten: verlaagde T-cellen, soms ook verlaagde B-cellen en/of NK-cellen; • Genetische diagnostiek; |
| Complement deficiëntie | <ul style="list-style-type: none"> • Screening complement deficiëntie (CH50, AP50 of vergelijkbare assay); • Bepaling individuele complement factoren; • Genetische diagnostiek; • MBL deficiëntie niet klinisch relevant; |

| Overige immunodeficiënties inclusief syndromale immunodeficiënties | <ul style="list-style-type: none"> • Zie ESID diagnostisch protocol, werkboek kinderimmunologie van de NVK en IUIS criteria; |
|--|--|
| Tabel 2. Diagnostische strategie voor het aantonen van pulmonale aandoeningen | |
| Onderliggende aandoening | Diagnostische overwegingen |
| Cystische fibrose | Zie CF richtlijn: <ul style="list-style-type: none"> • Zweettest; • DNA onderzoek; • Functionele CF diagnostiek; |
| Congenitale afwijkingen van de luchtwegen, inclusief luchtwegmalacie | <ul style="list-style-type: none"> • X-thorax; • HRCT-thorax; • Bronchoscopie; • Longfunctieonderzoek; <p>Zonodig bij verdenking (vaat)compressie luchtwegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Slikfoto; • CT-thorax met contrast (vaat beoordeling)* • MRI thorax (in overleg met expert); |
| Primaire ciliaire dyskinesie | <ul style="list-style-type: none"> • Nasale NO screening; • Neusslijmvliesbiopsie voor functioneel en structureel cilium onderzoek; • X-thorax, Echo abdomen (situs inversus); • DNA diagnostiek heeft beperkte waarde; |
| Aspiratie corpus alienum | <ul style="list-style-type: none"> • X-thorax (kan normaal zijn); • (Starre) bronchoscopie; |
| Chronische recidiverende (micro)-aspiratie | Geen consensus over waarde van aanvullende diagnostiek; mogelijkheden: <ul style="list-style-type: none"> • X-thorax; • Bronchoscopie met BAL en LLM index; • 24 uurs pH metrie; • Slikfoto; |
| (non-CF) bronchiëctasieën | <ul style="list-style-type: none"> • X-thorax (kan normaal zijn) • HRCT thorax; • Voor verdere work-up zie BTS guideline |
| Diffuse interstitiële longziekten | <ul style="list-style-type: none"> • X-thorax; • HRCT thorax; • Longbiopsie; |
| *Overweeg sterk in tertiair centrum met expertise kinderradiologie (HRCT, volume gecontroleerd, inachtneming stralingsbelasting en sedatie kind) | |

5.2. Indicaties en volgorde aanvullende diagnostiek

Uitgangsvragen

1. Bij welk (complex van) symptomen is er een indicatie om aanvullende diagnostiek in te zetten naar een onderliggende aandoening bij recidiverende luchtweginfecties?
2. Welke diagnostiek is geïndiceerd bij welk (complex van) symptomen?
3. In welke volgorde moet de aanvullende diagnostiek verricht worden?

Wetenschappelijke onderbouwing

Werkwijze

In hoofdstuk 5.2 is de informatie uit hoofdstuk 2, 3, 4 en 5.1 geïntegreerd, daarom verwijst dit hoofdstuk frequent naar de voorgaande hoofdstukken. Voor de eerste uitgangsvraag, 'bij welk(e) (complex van) symptomen is er een indicatie om aanvullende diagnostiek in te zetten naar onderliggende aandoeningen bij recidiverende luchtweginfecties?', wordt onder andere verwezen naar hoofdstuk 2, waar de normale incidentie van bovenste en onderste luchtweginfecties is beschreven en hoofdstuk 3, waar een definitie van recidiverende bovenste en onderste luchtweginfecties is geformuleerd. Bovendien geven hoofdstuk 3 en hoofdstuk 4 een overzicht van de specifieke onderliggende aandoeningen die bij recidiverende luchtweginfecties vóórkomen en de frequentie van vóórkomen in de tweede en derde lijn, die behulpzaam zijn bij het beantwoorden van deze vraag. Daarnaast geeft hoofdstuk 5.1 een overzicht welke diagnostische testen nodig zijn om een specifieke onderliggende aandoening aan te tonen. Omdat voor het beantwoorden van deze vraag geldt dat kwalitatief goed onderzoek schaars is (blijkend uit het literatuuronderzoek in de voorgaande hoofdstukken), is expertconsensus zoals verkregen door de Delphi methode ook hier gebruikt. Er is geen retrospectief of prospectief klinisch onderzoek gevonden naar de meest optimale volgorde van (aanvullende) diagnostiek bij kinderen met recidiverende bovenste luchtweginfectie en/of recidiverende onderste luchtweginfecties. Wel is er een beperkt aantal bruikbare reviews en diagnostische protocollen op basis van expert opinion, die reeds beschreven zijn in hoofdstuk 4 en 5.1. Daarnaast is gebruik gemaakt van de consensus die is gegenereerd door middel van de Delphi methode en expert opinion die aanwezig was in de commissie. Voor de volgorde van diagnostiek naar onderliggende aandoeningen bij kinderen die alleen last hebben van recidiverende otitis media is de richtlijn van Nederlandse Vereniging voor KNO "otitis media bij kinderen in de tweede lijn" geraadpleegd.

Aanvullende diagnostiek naar onderliggende aandoeningen bij recidiverende luchtweginfecties: indicaties en volgorde van het diagnostische onderzoek

Bij welk (complex van) symptomen is er een indicatie om aanvullende diagnostiek in te zetten naar onderliggende aandoeningen bij recidiverende luchtweginfecties?

De eerste stap van de richtlijn is om te bepalen of er sprake is van recidiverende luchtweginfecties. Op basis van de aanbevelingen in hoofdstuk 2 en 3 zijn twee klinische presentaties van recidiverende luchtweginfecties gedefinieerd, waarop de diagnostische richtlijn van toepassing is, namelijk;

1. Recidiverende bovenste luchtweginfecties, gedefinieerd op basis van een leeftijdgerelateerde frequentie zoals beschreven in hoofdstuk 3; 11 of meer episodes in een jaar tot de leeftijd van 2 jaar. 8 of meer episodes in een jaar vanaf 2 tot de leeftijd van 5 jaar, 6 of meer episodes in een jaar vanaf 5 tot de leeftijd van 10 jaar, 4 of meer episodes in een jaar vanaf de leeftijd van 10 jaar.
2. Recidiverende onderste luchtweginfecties, gedefinieerd als: twee of meer episodes in een jaar of drie of meer gedurende het gehele leven, op alle leeftijden.

De kans op aanwezigheid van een onderliggende aandoening en het spectrum van onderliggende aandoeningen is bij deze twee presentaties verschillend, zie hoofdstuk 3. Indien de patiënten voldoen aan één of beide definities, dan is de diagnostische richtlijn in principe toepasbaar.

De Delphi survey heeft onder experts gepeild hoe betrouwbaar de anamnese is om de frequentie en aard van de luchtweginfecties vast te stellen. Er was consensus dat voor het aannemelijk maken van onderste luchtweginfecties in de voorgeschiedenis de anamnese betrouwbaarder is dan voor het aannemelijk maken van de aanwezigheid van bovenste luchtweginfecties. Verder was er consensus dat de volgende items kunnen helpen om anamnestic een onderste luchtweginfectie te objectiveren (het gaat hierbij niet om de definitie van onderste luchtweginfectie in engere zin): klinische opname, zuurstofbehoefte tijdens een luchtweginfectie, een infiltraat op een thoraxfoto en de vermelding van een onderste luchtweginfectie in de correspondentie van de kinder-

arts. Er is consensus dat bij twijfel over de betrouwbaarheid van de anamnese het zinvol is om de patiënt terug te laten komen wanneer er luchtwegklachten zijn om deze klachten te objectiveren.

Welke aanwijzingen voor een specifieke onderliggende aandoening zijn er bij verdere anamnese en lichamelijk onderzoek aanwezig?

Naast de gegevens over de frequentie en aard van de luchtweginfecties, staat in hoofdstuk 3 en hoofdstuk 4 informatie over hoe vaak specifieke onderliggende aandoeningen bij recidiverende luchtweginfecties in de tweede en derde lijn vóórkomen. Hoofdstuk 4 geeft aanbevelingen over bijkomende symptomen die kunnen wijzen op een specifieke onderliggende aandoening. Ook de Delphi consensus ronde heeft aanvullende informatie opgeleverd over bijkomende symptomen die een meerwaarde hebben bij het al dan niet aanvragen van aanvullende diagnostiek.

Op basis van deze gegevens adviseert de commissie bij de anamnese en het lichamelijk onderzoek van ieder kind dat zich presenteert met recidiverende bovenste en/of onderste luchtweginfecties de volgende informatie te verzamelen en de volgende onderliggende aandoeningen te overwegen:

- *Is reeds een onderliggende aandoening in de voorgeschiedenis bekend die geassocieerd is met recidiverende luchtweginfecties?*
Hierbij moet worden gedacht aan primaire immunodeficiëntie, CF (al dan niet door middel van hielprik-screening gediagnosticeerd), prematuriteit/bronchopulmonale dysplasie, Primaire Ciliaire Dyskinesie, congenitale hartafwijkingen, neuromusculaire aandoeningen, metabole ziekten, en syndromale aandoeningen zoals het syndroom van Down (zie aanbevelingen hoofdstuk 4). Indien er een reeds bekende onderliggende aandoening aanwezig is, die de recidiverende luchtweginfecties mogelijk kan verklaren, is het advies om eerst te beoordelen of deze specifieke onderliggende aandoening verantwoordelijk kan zijn voor de recidiverende luchtweginfecties alvorens verdere diagnostiek naar andere onderliggende aandoeningen wordt ingezet. Deze richtlijn is in principe niet van toepassing op kinderen met syndromale aandoeningen en andere chronische aandoeningen zoals cardiale aandoeningen en neuromusculaire aandoeningen.
- *Is de familieanamnese positief voor een specifieke, genetisch bepaalde onderliggende aandoening zoals CF, (S)CID of PCD?*
In dat geval is er consensus dat eerst diagnostiek gedaan moet worden naar deze specifieke onderliggende aandoening, alvorens diagnostiek in te zetten naar andere onderliggende aandoeningen.
- *Is er sprake van failure to thrive?*
De aanwezigheid van failure to thrive vergroot de kans op een onderliggende aandoening in het algemeen en wordt meer specifiek geassocieerd met primaire immunodeficiënties, cystic fibrosis en gastro-oesofageale reflux met aspiratie, zie hiervoor de aanbevelingen van hoofdstuk 4. Bij aanwezigheid van failure to thrive is er consensus dat primaire immunodeficiënties (zoals (S)CID) en CF uitgesloten moeten worden. Bij failure to thrive in combinatie met frequent spugen, dysfagie, hoesten en/of voedingsproblemen moet GER en micro-aspiratie worden overwogen (zie hoofdstuk 4); er is echter geen consensus over welke diagnostiek hiervoor het meest aangewezen is. Er is een veel bredere differentiaal diagnose indien failure to thrive de hoofdklacht is, maar die valt buitende reikwijdte van deze richtlijn.
- *Is er sprake van chronische diarree (>3 weken)?*
Er is consensus dat bij chronische diarree CF en (S)CID uitgesloten moet worden. Deze consensus sluit aan bij de aanbevelingen in hoofdstuk 4.
- *Zijn de recidiverende luchtweginfecties begonnen voor de leeftijd van 1 jaar en/of zijn er respiratoire klachten geweest in de neonatale periode?*
In dat geval is er een grotere kans op PCD en op congenitale afwijkingen van de luchtwegen zoals een tracheo-bronchiale malacie, zie hoofdstuk 4.
- *Zijn de klachten van recidiverende luchtweginfecties plotseling ontstaan, is er een anamnese van aspiratie en/of is er sprake van progressieve hoest?*
In dit geval dient de diagnose aspiratie corpus alienum overwogen te worden.
- *Zijn er ernstige bacteriële infecties in andere orgaansystemen of opportunistische infecties in de voorgeschiedenis zoals sepsis, centraal zenuwstelsel infecties, bot en weke delen infecties?*
Indien deze aanwezig zijn, is er een grotere kans op een primaire immunodeficiëntie (zie aanbevelingen

hoofdstuk 4) en is er consensus dat deze eerst uitgesloten dienen te worden alvorens er verdere aanvullende diagnostiek wordt gedaan.

- *Is er sprake van recidiverende luchtweginfecties op dezelfde locatie?*
In dat geval is er een grotere kans op anatomische afwijkingen van de longen of een aspiratie corpus alienum, zie aanbevelingen hoofdstuk 4.
- *Zijn er kernsymptomen van astma aanwezig?* (zie NVK richtlijn astma: piepen (kernsymptoom), hoesten, kortademigheid of benauwdheid).
Indien deze symptomen aanwezig zijn is er consensus dat eerst de richtlijnastma geraadpleegd moet worden alvorens deze richtlijn te raadplegen. Indien er onvoldoende aanwijzingen zijn voor astma en de recidiverende luchtweginfecties zijn het hoofdprobleem, dan is de voor ons liggende richtlijn van toepassing.
- *Is er alleen sprake van bovenste luchtweginfecties en bestaan die alleen of voornamelijk uit recidiverende otitis media?*
In dat geval is er consensus dat eerst de richtlijn otitis media in de tweede lijn geraadpleegd moet worden alvorens deze richtlijn te raadplegen.

Factoren die van invloed zijn op de keuze om in eerste instantie van verdere diagnostiek af te zien

De derde stap is om te bepalen er factoren zijn die van invloed zijn op de keuze om bij een eerste presentatie van recidiverende luchtweginfecties (voorlopig) van aanvullende diagnostiek af te zien en te volstaan met monitoring van de patiënt. Er is consensus dat er van aanvullende diagnostiek naar onderliggende aandoeningen afgezien kan worden indien er sprake is van passief roken, crèchebezoek meerdere dagen per week, adenoïd hypertrofie, atopische constitutie en/of een bekende diagnose astma. Dit expectatieve beleid is alleen verantwoord als er geen symptomen aanwezig zijn die de kans op een onderliggende aandoening vergroten. Er is consensus dat er een afwachtend beleid gevolgd kan worden gedurende 3-6 maanden, waarna er een herevaluatie plaatsvindt. Indien bij herevaluatie nog steeds sprake is van recidiverende luchtweginfecties en indien deze onvoldoende verklaard worden door bovengenoemde factoren, dan kan er een indicatie voor aanvullende diagnostiek.

Aanvullende diagnostiek naar onderliggende aandoeningen in afwezigheid van aanwijzingen voor een specifieke onderliggende aandoening

Indien er geen aanwijzingen zijn die wijzen op een specifieke onderliggende aandoening en er geen redenen zijn om van aanvullende diagnostiek af te zien of de klachten blijven na 3-6 maanden follow-up onverminderd aanwezig, dan is er consensus om als vierde stap de volgende aanvullende diagnostiek te doen:

Bij recidiverende bovenste luchtweginfecties:

- Volledig bloedbeeld met differentiatie (uitsluiten anemie, neutropenie)
- IgG, IgA, IgM (uitsluiten IgA deficiëntie, hypogammaglobulinemie)

Indien er afwijkingen worden gevonden bij laboratoriumonderzoek, wordt voor het verdere beleid verwezen naar het protocol diagnostiek van afweerstoornissen van de ESID. Indien deze diagnostiek geen afwijkingen laat zien is er consensus om 3 maanden een expectatief beleid te volgen en de patiënt vervolgens terug te zien.

Bij recidiverende onderste luchtweginfecties:

- Volledig bloedbeeld met differentiatie (uitsluiten anemie, neutropenie)
- IgG, IgA, IgM (uitsluiten IgA deficiëntie, hypogammaglobulinemie)
- IgG subklassen vanaf de leeftijd van 2-4 jaar
- X-thorax

Indien er afwijkingen worden gevonden bij laboratoriumonderzoek, wordt voor het verdere beleid verwezen naar het protocol diagnostiek van afweerstoornissen van de ESID (1). Indien er op de X-thorax infiltratieve afwijkingen worden gezien verdacht voor bronchiectasieën, moeten deze bevestigd worden door middel van een HRCT-thorax. De BTS guideline non-CF bronchiectasis (6) adviseert bij alle patiënten met recidiverende onderste luchtweginfecties een HRCT-thorax te maken om bronchiectasieën uit te sluiten. Dit is met name te overwegen bij patiënten waarbij er na adequate antibiotische behandeling afwijkingen blijven bestaan op de X-thorax. Er is consensus dat de HRCT thorax in een centrum gemaakt moet worden waar voldoende expertise

is in het maken en beoordelen hiervan bij kinderen. Indien er bronchiectasieën aanwezig zijn, is er consensus dat de volgende aandoeningen uitgesloten moeten worden voor zover dat nog niet gebeurd is: CF, PCD, anatomische longafwijkingen, antistofdeficiënties (immuundeficiëntie; agammaglobulinemie, hypogammaglobulinemie, specifieke polysaccharide antistof deficiëntie) Verder is er expert opinion (BTS guideline non-CF bronchiectasis⁽⁶⁾) om altijd gastro-oesofageale aspiratie in overweging te nemen als onderliggend probleem.

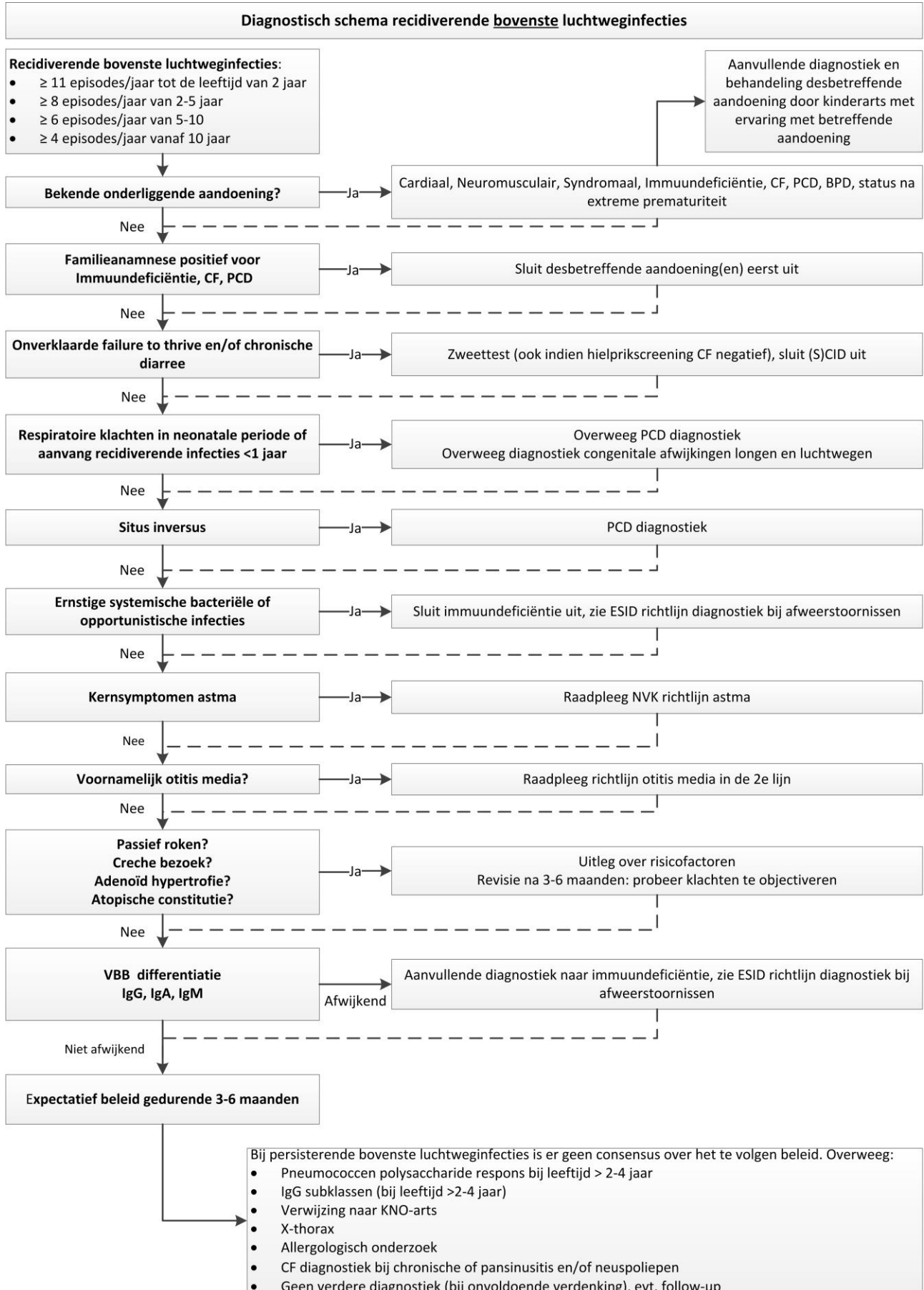
Indien deze aanvullende diagnostiek geen afwijkingen laat zien, is er consensus om 3 maanden een expectatief beleid te volgen en de patiënt vervolgens terug te zien.

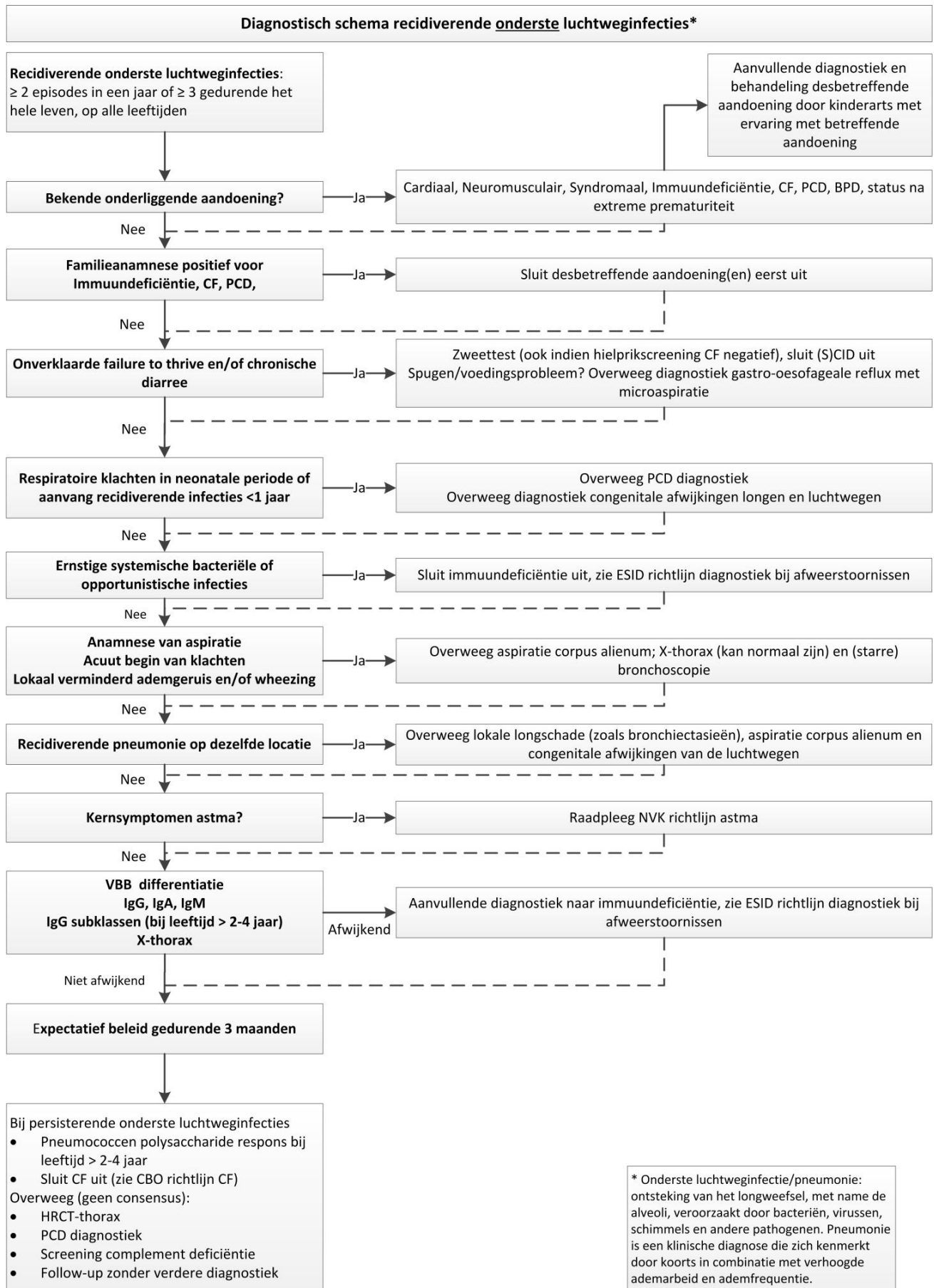
Follow-up

Indien bij follow-up nog steeds sprake is van recidiverende bovenste luchtweginfecties is het van belang opnieuw te bepalen of er factoren aanwezig zijn die wijzen op een specifieke onderliggende aandoening. Indien deze niet aanwezig zijn is er geen consensus over het te volgen beleid; 52% van de experts adviseert een respons tegen pneumococci polysaccharide te verrichten, 42% adviseert de IgG subklassen te bepalen, 37% adviseert een verwijzing naar een KNO-arts, en 32% adviseert een X-thorax te maken.

Indien bij follow-up nog steeds sprake is van recidiverende onderste luchtweginfecties is het van belang opnieuw te bepalen of er factoren aanwezig zijn die wijzen op een specifieke onderliggende aandoening. Indien dit niet het geval is, is er consensus om een respons tegen pneumococci polysaccharide te verrichten. Over andere te verrichten diagnostiek is er geen consensus; 46% adviseert een HRCT thorax te maken (met of zonder contrast), 42% adviseert aanvullende diagnostiek te doen naar PCD, en 32% adviseert screening naar complement deficiëntie (CH50 en AP50 of vergelijkbare bepaling) te bepalen.

Aanbevelingen





Literatuur

1. de Vries E, European Society for Immunodeficiencies m. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. Clin Exp Immunol. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2012 Jan;167(1):108-19.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol. 2014;5:162.
3. Werkboek kinderimmunologie: VU University Press; 2014.
4. Werkboek kinderlongziekten: VU University Press; 2012.
5. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R, British Thoracic Society Cough Guideline G. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. THORAX. 2008 Apr;63 Suppl 3:iii1-iii15.
6. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, British Thoracic Society Bronchiectasis non CF GG. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. THORAX. 2010 Jul;65 Suppl 1:i1-58.
7. Midulla F, de Blic J, Barbato A, Bush A, Eber E, Kotecha S, et al. Flexible endoscopy of paediatric airways. EUR RESPIR J. 2003 Oct;22(4):698-708.
8. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2013 Aug 1;188(3):376-94.
9. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Sniijders D, Azevedo I, Baktai G, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. EUR RESPIR J. 2009 Dec;34(6):1264-76.
10. Borgers H, Moens L, Picard C, Jeurissen A, Raes M, Sauer K, et al. Laboratory diagnosis of specific antibody deficiency to pneumococcal capsular polysaccharide antigens by multiplexed bead assay. Clin Immunol. 2010;134(2):198-205.
11. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. THORAX. 2006 Jul;61(7):627-35.
12. Aydogan LB, Tuncer U, Soylu L, Kiroglu M, Ozsahinoglu C. Rigid bronchoscopy for the suspicion of foreign body in the airway. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006;70(5):823-8.
13. Ahrens P, Noll C, Kitz R, Willigens P, Zielen S, Hofmann D. Lipid-laden alveolar macrophages (LLAM): A useful marker of silent aspiration in children. Pediatr Pulmonol. 1999;28(2):83-8.
14. Blecker U, De Pont SMHB, Hauser B, Chouraqui JP, Gottrand F, Vandenplas Y. The role of 'occult' gastroesophageal reflux in chronic pulmonary disease in children. ACTA GASTRO-ENTEROL BELG. 1995;58(5-6):348-52.
15. Borrelli O, Battaglia M, Galos F, Aloï M, De Angelis D, Moretti C, et al. Non-acid gastro-oesophageal reflux in children with suspected pulmonary aspiration. Dig Liver Dis. 2010;42(2):115-21.
16. Chen PH, Chang MH, Hsu SC. Gastroesophageal reflux in children with chronic recurrent bronchopulmonary infection. J PEDIATR GASTROENTEROL NUTR. 1991 Jul;13(1):16-22.
17. Gracht HAVd. Consensus measurement in Delphi studies - Review and implications for future quality assurance. Technological Forecasting & Social Change. 2012;79:1525-36.

Bijlage 1. Literatuursearches

Voor de literatuurstudie is de zoekactie gesplitst in twee grote groepen: de ene zoekactie was gericht op de incidentie van recidiverende luchtweginfecties bij kinderen en de definitie daarvan, de andere was gericht op de diagnostiek naar onderliggende aandoeningen bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties. Hieronder vindt u de zoektermen en de resultaten per zoekactie en per database.

Zoekactie 'incidentie en definitie recidiverende luchtweginfecties bij kinderen'

Embase (Embase en Medline): 3611

('Respiratory tract infection'/exp OR 'Respiratory tract inflammation'/exp OR (pneumon* OR pertussis OR pleuris* OR alveolit* OR croup OR Kartegener OR ((respir* OR lung* OR chest* OR nose* OR sinus* OR laryng* OR bronch* OR pleura* OR airway) NEAR/4 (infect* OR diseas* OR inflamm*)) OR bronchit* OR bronchiolit* OR bronchopneum* OR rhinit* OR rhino* OR sinusit* OR laryngit* OR laryngotracheobronch* OR pharyngit* OR nasopharyngit* OR epiglottit* OR supraglottit* OR tonsillit* OR tracheit* OR tracheobronch* OR whooping):ab,ti) AND ('Recurrent infection'/de OR 'Recurrent disease'/de OR (recurren* OR ((relaps* OR period*) NEAR/3 (diseas* OR infect* OR inflamm*)):ab,ti) AND ('Diagnostic Procedure'/exp OR 'Medical decision making'/de OR (diagnos* OR anamnesis OR (famil* AND histor*) OR ((blood OR breath) NEAR/3 (analys* OR test*)) OR assay* OR bioassay* OR immunoassay* OR radioassay* OR biopsy* OR checklist* OR cytolog* OR cytochemistr* OR cytodiagnos* OR cytometr* OR cytophotometr* OR echograph* OR examinat* OR histolog* OR histochemistr* OR immunohistol* OR bronchospir* OR ((inhalat* OR lung OR exerci*) NEAR/3 test*) OR capnometr* OR (nitrogen NEAR/3 washout) OR (throat NEXT/1 cultur*) OR screen* OR assessm* OR ((clinical OR medical) NEXT/1 (approach* OR observat* OR evaluat* OR decision*)) OR (decision NEXT/1 making) OR ultrasonograph* OR echocardiograph* OR ultrasound* OR endoscop* OR bronchoscop* OR bronchograph* OR pneumograph* OR pneumotach* OR laryngoscop* OR thoracoscop* OR radiodiagn* OR radiograph* OR radioisotop* OR tomograph* OR MRI* OR imag* OR PET OR CT OR 'X ray' OR spiometr* OR spirograph*):ab,ti) AND (child/exp OR newborn/exp OR adolescence/exp OR adolescence/exp OR 'child behavior'/de OR 'child parent relation'/de OR 'pediatrics'/exp OR 'childhood'/exp OR 'child nutrition'/de OR 'infant nutrition'/exp OR 'child welfare'/de OR 'child abuse'/de OR 'child advocacy'/de OR 'child development'/de OR 'child growth'/de OR 'child health'/de OR 'child health care'/exp OR 'child care'/exp OR 'childhood disease'/exp OR 'child psychiatry'/de OR 'child psychology'/de OR 'pediatric ward'/de OR 'pediatric hospital'/de OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 age*) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*):ab,ti) AND ('systematic review'/de OR 'meta analysis'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'evidence based practice'/exp OR 'observational study'/de OR 'validation study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'controlled study'/de OR 'case control study'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/de OR 'practice guideline'/exp OR ((SR AND review*) OR (meta NEXT/1 analys*) OR cohort OR (evidence NEXT/1 based) OR (case NEXT/1 control) OR ((systematic OR control* OR retrospecti* OR observati* OR explorator* OR validat* OR diagnos*) NEAR/4 (stud* OR review*)) OR (diagnos* NEAR/3 (accuracy OR valid*)) OR multicent* OR (multi NEXT/1 (center OR centr*)) OR guidelin* OR protocol*):ab,ti)

Medline (Ovid-SP): 3098

(exp "Respiratory tract infections"/ OR (pneumon* OR pertussis OR pleuris* OR alveolit* OR croup OR Kartegener OR ((respir* OR lung* OR chest* OR nose* OR sinus* OR laryng* OR bronch* OR pleura* OR airway) ADJ4 (infect* OR diseas* OR inflamm*)) OR bronchit* OR bronchiolit* OR bronchopneum* OR rhinit* OR rhino* OR sinusit* OR laryngit* OR laryngotracheobronch* OR pharyngit* OR nasopharyngit* OR epiglottit* OR supraglottit* OR tonsillit* OR tracheit* OR tracheobronch* OR whooping).ab,ti.) AND ("Recurrence"/ OR (recurren* OR ((relaps* OR period*) ADJ3 (diseas* OR infect* OR inflamm*)):ab,ti.) AND (exp "Diagnostic Techniques and Procedures"/ OR exp "Decision making"/ OR "Patient Acuity"/ OR (diagnos* OR anamnesis OR (famil* AND histor*) OR ((blood OR breath) ADJ3 (analys* OR test*)) OR assay* OR bioassay* OR immunoassay* OR radioassay* OR biopsy* OR checklist* OR cytolog* OR cytochemistr* OR cytodiagnos* OR cytometr* OR cytophotometr* OR echograph* OR examinat* OR histolog* OR histochemistr* OR immunohistol* OR bronchospir* OR ((inhalat* OR lung OR exerci*) ADJ3 test*) OR capnometr* OR (nitrogen ADJ3 washout) OR (throat ADJ cultur*) OR screen* OR assessm* OR ((clinical OR medical) ADJ (approach* OR observat* OR evaluat* OR decision*)) OR (decision ADJ making) OR ultrasonograph* OR echocardiograph* OR ultrasound* OR endoscop* OR bronchoscop* OR bronchograph* OR pneumograph* OR pneumotach* OR laryngoscop* OR thoracoscop* OR radiodiagn* OR radiograph* OR radioisotop* OR tomograph* OR MRI* OR imag* OR PET OR CT OR "X ray" OR spiometr* OR spirograph*):ab,ti.) AND (exp "Child"/ OR exp "Infant"/ OR exp "Adolescent"/ OR exp "Child Behavior"/ OR exp "Parent Child Relations"/ OR exp "Pediatrics"/ OR "Child Nutrition Sciences"/ OR "Infant nutritional physiological phenomena"/ OR exp "Child Welfare"/ OR "Child Development"/ OR exp "Child Health Services"/ OR exp "Child Care"/ OR "Child Rearing"/ OR "Child Psychiatry"/ OR "Child Psychology"/ OR "Hospitals, Pediatric"/ OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new ADJ born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR

minors OR underag* OR (under ADJ age*) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*).ab,ti.) AND ((Review OR Meta-Analysis OR Observational Study OR Multicenter Study OR Guideline OR Practice Guideline).pt. OR exp "Cohort Studies"/ OR exp "Evidence Based Practice"/ OR "Validation studies"/ OR exp "Case Control studies"/ OR ((SR AND review*) OR (meta ADJ analys*) OR cohort OR (evidence ADJ based) OR (case ADJ control) OR ((systematic OR control* OR retrospecti* OR observati* OR explorator* OR validat* OR diagnos*) ADJ4 (stud* OR review*)) OR (diagnos* ADJ3 (accuracy OR valid*)) OR multicent* OR (multi ADJ (center* OR centr*)) OR guidelin* OR protocol*).ab,ti.)

Cochrane Central: 117

((pneumon* OR pertussis OR pleuris* OR alveolit* OR croup OR Kartegener OR ((respir* OR lung* OR chest* OR nose* OR sinus* OR laryng* OR bronch* OR pleura* OR airway) NEAR/4 (infect* OR diseas* OR inflamm*)) OR bronchit* OR bronchiolit* OR bronchopneum* OR rhinit* OR rhino* OR sinusit* OR laryngit* OR laryngotracheobronch* OR pharyngit* OR nasopharyngit* OR epiglottit* OR supraglottit* OR tonsillit* OR tracheit* OR tracheobronch* OR whooping);ab,ti) AND ((recurren* OR ((relaps* OR period*) NEAR/3 (diseas* OR infect* OR inflamm*)));ab,ti) AND ((diagnos* OR anamnesis OR (famil* AND histor*) OR ((blood OR breath) NEAR/3 (analys* OR test*)) OR assay* OR bioassay* OR immunoassay* OR radioassay* OR biopsy* OR checklist* OR cytolog* OR cytochemistr* OR cytodiagnos* OR cytometr* OR cytophotometr* OR echograph* OR examinat* OR histolog* OR histochemistr* OR immunohistol* OR bronchospir* OR ((inhalat* OR lung OR exerci*) NEAR/3 test*) OR capnometr* OR (nitrogen NEAR/3 washout) OR (throat NEXT/1 cultur*) OR screen* OR assessm* OR ((clinical OR medical) NEXT/1 (approach* OR observat* OR evaluat* OR decision*)) OR (decision NEXT/1 making) OR ultrasonograph* OR echocardiograph* OR ultrasound* OR endoscop* OR bronchoscop* OR bronchograph* OR pneumograph* OR pneumotach* OR laryngoscop* OR thoracoscop* OR radiodiagn* OR radiograph* OR radioisotop* OR tomograph* OR MRI* OR imag* OR PET OR CT OR 'X ray' OR spirometr* OR spirograph*);ab,ti) AND ((adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 age*) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*);ab,ti)

WOS: 795

TS=(((pneumon* OR pertussis OR pleuris* OR alveolit* OR croup OR Kartegener OR ((respir* OR lung* OR chest* OR nose* OR sinus* OR laryng* OR bronch* OR pleura* OR airway) NEAR/4 (infect* OR diseas* OR inflamm*)) OR bronchit* OR bronchiolit* OR bronchopneum* OR rhinit* OR rhino* OR sinusit* OR laryngit* OR laryngotracheobronch* OR pharyngit* OR nasopharyngit* OR epiglottit* OR supraglottit* OR tonsillit* OR tracheit* OR tracheobronch* OR whooping)) AND ((recurren* OR ((relaps* OR period*) NEAR/3 (diseas* OR infect* OR inflamm*)))) AND ((diagnos* OR anamnesis OR (famil* AND histor*) OR ((blood OR breath) NEAR/3 (analys* OR test*)) OR assay* OR bioassay* OR immunoassay* OR radioassay* OR biopsy* OR checklist* OR cytolog* OR cytochemistr* OR cytodiagnos* OR cytometr* OR cytophotometr* OR echograph* OR examinat* OR histolog* OR histochemistr* OR immunohistol* OR bronchospir* OR ((inhalat* OR lung OR exerci*) NEAR/3 test*) OR capnometr* OR (nitrogen NEAR/3 washout) OR (throat NEXT/1 cultur*) OR screen* OR assessm* OR ((clinical OR medical) NEXT/1 (approach* OR observat* OR evaluat* OR decision*)) OR (decision NEXT/1 making) OR ultrasonograph* OR echocardiograph* OR ultrasound* OR endoscop* OR bronchoscop* OR bronchograph* OR pneumograph* OR pneumotach* OR laryngoscop* OR thoracoscop* OR radiodiagn* OR radiograph* OR radioisotop* OR tomograph* OR MRI* OR imag* OR PET OR CT OR 'X ray' OR spirometr* OR spirograph*)) AND ((adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 age*) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*)) AND ((SR AND review*) OR (meta NEXT/1 analys*) OR cohort OR (evidence NEXT/1 based) OR (case NEXT/1 control) OR ((systematic OR control* OR retrospecti* OR observati* OR explorator* OR validat* OR diagnos*) NEAR/4 (stud* OR review*)) OR (diagnos* NEAR/3 (accuracy OR valid*)) OR multicent* OR (multi NEXT/1 (center OR centr*)) OR guidelin* OR protocol*))

PubMed recent (nog onder constructie): 68

(pneumon*[tiab] OR pertussis[tiab] OR pleuris*[tiab] OR alveolit*[tiab] OR croup[tiab] OR Kartegener[tiab] OR ((respir*[tiab] OR lung*[tiab] OR chest*[tiab] OR nose*[tiab] OR sinus*[tiab] OR laryng*[tiab] OR bronchi*[tiab] OR pleura*[tiab] OR airway[tiab]) AND (infect*[tiab] OR diseas*[tiab] OR inflamm*[tiab])) OR bronchit*[tiab] OR bronchiolit*[tiab] OR bronchopneum*[tiab] OR rhinit*[tiab] OR rhinosin*[tiab] OR rhinotrach*[tiab] OR rhinoscler*[tiab] OR rhinoviral*[tiab] OR sinusit*[tiab] OR laryngit*[tiab] OR laryngotracheobronch*[tiab] OR pharyngit*[tiab] OR nasopharyngit*[tiab] OR epiglottit*[tiab] OR supraglottit*[tiab] OR tonsillit*[tiab] OR tracheit*[tiab] OR tracheobronch*[tiab] OR whooping[tiab]) AND (recurren*[tiab] OR ((relaps*[tiab] OR period*[tiab]) AND (diseas*[tiab] OR infect*[tiab] OR inflamm*[tiab]))) AND (diagnos*[tiab] OR anamnesis[tiab] OR (famil*[tiab] AND histor*[tiab]) OR ((blood[tiab] OR breath[tiab]) AND (analys*[tiab] OR test[tiab] OR tests[tiab] OR testing[tiab])) OR assay*[tiab] OR bioassay*[tiab] OR immunoassay*[tiab] OR radioassay*[tiab] OR biopsy*[tiab] OR checklist*[tiab] OR cytolog*[tiab] OR cytochemistr*[tiab] OR cytodiag-

nos*[tiab] OR cytometr*[tiab] OR cytophotometr*[tiab] OR echograph*[tiab] OR examinat*[tiab] OR histolog*[tiab] OR histochemistr*[tiab] OR immunohistol*[tiab] OR bronchospir*[tiab] OR ((inhalat*[tiab] OR lung[tiab] OR exerci*[tiab]) AND test[tiab] OR tests[tiab] OR testing[tiab]) OR capnometr*[tiab] OR (nitrogen[tiab] AND washout[tiab]) OR throat cultur*[tiab] OR screen*[tiab] OR assessm*[tiab] OR clinical approach*[tiab] OR clinical observat*[tiab] OR clinical evaluat*[tiab] OR clinical decision*[tiab] OR medical approach*[tiab] OR medical observat*[tiab] OR medical evaluat*[tiab] OR medical decision*[tiab] OR decision making[tiab] OR ultrasonograph*[tiab] OR echocardiograph*[tiab] OR ultrasound*[tiab] OR endoscop*[tiab] OR bronchoscop*[tiab] OR bronchograph*[tiab] OR pneumograph*[tiab] OR pneumotach*[tiab] OR laryngoscop*[tiab] OR thoracoscop*[tiab] OR radiodiagn*[tiab] OR radiograph*[tiab] OR radioisotop*[tiab] OR tomograph*[tiab] OR MRI*[tiab] OR imag*[tiab] OR PET[tiab] OR CT[tiab] OR X ray*[tiab] OR spirometr*[tiab] OR spirograph*[tiab]) AND (adolescen*[tiab] OR infan*[tiab] OR newborn*[tiab] OR new born*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab] OR neonat*[tiab] OR child*[tiab] OR kid[tiab] OR kids[tiab] OR toddler*[tiab] OR teen*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR minors[tiab] OR underag*[tiab] OR under age*[tiab] OR juvenil*[tiab] OR youth*[tiab] OR kindergar*[tiab] OR puber*[tiab] OR pubescen*[tiab] OR prepubescen*[tiab] OR prepubert*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR school*[tiab] OR preschool*[tiab] OR highschool*[tiab]) AND (SR[tiab] AND review*[tiab] OR meta analys*[tiab] OR cohort[tiab] OR evidence base*[tiab] OR case control*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR controlled[tiab] OR ((retrospective[tiab] OR observational[tiab] OR exploratorat*[tiab] OR validat*[tiab] OR diagnost*[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR review*[tiab])) OR diagnostic accuracy[tiab] OR diagnostic valid*[tiab] OR multicent*[tiab] OR multi center[tiab] OR multi centr*[tiab] OR guidelin*[tiab] OR protocol*[tiab]) AND publisher[sb]

Aantal referenties 'incidentie en definitie' (na ontduubbeling):

Totaal: 7689 (4444)

Zoekactie 'diagnostiek bij recidiverende luchtweginfecties bij kinderen'

Embase (Embase en Medline): 3713

('Respiratory tract infection'/exp OR 'Respiratory tract inflammation'/exp OR (pneumon* OR pertussis OR pleuris* OR alveolit* OR croup OR Kartegener OR ((respir* OR lung* OR chest* OR nose* OR sinus* OR laryng* OR bronch* OR pleura* OR airway) NEAR/4 (infect* OR diseas* OR inflamm*)) OR bronchit* OR bronchiolit* OR bronchopneum* OR rhinit* OR rhino* OR sinusit* OR laryngit* OR laryngotracheobronch* OR pharyngit* OR nasopharyngit* OR epiglottit* OR supraglottit* OR tonsillit* OR tracheit* OR tracheobronch* OR whooping):ab,ti) AND ('Recurrent infection'/de OR 'Recurrent disease'/de OR (recurren* OR ((relaps* OR period*) NEAR/3 (diseas* OR infect* OR inflamm*)):ab,ti) AND ('Diagnostic Procedure'/exp OR 'Medical decision making'/de OR (diagnos* OR anamnesis OR (famil* AND histor*) OR ((blood OR breath) NEAR/3 (analys* OR test*)) OR assay* OR bioassay* OR immunoassay* OR radioassay* OR biopsy* OR checklist* OR cytolog* OR cytochemistr* OR cytodiagnos* OR cytometr* OR cytophotometr* OR echograph* OR examinat* OR histolog* OR histochemistr* OR immunohistol* OR bronchospir* OR ((inhalat* OR lung OR exerci*) NEAR/3 test*) OR capnometr* OR (nitrogen NEAR/3 washout) OR (throat NEXT/1 cultur*) OR screen* OR assessm* OR ((clinical OR medical) NEXT/1 (approach* OR observat* OR evaluat* OR decision*)) OR (decision NEXT/1 making) OR ultrasonograph* OR echocardiograph* OR ultrasound* OR endoscop* OR bronchoscop* OR bronchograph* OR pneumograph* OR pneumotach* OR laryngoscop* OR thoracoscop* OR radiodiagn* OR radiograph* OR radioisotop* OR tomograph* OR MRI* OR imag* OR PET OR CT OR 'X ray' OR spirometr* OR spirograph*):ab,ti) AND (child/exp OR newborn/exp OR adolescent/exp OR adolescence/exp OR 'child behavior'/de OR 'child parent relation'/de OR 'pediatrics'/exp OR 'childhood'/exp OR 'child nutrition'/de OR 'infant nutrition'/exp OR 'child welfare'/de OR 'child abuse'/de OR 'child advocacy'/de OR 'child development'/de OR 'child growth'/de OR 'child health'/de OR 'child health care'/exp OR 'child care'/exp OR 'childhood disease'/exp OR 'child psychiatry'/de OR 'child psychology'/de OR 'pediatric ward'/de OR 'pediatric hospital'/de OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 age*) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*):ab,ti) AND ('systematic review'/de OR 'meta analysis'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'evidence based practice'/exp OR 'observational study'/de OR 'validation study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'controlled study'/exp OR 'case control study'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/de OR 'practice guideline'/exp OR ((SR AND review*) OR (meta NEXT/1 analys*) OR cohort OR (evidence NEXT/1 based) OR (case NEXT/1 control) OR ((systematic OR control* OR cross OR retrospecti* OR observati* OR explorator* OR validat* OR diagnos*) NEAR/4 (stud* OR review* OR trial*)) OR (blind NEAR/3 (stud* OR procedur*)) OR (diagnos* NEAR/3 (accuracy OR valid*)) OR multicent* OR (multi NEXT/1 (center OR centr*)) OR guidelin* OR protocol*):ab,ti)

Medline (Ovid-SP): 3217

(exp "Respiratory tract infections"/ OR (pneumon* OR pertussis OR pleuris* OR alveolit* OR croup OR Kartegener OR ((respir* OR lung* OR chest* OR nose* OR sinus* OR laryng* OR bronch* OR pleura* OR airway) ADJ4 (infect* OR diseas* OR inflamm*)) OR bronchit* OR bronchiolit* OR bronchopneum* OR rhinit* OR rhino* OR sinusit* OR laryngit* OR laryngotracheobronch* OR pharyngit* OR nasopharyngit* OR epiglottit* OR supraglottit* OR tonsillit* OR tracheit* OR tracheobronch* OR whooping).ab,ti.) AND ("Recurrence"/ OR (recurren* OR ((relaps* OR period*) ADJ3 (diseas* OR infect* OR inflamm*))).ab,ti.) AND (exp "Diagnostic Techniques and Procedures"/ OR exp "Decision making"/ OR "Patient Acuity"/ OR (diagnos* OR anamnesis OR (famil* AND histor*) OR ((blood OR breath) ADJ3 (analys* OR test*)) OR assay* OR bioassay* OR immunoassay* OR radioassay* OR biopsy* OR checklist* OR cytolog* OR cytochemistr* OR cytodiagnos* OR cytometr* OR cytophotometr* OR echograph* OR examinat* OR histolog* OR histochemistr* OR immunohistol* OR bronchospir* OR ((inhalat* OR lung OR exerci*) ADJ3 test*) OR capnometr* OR (nitrogen ADJ3 washout) OR (throat ADJ cultur*) OR screen* OR assessm* OR ((clinical OR medical) ADJ (approach* OR observat* OR evaluat* OR decision*)) OR (decision ADJ making) OR ultrasonograph* OR echocardiograph* OR ultrasound* OR endoscop* OR bronchoscop* OR bronchograph* OR pneumograph* OR pneumotach* OR laryngoscop* OR thoracoscop* OR radiodiagn* OR radiograph* OR radioisotop* OR tomograph* OR MRI* OR imag* OR PET OR CT OR "X ray" OR spiometr* OR spirograph*).ab,ti.) AND (exp "Child"/ OR exp "Infant"/ OR exp "Adolescent"/ OR exp "Child Behavior"/ OR exp "Parent Child Relations"/ OR exp "Pediatrics"/ OR "Child Nutrition Sciences"/ OR "Infant nutritional physiological phenomena"/ OR exp "Child Welfare"/ OR "Child Development"/ OR exp "Child Health Services"/ OR exp "Child Care"/ OR "Child Rearing"/ OR "Child Psychiatry"/ OR "Child Psychology"/ OR "Hospitals, Pediatric"/ OR (adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new ADJ born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under ADJ age*) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescent* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*).ab,ti.) AND ((Review OR Meta-Analysis OR Controlled Clinical Trial OR Randomized Controlled Trial OR Observational Study OR Multicenter Study OR Guideline OR Practice Guideline).pt. OR exp "Cohort Studies"/ OR exp "Evidence Based Practice"/ OR "Validation studies"/ OR exp "Case Control studies"/ OR ((SR AND review*) OR (meta ADJ analys*) OR cohort OR (evidence ADJ based) OR (case ADJ control) OR ((systematic OR control* OR retrospecti* OR observati* OR explorator* OR validat* OR diagnos*) ADJ4 (stud* OR review* OR trial*)) OR (diagnos* ADJ3 (accuracy OR valid*)) OR multicent* OR (multi ADJ (center* OR centr*)) OR guidelin* OR protocol*).ab,ti.)

Cochrane Central: 116

((pneumon* OR pertussis OR pleuris* OR alveolit* OR croup OR Kartegener OR ((respir* OR lung* OR chest* OR nose* OR sinus* OR laryng* OR bronch* OR pleura* OR airway) NEAR/4 (infect* OR diseas* OR inflamm*)) OR bronchit* OR bronchiolit* OR bronchopneum* OR rhinit* OR rhino* OR sinusit* OR laryngit* OR laryngotracheobronch* OR pharyngit* OR nasopharyngit* OR epiglottit* OR supraglottit* OR tonsillit* OR tracheit* OR tracheobronch* OR whooping):ab,ti) AND ((recurren* OR ((relaps* OR period*) NEAR/3 (diseas* OR infect* OR inflamm*))).ab,ti) AND ((diagnos* OR anamnesis OR (famil* AND histor*) OR ((blood OR breath) NEAR/3 (analys* OR test*)) OR assay* OR bioassay* OR immunoassay* OR radioassay* OR biopsy* OR checklist* OR cytolog* OR cytochemistr* OR cytodiagnos* OR cytometr* OR cytophotometr* OR echograph* OR examinat* OR histolog* OR histochemistr* OR immunohistol* OR bronchospir* OR ((inhalat* OR lung OR exerci*) NEAR/3 test*) OR capnometr* OR (nitrogen NEAR/3 washout) OR (throat NEXT/1 cultur*) OR screen* OR assessm* OR ((clinical OR medical) NEXT/1 (approach* OR observat* OR evaluat* OR decision*)) OR (decision NEXT/1 making) OR ultrasonograph* OR echocardiograph* OR ultrasound* OR endoscop* OR bronchoscop* OR bronchograph* OR pneumograph* OR pneumotach* OR laryngoscop* OR thoracoscop* OR radiodiagn* OR radiograph* OR radioisotop* OR tomograph* OR MRI* OR imag* OR PET OR CT OR 'X ray' OR spiometr* OR spirograph*).ab,ti) AND ((adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 age*) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescent* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*):ab,ti)

WOS: 864

TS=(((pneumon* OR pertussis OR pleuris* OR alveolit* OR croup OR Kartegener OR ((respir* OR lung* OR chest* OR nose* OR sinus* OR laryng* OR bronch* OR pleura* OR airway) NEAR/4 (infect* OR diseas* OR inflamm*)) OR bronchit* OR bronchiolit* OR bronchopneum* OR rhinit* OR rhino* OR sinusit* OR laryngit* OR laryngotracheobronch* OR pharyngit* OR nasopharyngit* OR epiglottit* OR supraglottit* OR tonsillit* OR tracheit* OR tracheobronch* OR whooping)) AND ((recurren* OR ((relaps* OR period*) NEAR/3 (diseas* OR infect* OR inflamm*)))) AND ((diagnos* OR anamnesis OR (famil* AND histor*) OR ((blood OR breath) NEAR/3 (analys* OR test*)) OR assay* OR bioassay* OR immunoassay* OR radioassay* OR biopsy* OR checklist* OR cytolog* OR cytochemistr* OR cytodiagnos* OR cytometr* OR cytophotometr* OR echograph* OR examinat* OR histolog* OR histochemistr* OR immunohistol* OR bronchospir* OR ((inhalat* OR lung OR exerci*) NEAR/3 test*) OR capnometr* OR (nitrogen NEAR/3 washout) OR (throat NEXT/1 cultur*) OR screen* OR assessm* OR ((clinical OR medical) NEXT/1 (approach* OR observat* OR evaluat* OR decision*)) OR (decision NEXT/1 making) OR ultrasonograph* OR echocardiograph* OR ultrasound* OR endoscop* OR bronchoscop* OR bronchograph*

OR pneumograph* OR pneumotach* OR laryngoscop* OR thoracoscop* OR radiodiagn* OR radiograph* OR radioisotop* OR tomograph* OR MRI* OR imag* OR PET OR CT OR 'X ray' OR spirometr* OR spirograph*) AND ((adolescen* OR infan* OR newborn* OR (new NEXT/1 born*) OR baby OR babies OR neonat* OR child* OR kid OR kids OR toddler* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR underag* OR (under NEXT/1 age*) OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepubert* OR pediatric* OR paediatric* OR school* OR preschool* OR highschool*) AND ((SR AND review*) OR (meta NEXT/1 analys*) OR cohort OR (evidence NEXT/1 based) OR (case NEXT/1 control) OR ((systematic OR control* OR retrospecti* OR observati* OR explorator* OR validat* OR diagnos*) NEAR/4 (stud* OR review* OR trial*)) OR (diagnos* NEAR/3 (accuracy OR valid*)) OR multicent* OR (multi NEXT/1 (center OR centr*)) OR guidelin* OR protocol*))

PubMed recent: 73

(pneumon*[tiab] OR pertussis*[tiab] OR pleuris*[tiab] OR alveolit*[tiab] OR croup[tiab] OR Kartegener[tiab] OR ((respir*[tiab] OR lung*[tiab] OR chest*[tiab] OR nose*[tiab] OR sinus*[tiab] OR laryng*[tiab] OR bronchi*[tiab] OR pleura*[tiab] OR airway[tiab]) AND (infect*[tiab] OR diseas*[tiab] OR inflamm*[tiab])) OR bronchit*[tiab] OR bronchiolit*[tiab] OR bronchopneum*[tiab] OR rhinit*[tiab] OR rhinosin*[tiab] OR rhinotrach*[tiab] OR rhinoscler*[tiab] OR rhinoviral*[tiab] OR sinusit*[tiab] OR laryngit*[tiab] OR laryngotracheobronch*[tiab] OR pharyngit*[tiab] OR nasopharyngit*[tiab] OR epiglottit*[tiab] OR supraglottit*[tiab] OR tonsillit*[tiab] OR tracheit*[tiab] OR tracheobronch*[tiab] OR whooping[tiab]) AND (recurren*[tiab] OR ((relaps*[tiab] OR period*[tiab]) AND (diseas*[tiab] OR infect*[tiab] OR inflamm*[tiab]))) AND (diagnos*[tiab] OR anamnesis[tiab] OR (famil*[tiab] AND histor*[tiab]) OR ((blood[tiab] OR breath[tiab]) AND (analys*[tiab] OR test[tiab] OR tests[tiab] OR testing[tiab])) OR assay*[tiab] OR bioassay*[tiab] OR immunoassay*[tiab] OR radioassay*[tiab] OR biopsy*[tiab] OR checklist*[tiab] OR cytolog*[tiab] OR cytochemistr*[tiab] OR cytodiagnos*[tiab] OR cytometr*[tiab] OR cytophotometr*[tiab] OR echograph*[tiab] OR examinat*[tiab] OR histolog*[tiab] OR histochemistr*[tiab] OR immunohistol*[tiab] OR bronchospir*[tiab] OR ((inhalat*[tiab] OR lung[tiab] OR exerci*[tiab]) AND test[tiab] OR tests[tiab] OR testing[tiab]) OR capnometr*[tiab] OR (nitrogen[tiab] AND washout[tiab]) OR throat cultur*[tiab] OR screen*[tiab] OR assessm*[tiab] OR clinical approach*[tiab] OR clinical observat*[tiab] OR clinical evaluat*[tiab] OR clinical decision*[tiab] OR medical approach*[tiab] OR medical observat*[tiab] OR medical evaluat*[tiab] OR medical decision*[tiab] OR decision making[tiab] OR ultrasonograph*[tiab] OR echocardiograph*[tiab] OR ultrasound*[tiab] OR endoscop*[tiab] OR bronchoscop*[tiab] OR bronchograph*[tiab] OR pneumograph*[tiab] OR pneumotach*[tiab] OR laryngoscop*[tiab] OR thoracoscop*[tiab] OR radiodiagn*[tiab] OR radiograph*[tiab] OR radioisotop*[tiab] OR tomograph*[tiab] OR MRI*[tiab] OR imag*[tiab] OR PET[tiab] OR CT[tiab] OR X ray*[tiab] OR spirometr*[tiab] OR spirograph*[tiab]) AND (adolescen*[tiab] OR infan*[tiab] OR newborn*[tiab] OR new born*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab] OR neonat*[tiab] OR child*[tiab] OR kid[tiab] OR kids[tiab] OR toddler*[tiab] OR teen*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR minors[tiab] OR underag*[tiab] OR under age*[tiab] OR juvenil*[tiab] OR youth*[tiab] OR kindergar*[tiab] OR puber*[tiab] OR pubescen*[tiab] OR prepubescen*[tiab] OR prepubert*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR school*[tiab] OR preschool*[tiab] OR highschool*[tiab]) AND ((SR[tiab] AND review*[tiab]) OR meta analys*[tiab] OR cohort[tiab] OR evidence base*[tiab] OR case control*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR controlled[tiab] OR ((retrospective[tiab] OR observational[tiab] OR explorator*[tiab] OR validat*[tiab] OR diagnost*[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR review*[tiab] OR trial*[tiab])) OR diagnostic accuracy[tiab] OR diagnostic valid*[tiab] OR multicent*[tiab] OR multi center[tiab] OR multi centr*[tiab] OR guidelin*[tiab] OR protocol*[tiab]) AND publisher[sb])

Aantal referenties 'diagnostiek' (na ontdubbeling):

Totaal: 7983 (5816)

Bijlage 2. Literatuurselectie

Selectiecriteria

- Artikelen verschenen in de laatste 20 jaar (o.b.v. HIB vaccinatie in 1993)
- Westerse kinderen
- Taal: Nederlands of Engels

Exclusiecriteria

- Studies in ontwikkelingslanden
- Studies omtrent prematuren
- Artikelen met astma als major MESH
- Studies omtrent de eerste-lijns-zorg
- Studies betreffende kinderen met:

- a. Syndromale aandoeningen (chromosoomdefecten)
- b. Bekende chronische ziekten of chronische systemische aandoeningen
- c. Mentale retardatie

Resultaten per hoofdstuk

| | Volledig resultaat zoekactie | Na selectie o.b.v. titel, abstract en studie | Na toevoeging van suggesties van commissieleden | Uiteindelijke aantal gebruikte artikelen |
|--------------------|------------------------------|--|---|--|
| Incidentie | 4444 | 4 | 7 | 7 |
| Definities | 4444 | 13 | 14 | 14 |
| Diagnostiek | 5816 | 22 | 22 | 26 |

Bijlage 3. Evidence tabellen

Hoofdstuk 2. Epidemiologie

| Author (year) | Level of evidence | Study type | Setting | Objective study | Population | Incidence/prevalence | Comments |
|------------------|-------------------|--------------------------------|---|---|---|--|--|
| Daly (1999) | A2 | Prospective cohort study | Minneapolis, Minnesota, USA. | To investigate the epidemiology and risk factors of otitis media | 596 infants from a health maintenance organization followed from birth to 6 months | 39% episode of AOM; 20% episode of ROM (≥ 2 episodes of AOM or OME) in the first 6 months of life. 25% 1 episode, 12.5% 2 episodes, 5% 3 episodes, 1% 4 episodes, 1% 5 episodes, 1% 6 episodes. | |
| Gruber (2008) | A2 | Prospective cohort study | Berlin, Germany | To create reference values for the frequency of respiratory infections | Birth cohort of 1314 German children born in 1990 and tracked until age 12 yr (760 children). | The mean cumulative number of respiratory infection episodes up to age 12 yr was 21.9 (s.d. 9.0) episodes. In infancy (0-2 yr), the mean annual number was 3.4 (3.7) episodes; at pre-school age (3-5 yr), 2.3 (2.6) episodes; and at school age (6-12 yr), 1.1 (1.2) episodes. Up to 11 respiratory infection episodes per year in infancy, 8 episodes per year at pre-school age, and 4 episodes per year at school age could be regarded as normal. | |
| Kvaerner (2000) | B | Cross-sectional study | Oslo, Norway | To estimate the occurrence of and associations between upper respiratory tract infections in pre-school children, and to assess constitutional and environmental factors as determinants of these infections. | 3754 preschool children, aged 4 to 5 years. | During last month: 7.1% AOM, 7.5% tonsillopharyngitis, common cold 58.5%, rhinitis 16.4%. During the last 12 months: 9.5% >1 AOM, 6.9% >1 tonsillopharyngitis, 47.7% >2 common colds, 3.2% rhinitis weekly or monthly. 12.7% recurrent AOM (≥ 4 episodes in any 12-month period) | |
| MacIntyre (2010) | A2 | Prospective birth cohort study | Children born in southwestern British Columbia, Canada. | Characterize the incidence, recurrence and risk factors for otitis media. | 50.474 children born between January 1 1999 and December 31 2000. | 24.551 (48,6%) children at least one visit for OMA; 12.045 during the first year, 8573 during the second year and 3933 during the third year of life. 3952 (7,8%) children had recurrent otitis media. | |
| Monasta (2012) | | Review | All of the 21 WHO regional areas | To estimate the global burden of otitis media for all ages. | People of all ages | Estimated with a two staged approach based on risk factors formulas and regression modelling. Global OMA incidence 10,85%, i.e. 709 million cases/year, of which 51% <5 jr. 0-11 mth 45,28%; 1-4 yr 60,99%; 5-9 yr 22,15%; 10-14 yr 18,50%; 15-19 yr 3,53%; 20-24 yr 3,14%; 25-34 yr 1,56%. Western Europe 5,91% (min 5,88-max 5,99%). | Only global age groups. There are no age subgroups by WHO areas. |
| Ruskamp (2009) | A2 | Prospective cohort study | Utrecht, Netherlands | To explore the role of polymorphisms in ficoline genes in respiratory tract infections | Birth cohort of 900 Dutch children followed from birth to 4 years of age | 55 children (6%) recurrent (≥ 3 a year), 715 children (79%) low to moderate frequency (≥ 1 a year), 130 (14%) had no (0 a year) respiratory tract infections | |
| Schnabel (2009) | A2 | Prospective birth cohort study | Selected regions of East and West Germany; maternity | To describe the prevalence and first-episode proportions of chosen childhood infection diseases | 3.097 healthy full-term infants born between November | OMA prevalence/first episode proportion 0-1 yr 18.7%/18.4%, 1-2 yr 31.6%/25.6%, 2-3 yr 31.7%/19.6%, 3-4 yr 29.7%/16.1%, 4-5 yr | |

| Author (year) | Level of evidence | Study type | Setting | Objective study | Population | Incidence/prevalence | Comments |
|---------------|-------------------|------------|--|--|-----------------------|--|----------|
| | | | hospitals in Munich, Leipzig, Wesel, Bad Honnef. | (OMA and CAP) in selected random and population-based sample. LISA birth cohort. | 1997 and January 1999 | 31.3%/12.2%, 5-6 yr 21.2%/7.3%. First episode proportion 0-6 yr 66.7%. CAP prevalence/first episode proportion 0-1 yr 3.0%/3.0%, 1-2 yr 3.6%/3.4%, 2-3 yr 3.2%/2.5%, 3-4 yr 3.0%/2.5%, 4-5 yr 2.9%/1.6%, 5-6 yr 1.7%/1.4%. First episode proportion 0-6 yr 13.5%. | |

OMA – otitis media acuta; CAP – community acquired pneumonia; yr – year; mth – month; s.d. – standard deviation; OM – otitis media; CLI – cold-like illnesses; AOM = acute otitis media; ROM = recurrent otitis media; OME = otitis media with effusion

Hoofdstuk 3. Definities

| Author (year) | Level of evidence | Study type | Setting | Objective study | Population | Definition | Comments | |
|-------------------------|-------------------|--------------------------|---|---|--|----------------------------------|--|---------------------------------|
| Brand (2012) | C | Review | Isala Klinieken, Zwolle, The Netherlands | To summarize the available evidence on underlying causes of recurrent pneumonia in children | Children | Recurrent pneumonia | two or more episodes of pneumonia in a year, or 3 or more ever | |
| Cabezuelo Huerta (2005) | B | Retrospective study | Hospital Universitario La Fe, Valencia, España (1994-2003) | To determine the relative frequency and describe the predisposing causes of recurrent pneumonia | 1644 Infants and children aged between 1 month and 14 years hospitalized for pneumonia | Recurrent pneumonia | At least two pneumonia episodes in a 1 year period or at least three episodes over a lifetime | |
| Çiftçi (2003) | B | Retrospective study | Ankara university Medical School, department of Pediatric Infectious Diseases (1997-2002) | To determine the relative frequency of underlying illnesses for recurrent pneumonia in children | 788 children hospitalized for pneumonia | Recurrent pneumonia | Two or more episodes per year or three or more episodes at any time with radiographic clearing between episodes | |
| De Baets (1992) | B | Prospective cohort study | Departments of Paediatrics, University Hospital Ghent, Belgium | To determine the incidence of IgG subclass deficiency in children with recurrent bronchitis | 53 children with recurrent bronchitis | Recurrent bronchitis | Recurrent bronchitis was defined as three or more episodes a year during at least 2 consecutive years, of broncho-pulmonary infection, productive cough with or without fever and/or diffuse rales by physical examination in the absence of asthma or atopy. | Population too low for level A2 |
| De Martino (2007) | D | Review | Anna Meyer Children's hospital, Florence, Italy | To give an overview of the clinical approach of the child with recurrent respiratory infections | Children | Recurrent respiratory infections | Definition formulated by the Immunology Study Group of the Italian Pediatric Society. The criteria are the absence of any pathological underlying condition (primary or secondary immunodeficiency, cystic fibrosis, malformations of airways, immotile-cilia syndrome) justifying the recurrence of infections and the presence of at least one of the following conditions: i) six or more annual diseases | |

| Author (year) | Level of evidence | Study type | Setting | Objective study | Population | Definition | Comments | |
|------------------|-------------------|--------------------------------|---|--|--|--|--|----------------|
| | | | | | | | due to respiratory infections; ii) one or more monthly diseases due to respiratory infection from October to February; iii) three of more annual diseases due to lower airway infections. | |
| Hoving (2013) | B | Retrospective study | Isala Klinieken, Zwolle, The Netherlands | To examine underlying causes of recurrent pneumonia in children in a general hospital | 62 children with recurrent pneumonia | Recurrent pneumonia | Two or more episodes of pneumonia in a year, or three or more ever | |
| Kvaerner (2000) | B | Retrospective study | Oslo, Norway | To estimate the occurrence of and associations between upper respiratory tract infections in preschool children, and to assess constitutional and environmental factors as determinants of these infections. | Preschool children, aged 4 to 5 years (3853 completed questionnaires) | Recurrent otitis media | Greater-than or equal to 4 episodes in any 12-month period | |
| Lodha (2002) | B | Retrospective study | Department of Pediatrics, New Delhi, India | To study the clinical profile and describe the predisposing causes of recurrent pneumonia in Indian children | 70 children with recurrent pneumonia | Recurrent pneumonia | Two episodes of pneumonia occurring in 1 year or three episodes of pneumonia occurring in any time frame | |
| MacIntyre (2010) | A2 | Prospective birth cohort study | Children born in southwestern British Columbia, Canada. | To characterize the incidence, recurrence and risk factors for otitis media. | 50.474 children born between January 1 1999 and December 31 2000. | Recurrent otitis media (ROM) | Four or more visits during a 12-month window, or as three or more visits during a six-month window. | |
| Owayed (2000) | B | Retrospective study | Department of Pediatrics, University of Toronto, Canada | To determine the relative frequency of underlying factors for recurrent pneumonia | 238 children with recurrent pneumonia | Recurrent pneumonia | At least two pneumonia episodes in a 1-year period or at least 3 during a lifetime, with radiographic clearing between episodes | |
| Patria (2013) | B | Case-control study | Milan, Italy (2009-2012) | To analyse clinical characteristics of children with rCAP | 146 children with rCAP | Recurrent community-acquired pneumonia (rCAP) | Greater than or equal to 2 episodes a year of greater than or equal to 3 episodes in any time frame | |
| Principi (2003) | B | Comparative clinical trial | Pediatric Department, University of Milan, Italy | To evaluate the efficacy of macrolides in patients with rRTIs | 1706 children with rRTIs | Recurrent respiratory tract infections (rRTIs) | If aged <3 years: greater than or equal to 8 episodes; if aged ≥ 3 years: greater than or equal to 6 episodes per year | Non-randomized |
| Ruskamp (2009) | A2 | Prospective cohort study | Utrecht, Netherlands | To explore the role of polymorphisms in ficoline genes in respiratory tract infections | Birth cohort of 900 Dutch children followed from birth to 4 years of age | Recurrent respiratory tract infections | Three or more respiratory tract infections per year (respiratory tract infections = serious respiratory tract and/or ear-nose-throat infections such as flu, infection of the throat, middle ear or sinuses, | |

| Author (year) | Level of evidence | Study type | Setting | Objective study | Population | Definition | | Comments |
|---------------|-------------------|--------------------------|------------------------------|---|---|-----------------|--|---|
| | | | | | | | | bronchitis or pneumonia) |
| Wall (2009) | B | Prospective cohort study | University Hospital of Wales | To determine the viral aetiology of croup and recurrent croup | 60 children with croup or recurrent croup | Recurrent croup | | At least one other admission for croup in the preceding or following 3 years Population too low for level A2 |

rCAP = recurrent community-acquired pneumonia; rRTIs = recurrent respiratory tract infections; rURTIs = recurrent upper respiratory tract infections; OME = otitis media with effusion; GERD = Gastroesophageal reflux disease; GER = gastroesophageal reflux.

Hoofdstuk 4. Symptomen

| Author (year) | Level of evidence | Study type | Setting | Objectives | Population | Associated symptoms | Underlying cause | Remarks |
|--------------------|-------------------|----------------------------|--|--|--|--|------------------------------|---------|
| Baharloo (1999) | B | Retrospective cohort study | A 900-bed university hospital, Saint-Luc University Hospital, Brussels, Belgium. | To compare the clinical and management aspects of tracheobronchial aspirated foreign body removal in children and adults | Childgroup (≤ 8 years old): 84 patients. Adult group (> 8 years old): 28 patients. | penetration syndrome (sudden onset of choking and intractable cough with or without vomiting coinciding with the foreign body aspiration) (49%), cough (37%), fever (31%), breathlessness (26%), wheezing (26%), no symptoms (2%). Peak incidence second year of life (48% of total), rapid decline after 3 years of age. | Foreign body aspiration | |
| Bauer (1999) | B | Retrospective cohort study | Department of Pediatrics, Section of Pulmonology, Children's Mercy Hospital, Kansas City. | To evaluate the lipid-laden macrophage index | Records of 113 children were reviewed | Failure to thrive and neurological impairment | Chronic pulmonary aspiration | |
| Bernatowska (2006) | B | Retrospective cohort study | Diagnosis in the department of Immunology of the Children's Memorial Institute in Warsaw from 1980 up to February 2006 | To evaluate the incidence of CRS in children with different types of primary immunodeficiency. | 842 cases of primary immunodeficiency diseases | Frequent bacterial infections Complicating common colds | Primary immunodeficiency | |
| Blecker (1995) | B | Prospective cohort study | Division of pediatric Gastroenterology, Academisch Ziekenhuis, Vrije Universiteit Brussel | To investigate a possible cause-relationship between recurrent respiratory symptoms in children and the presence of gastroesophageal reflux disease, and to investigate the value of continuous 24-hour esophageal pH-monitoring | 62 children (2-16 years) with chronic respiratory complaints that were admitted to undergo continuous 24-hour esophageal pH-monitoring | No significant correlation could be detected between the presence of chronic pulmonary complaints and 'classical' parameters that are usually linked to increased incidence of chronic pulmonary disease (such as atopy, a pet, parental smoking and siblings with GERD). | Gastroesophageal reflux | |
| Boyle (2006) | B | Prospective | Children evaluated by the | To evaluate the clinical syn- | 74 children between 2-18 | A history of otitis media, particu- | Specific antibody | |

| Author (year) | Level of evidence | Study type | Setting | Objectives | Population | Associated symptoms | Underlying cause | Remarks |
|-----------------|-------------------|-------------------------------------|---|---|--|---|--|---------|
| | | cohort study | Immunology Department of the Royal Children's Hospital, Melbourne between 1 January 2004 and 30 June 2005 | drome of SAD, by comparing clinical features of children with SAD and those of children with recurrent infection but normal immune function tests | years old with suspected antibody deficiency | early in association with chronic and allergic disease, particularly allergic rhinitis | deficiency | |
| Brand (2012) | D | Expert opinion + case series review | Princess Amalia Children's Clinic, Isala Klinieken, Zwolle, The Netherlands | To discuss the approach to diagnosis and management of children presenting with recurrent lower respiratory tract infections from a clinician's point of view | Children with recurrent lower respiratory tract infections | Wheeze Cough, tachypnoe, being generally unwell Toxic appearance, tachypnoe, reduced or bronchial breath sounds The presence of serious infections in other organs Involvement of the digestive tract | Asthma Lower respiratory tract infection Immunodeficiency Cystic fibrosis | |
| Busquets (2013) | C | Retrospective cohort study | The Children's Pulmonology Unit of the Hospital del Mar between 1994 and 2010 | To define criteria for clinical suspicion of PCD that would indicate ultrastructural studies | Patients diagnosed/suspected with PCD in the Pediatric Pulmonology Unit at our hospital, from 1994 to 2010 | Prolonged neonatal tachypnea in the newborns Lower respiratory tract episodes in the school-aged patients: recurrent pneumonia, difficult-to-control asthma, bronchiectasis and massive atelectasis | Primary ciliary dyskinesia | |
| Carr (2000) | B | Retrospective cohort study | Department of pediatric otolaryngology between October 1996 and May 1999 | To determine if there is a correlation between common otolaryngologic symptoms and presence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. | Charts of 295 children presenting with suspicion of GERD | Stridor, stertor, cyanotic spells, dysphagia, frequent emesis, failure to thrive, choking/gagging and coughing. | Gastroesophageal reflux | |
| Coren (2002) | C | Retrospective cohort study | Paediatric PCD clinic at the Royal Brompton Hospital, London. | To determine the age at diagnosis of patients with PCD | 55 children with PCD | Neonatal respiratory distress 37/55, abnormal situs 38/55, cough on most days 46/55, sputum production 24/55, rhinitis 42/55, wheeze 16/55, sinusitis 6/55, serous otitis media 28/55, hearing loss 14/55. Age at diagnosis: ranged 0 – 14 yr, mean 4,4 year. | Primary ciliary dyskinesia | |

| Author (year) | Level of evidence | Study type | Setting | Objectives | Population | Associated symptoms | Underlying cause | Remarks |
|----------------|-------------------|----------------------------|--|--|---|---|----------------------------------|---------|
| Ezer (2011) | B | Retrospective cohort study | Baskent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey | To evaluate predictive diagnostic value of history, clinical signs, symptoms and radiological findings of foreign body aspiration, and to evaluate bronchoscopy. | Medical records of 191 children who underwent bronchoscopy for suspected FBA between 2001 and 2009 | A history of witnessed FBA Triad of cough, wheezing and diminished breath sounds History of recurrent pulmonary infections, allergic asthma or bronchiolitis Necessity of ventilatory support | Foreign body aspiration | |
| Felix (2000) | C | Prospective cohort study | Klinik und poliklinik für Otorhinolaryngologie Universitätsspital Zürich | To optimize early diagnosis | Comparison between their experience over 10 years and the literature. Mucosal biopsies were taken from 27 patients of which 10 were diagnosed with PCD (aged between 10 days and 55 years) | Situs inversus + chronic and/or recurrent airway infections Situs inversus + neonatal respiratory distress syndrome of 'unknown' cause. | Primary ciliary dyskinesia | |
| Hague (1994) | B | Retrospective cohort study | Patients seen in Newcastle upon Tyne, London and Edinburgh | To document the presenting clinical features of (S)CID infants and to study the usefulness of different diagnostics | 45 children diagnosed with (S)CID and 2 control groups; the first group consisted of infants matched for age and first presenting symptom, the second group consisted of uninfected term infants. | Vomiting and diarrhea (91%) Failure to thrive (88%) Candidiasis (50%) Skin lesions (28%) 13 (29%) infants were diagnosed at birth as previous siblings had been affected; 32 (71%) were diagnosed after development of symptoms. | Severe combined immunodeficiency | |
| Hussain (2002) | C | Retrospective cohort study | Identification of patients from the database at Children's Hospital of Michigan between December 1, 1975 and January 30, 2001. | To review the experience in the diagnosis and management of esophageal achalasia | Medical records of 33 children diagnosed with achalasia | Dysphagia, vomiting, weight loss, coughing, retrosternal chest pain and recurrent pneumonia | Achalasia | |
| Karakoc (2007) | B | Retrospective cohort study | Division of pediatric pulmonology, Marmara University, Istanbul, Turkey. | To investigate the incidence of clinically unsuspected foreign body aspiration (FBA) in flexible bronchoscopy procedures, the causes resulting in late diagnosis of FBA and the incidence of the complications of FBA according to elapsed time between aspiration and | 654 children who underwent flexible bronchoscopy | Cough (90.6%), wheezing (87.5%), sputum production (31.3%), dyspnea (25%), hemoptysis (6.2%). Physical examination findings: wheezing (59.3%), diminished breath sounds (53.1%), rales/crackles (40.6), normal (9.4%). 32 (4.8%) cases of FBA. Median | Foreign body aspiration | |

| Author (year) | Level of evidence | Study type | Setting | Objectives | Population | Associated symptoms | Underlying cause | Remarks |
|----------------|-------------------|----------------------------|---|---|---|--|---|---------|
| | | | | diagnosis. | | age 29.5 months. | | |
| Owayed (2000) | B | Retrospective cohort study | Department of Pediatrics, University of Toronto, and the Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario | To describe the underlying illnesses of children with recurrent pneumonia hospitalized in a tertiary care pediatric hospital. | 238 children who met the definition for recurrent pneumonia. Mean age 3.7 years | Recurrent infections at other locations and failure to thrive Recurrences involving the same location The association of respiratory symptoms with feeding Wheezing | Immune disorder Pulmonary pathology Gastroesophageal reflux Asthma | |
| Urschel (2009) | B | Retrospective cohort study | Data collected by the immunology laboratory and the immunodeficiency clinic | To characterize common variable immunodeficiency disorder in childhood | Questionnaires and review of medical records of 32 patients with confirmed or presumed clinical or laboratory diagnosis of CVID between 1990 and 2004 | Recurrent or chronic respiratory tract infections with encapsulated bacteria, severe or systemic infectious diseases outside the respiratory tract, allergy-like symptoms or confirmed allergy, auto-immune phenomena, growth retardation with height below the third percentile, delayed mental and/or motor development, lymph nodes increased in size, enlarged spleen and enlarged liver | Common variable immunodeficiency disorder | |

FBA – foreign body aspiration; PCD – primary ciliary dyskinesia; CVID – common variable immunodeficiency disorder; CRS – chronic rhinosinusitis; GERD – gastro esophageal reflux disease; SAD – specific antibody deficiency; TBA – tracheobronchial anomaly; (S)CIDS – severe combined immunodeficiency syndrome

Reviews hoofdstuk 4

| Author (year) | Level of evidence | Study type | Setting | Objectives | Population | Associated symptom | Underlying cause | Remarks |
|----------------|-------------------|-------------------|--|---|---|---|---|---------|
| Couriel (2002) | D | Narratieve review | Respiratory Unit, Royal Liverpool Children's Hospital, Liverpool, UK | To examine the causes of recurrent chest infections and to describe how this complex group of children should be assessed and investigated. | Children with recurrent chest infections. | Persistent productive cough, particularly after an episode of choking Recurrent chest infections in early childhood Malabsorption Failure to thrive Respiratory infections that are unusually severe, recurrent, unresponsive to conventional | Inhaled foreign body Cystic fibrosis Immunodeficiency disorders | |

| | | | | | | | | |
|----------------------|---|-------------------|---|---|--|--|---|--|
| | | | | apparent in the newborn period, laboratory and other diagnostic testing. | | Situs inversus An affected sibling | | |
| Gray (2012) | D | Narratieve review | Paediatrics and Child Health Division (Royal Australasian College of Physicians) | To determine when and how to investigate for primary immunodeficiency in children with recurrent infections. | Children with recurrent infections | Infection that occur on different locations Unexplained excessive frequency and/or severity of infection Dependence on or refractory to antibiotic treatment More than one organ involved Recurrent deep skin or organ abscesses Deep-seated infection A family history of primary immunodeficiency or unexplained sudden death Persistent extensive atypical dermatitis or erythroderma Chronic diarrhoea | Primary immunodeficiency | |
| Patria (2013) | D | Narratieve review | Department of Maternal and Pediatric Sciences, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy | To describe a practical approach to children with recurrent lower respiratory tract infections that limits unnecessary, expensive and time-consuming investigations | Children with recurrent lower respiratory tract infections | Recurrent LRTIs affecting a single lobe or an area of the lung History of choking episodes Recurrent chest infections, chronic purulent cough, dyspnea and wheezing Bacterial or opportunistic infections of the respiratory tract without any seasonality Recurrent gastrointestinal infections Recurrent skin infections Recurrent lower respiratory tract infections affecting different lobes or different areas of the lung Lymphadenopathy Failure to thrive Family history of immunodeficiency Heartburn Regurgitation and dysphagia | Congenital pulmonary malformation Foreign body aspiration Bronchiectasis Immunodeficiency Gastroesophageal reflux | |

| | | | | | | | | |
|------------------------|---|-------------------|---|---|--|--|---|--|
| | | | | | | Chronic cough Neonatal period with unexplained tachypnea and/or respiratory distress Situs inversus Neonatal jaundice, poor weight gain, steatorrhea and highly recurrent pneumonia | Primary ciliary dyskinesia Cystic fibrosis | |
| Stafler (2010) | D | Narratieve review | Paediatric respiratory unit, Barts and The London Children's Hospital, London, UK | To give an overview of the diagnosis and management in non cystic fibrosis bronchiectasis | Patients in which non cystic fibrosis bronchiectasis were diagnosed | Presence of prolonged or recurrent productive cough. | Non cystic fibrosis bronchiectasis | |
| Vaughan (2002) | D | Narratieve review | Department of Pediatric pulmonary medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA. | To produce an algorithm for evaluation of chronic or persistent pneumonia. | Children with recurrent lower respiratory disease | Infiltrates that recur in a single lobe or segment of the lung Pneumonias that occur in varied locations, or affect more than one lobe | Local airway obstruction, or anatomic abnormalities of the lung A more generalized abnormality, such as swallow dysfunction or aspiration, immunodeficiency or asthma. | |
| De Vries (2001) | D | Review | | To develop a protocol for identifying children with severe antibody deficiency | Children with recurrent respiratory infections | Failure to thrive Family history of immune deficiency More than four bacterial respiratory infections in one year Unexplained bronchiectasis More than one severe bacterial infection Unusual presentation of an infection | Underlying disease should be sought Immune deficiency | |
| De Vries (2012) | D | Review | All ESID members received an invitation to participate in this review | To increase the awareness of PIDs among doctors working in different fields | The IUIS 2009 paper and a PubMed search was performed from 2007 onward | Family history of immunodeficiency Recurrent bacterial infections More than one severe infection (meningitis, osteomyelitis, pneumonia, sepsis) Infections that present atypically, are severe or fail regular treatment Recurrent subcutaneous abscesses Prolonged or recurrent diarrhea Any infection caused by an | Primary immunodeficiency | |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | unexpected or opportunistic pathogen Severe or long-lasting warts, generalized Mollusca contagiosa Extensive candidiasis, recurrent oral thrush in children > 1 year Complications of vaccination | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

PCD – primary ciliary dyskinesia; PID - Primary immunodeficiency; LRTI – lower respiratory tract infections; FBA – foreign body aspiration

Bijlage 4. Delphi

Verantwoording Delphi methodiek

Uit onze literatuurstudie is gebleken dat er weinig literatuur van hoge kwaliteit beschikbaar is waarin de volgorde en de kwaliteit van diagnostiek naar onderliggende aandoeningen bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties is onderzocht. Omdat er in Nederland geen duidelijke consensus heerst over wanneer en welke aanvullende diagnostiek verricht moet worden en het belangrijk is dat de richtlijn breed gedragen wordt in Nederland, is besloten een expert-commissie op te richten die middels de Delphi methode tot consensus probeert te komen.

Delphi methode

De Delphi methode is een onderzoeksmethode gericht op het creëren van consensus onder experts ten aanzien van een bepaald vraagstuk. Binnen deze onderzoeksmethode is het gebruikelijk een groep experts minimaal twee maal dezelfde vragenlijst te laten beantwoorden, waarbij na iedere vragenronde de resultaten van de voorgaande ronde aan de experts terug gekoppeld worden. Op basis van deze resultaten (die de mening van de andere experts anoniem weer geeft), kan de expert besluiten zijn mening bij de volgende vragenronde bij te stellen in de richting van het meest gegeven antwoord of zijn antwoord juist onveranderd te laten. In twee of meer rondes wordt op deze manier geprobeerd maximale consensus te bereiken.

Samenstelling expert-commissie

Op advies van de afdeling medische beslistkunde in het Erasmus MC zijn 24 specialisten benaderd die binnen hun aandachtsgebied diagnostiek en behandeling van kinderen met recidiverende luchtweginfecties hebben. Bovendien is getracht een representatieve vertegenwoordiging van ieder (sub)specialisme in de commissie te bewerkstelligen. Uiteindelijk bestond de expert-commissie uit 8 algemeen kinderartsen met speciale interesse en ervaring in luchtweginfecties, 7 kinderlongartsen, 6 kinderarts-infectiologen/immunologen, 1 kinderarts-allergoloog en 2 KNO artsen. Er zijn 2 Delphi rondes uitgevoerd, waarbij in de eerste ronde 21 van de 24 experts (87,5%) en in de tweede ronde 19 van de 24 experts (79,2%) een volledige respons hebben gegeven. In tabel 1 staat de samenstelling van de expert-commissie weergegeven met daarbij het aantal responsen voor ronde I en II.

Tabel 1. Overzicht samenstelling expert-commissie en Delphi responsen

| | Totaal aantal (% van totaal aantal experts) | Respons ronde I (% van totaal respons ronde I) | Respons ronde II (% van totaal respons ronde II) |
|--|---|--|---|
| Algemeen kinderartsen | 8 (33,3%) | 7 (33,3%) | 6 (31,6%) |
| Kinderlongartsen | 7 (29,2%) | 6 (28,6%) | 6 (31,6%) |
| Kinderarts- infectiologen/immunologen | 6 (25,0%) | 6 (28,6%) | 6 (31,6%) |
| Kinderarts allergologen | 1 (4,2%) | 1 (4,8%) | 0 (0,0%) |
| KNO artsen | 2 (8,3%) | 1 (4,8%) | 1 (5,3%) |
| Totaal | 24 | 21 | 19 |

Consensus

Er zijn verschillende methoden om de mate van consensus te berekenen binnen een Delphi onderzoek. Na overweging van de verschillende opties is besloten om voor deze richtlijn de interkwartielafstand (IQR) als maat van consensus te gebruiken. Dit is een veel gebruikte maat in Delphi studies die algemeen geaccepteerd wordt en op een objectieve en strikte manier bepaalt of er sprake is van consensus. De IQR is het verschil tussen het 3^e en 1^e kwartiel en geeft daarmee de spreiding van de middelste 50% responsen weer. Als vuistregel geldt dat een IQR van 2 of minder bij een vraag met tien of meer keuze-opties als consensus beschouwd mag worden en dat een IQR van 1 of minder bij een vraag met minder dan tien keuze-opties als consensus beschouwd mag worden. Naar aanleiding van de review van von der Gracht is voor percentages een afkapwaarde voor consensus van 60% genomen. De IQR en de percentages werden steeds berekend aan de hand van het totaal aantal deelnemers aan die ronde en dus niet aan het totaal aantal uitgenodigde experts. Hoewel er na ronde één al voor een aantal vragen consensus was bereikt, zijn alle vragen in ronde twee terug gekomen. Dit had als doel de stabiliteit van de resultaten te bepalen en de mate van consensus te vergroten.

Bijlage 5. Handvesten Stichting Kind & Ziekenhuis

← Terug naar overzicht

Stichting Kind en Ziekenhuis bevordert al bijna 40 jaar kindgerichte medische zorg vanuit het perspectief van kind en ouders in het ziekenhuis, thuis of elders.
De kinderstem en daarmee de rechten van het kind vertegenwoordigen wij vanuit de visie Handvest Kind & Ziekenhuis en Kind & Zorg.

Handvest Kind & Ziekenhuis

Het recht op een optimale medische behandeling is ook voor kinderen een fundamenteel recht.

TIP! 🍌 Lees dit handvest met uw hele gezin.
Klik op een artikel voor een betere uitleg voor uw kind.

| | | | | | |
|--|---|--|--|--|---|
| <p>ARTIKEL 2</p>  | <p>Kinderen hebben het recht hun ouders of verzorgers altijd bij zich te hebben. (art.3,9,18 VRK)</p> | <p>ARTIKEL 3</p>  | <p>Ouders wordt accommodatie en de mogelijkheid tot overnachting naast het kind aangeboden zonder dat daar kosten voor in rekening worden gebracht. (art.3,9,18 VRK)</p> | <p>ARTIKEL 1</p>  | <p>Kinderen worden niet in een ziekenhuis opgenomen als de zorg die zij nodig hebben thuis, in dagbehandeling of poliklinisch kan worden verleend. (art.3,24,25 VRK)</p> |
| <p>ARTIKEL 5</p>  | <p>Kinderen en ouders hebben recht op alle informatie die noodzakelijk is voor het geven van toestemming voor onderzoeken, ingrepen en behandelingen. (art.5,12,17 VRK)</p> | <p>ARTIKEL 6</p>  | <p>Kinderen worden in het ziekenhuis gehuisvest en verzorgd samen met kinderen in dezelfde leeftijds- en/of ontwikkelingsfase. (art.3 VRK)</p> | <p>ARTIKEL 7</p>  | <p>Kinderen hebben recht op mogelijkheden om te spelen, zich te vermaken en onderwijs te genieten al naar gelang hun leeftijd en lichamelijke conditie. Kinderen hebben recht op verblijf in een stimulerende veilige omgeving waar voldoende toezicht is en die berekend is op kinderen van alle leeftijdscategorieën. (art.3,28,29.1(a+c),30 VRK)</p> |
| <p>ARTIKEL 8</p>  | <p>Kinderen worden behandeld en verzorgd door medisch, verpleegkundig en ander personeel dat speciaal voor de zorg aan kinderen is opgeleid. Het beschikt over de kennis en de ervaring die nodig zijn om ook aan de emotionele eisen van het kind en het gezin tegemoet te komen. (art.3,19 VRK)</p> | <p>ARTIKEL 9</p>  | <p>Kinderen hebben recht op verzorging en behandeling door zoveel mogelijk dezelfde personen, die onderling optimaal samenwerken. (art.19 VRK)</p> | <p>ARTIKEL 10</p>  | <p>Kinderen hebben het recht met tact en begrip te worden benaderd en behandeld. Hun privacy wordt te allen tijde gerespecteerd. (art.16,29.1(a+c),30 VRK)</p> |

Het Handvest Kind & Ziekenhuis is in 1988 opgesteld door de European Association for Children In Hospital (EACH) waar Stichting Kind en Ziekenhuis deel van uitmaakt en is onderschreven door tal van organisaties, waaronder NVZ (Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen), NVK (Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde) en V&VN Kinderverpleegkunde. De handvesten zijn in overeenstemming met het Verdrag inzake de Rechten van het Kind (VRK) welke in 1989 is aangenomen door de Verenigde Naties en sinds 1995 van kracht is in Nederland.

Illustraties copyright © Bureau Dots www.burodots.nl

Print Terug naar boven Verstuur als email

Bijlage 6. Generation R studie

Ten behoeve van NVK richtlijn 'Recidiverende luchtweginfecties'
Prevalentie van bovenste en onderste luchtweginfecties. De Generation R Studie.

Bron: De Generation R Studie, Erasmus MC, Erasmus Universiteit Rotterdam, Nederland

Studie opzet

Gegevens over bovenste en onderste luchtweginfecties zijn verzameld binnen de Generation R studie in Rotterdam (1, 2). Generation R is een prospectief populatie-gebaseerd cohort onderzoek dat zich richt op omgevings-, endocriene, (epi)genetische, leefstijl, voedings- en socio-demografische factoren in relatie tot normale en abnormale groei, ontwikkeling en gezondheid tijdens het foetale leven, de kinderleeftijd en vroege volwassenheid van bijna 10.000 kinderen geboren tussen 2002 en 2006. Informatie wordt verkregen door middel van vragenlijsten, gedetailleerd lichamelijk en echo onderzoek, gedrag observaties, en bloed- en urine onderzoek.

Methode

Gegevens over de prevalentie van bovenste en onderste luchtweginfecties werd verzameld door middel van vragenlijsten op de leeftijd van 2 maanden, 6 maanden, 1, 2, 3, 4 en 5-7 jaar. Response percentages van de vragenlijsten betrof respectievelijk 82% (n=5,202), 73% (n=4,382), 72% (n=5,214), 76% (n=5,416), 69% (n=5,015), 73% (n=5,009), en 76% (n=6,346). Gestandaardiseerde vragen over doktersbezoek voor bovenste en onderste luchtweginfecties, ("Heeft uw kind in de afgelopen 2/6/12 maanden een oorontsteking/keelontsteking/kinkhoest/pseudocroup/bronchitis/bronchiolitis/longontsteking doorgemaakt (nee; ja, ging niet naar een arts of ziekenhuis; ja, ging naar een arts of ziekenhuis)?"), koorts met luchtwegklachten ("Heeft uw kind in de afgelopen 2/6/12 maanden koorts gehad (nee; ja)? Zo ja, heeft uw kind koorts met klachten van loopneus/hoesten/oorpijn gehad (nee; ja 1-2 keer, 3-4 keer, ≥ 5 keer)? Heeft uw kind een arts bezocht wegens koorts met klachten van loopneus/hoesten/oorpijn (nee; ja 1-2 keer, 3-4 keer, ≥ 5 keer)?") en klachten met de ademhaling ("Heeft uw kind in de afgelopen 2/6/12 maanden klachten van kortademigheid/piepende ademhaling doorgemaakt (nee; ja)? Zo ja, hoe vaak (1-3; 4-12; > 12 keer)?") werden gesteld. Waar nodig werden vragen opnieuw gecategoriseerd (nee/ja, ging niet naar een arts of ziekenhuis vs. ja, ging naar een arts of ziekenhuis). De vragenlijsten zijn in deze populatie niet gevalideerd. De prevalentie cijfers kunnen m.n. door recall bias onder gerapporteerd zijn.

In tabel 1 op de volgende pagina staat een deel van de resultaten weergegeven.

Referenties

1. Jaddoe VW, van Duijn CM, Franco OH, van der Heijden AJ, van Iizendoorn MH, de Jongste JC, et al. The Generation R Study: design and cohort update 2012. *Eur J Epidemiol.* 2012 Oct 20.
2. Kruithof CJ, Kooijman MN, van Duijn CM, Franco OH, de Jongste JC, Klaver CC, et al. The Generation R Study: Biobank update 2015. *Eur J Epidemiol.* 2014 Dec;29(12):911-27.

Tabel 1. Voorkomen van bovenste en onderste luchtweginfecties waarvoor een arts of ziekenhuis bezocht werd in de afgelopen 2, 6 of 12 maanden.

| | Leeftijd voorkomen luchtweginfecties | | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|--|
| | 2 maanden n = 5,202 | 6 maanden n = 4,381 | 1 jaar n = 5,213 | 2 jaar n = 5,415 | 3 jaar n = 5,008 | 4 jaar n = 5,004 | 5-7 jaar n = 6,346 | |
| Oorontsteking | | | | | | | | |
| Nee | n.a. | 90.6 (3,797) | 78.0 (3,904) | 75.2 (3,886) | 81.5 (3,921) | 83.8 (3,992) | 83.6 (5,121) | |
| Ja | n.a. | 9.3 (392) | 21.9 (1,099) | 24.8 (1,282) | 18.5 (890) | 16.2 (772) | 16.4 (1,007) | |
| Keelontsteking | | | | | | | | |
| Nee | n.a. | 96.8 (4,055) | 90.6 (4,519) | 87.1 (4,516) | 88.9 (4,263) | 91.3 (4,352) | 90.9 (5,590) | |
| Ja | n.a. | 3.2 (134) | 9.4 (473) | 13.0 (674) | 11.2 (536) | 8.6 (412) | 9.1 (555) | |
| Kinkhoest | | | | | | | | |
| Nee | 99.7 (5,036) | 99.3 (4,173) | 98.9 (4,935) | 98.2 (5,093) | 99.1 (4,752) | n.a. | n.a. | |
| Ja | 0.3 (13) | 0.8 (31) | 1.1 (57) | 1.8 (95) | 0.9 (44) | n.a. | n.a. | |
| Pseudocroup | | | | | | | | |
| Nee | 99.9 (5,064) | 99.0 (4,163) | 98.0 (4,897) | 97.0 (5,037) | 97.9 (4,688) | 98.6 (4,657) | 99.1 (5,995) | |
| Ja | 0.1 (6) | 0.9 (41) | 2.1 (103) | 2.9 (154) | 2.2 (103) | 1.4 (67) | 0.9 (54) | |
| Bronchitis | | | | | | | | |
| Nee | n.a. | 94.7 (3,972) | 91.9 (4,582) | 91.2 (4,728) | 95.0 (4,555) | 96.3 (4,567) | 96.1 (5,866) | |
| Ja | n.a. | 5.4 (223) | 8.1 (406) | 8.8 (459) | 5.0 (241) | 3.8 (176) | 4.0 (239) | |
| Bronchiolitis | | | | | | | | |
| Nee | 98.8 (4,979) | 97.7 (4,093) | 92.9 (4,613) | 98.1 (5,091) | n.a. | n.a. | n.a. | |
| Ja | 1.2 (63) | 2.4 (98) | 7.0 (350) | 1.9 (100) | n.a. | n.a. | n.a. | |
| Longontsteking | | | | | | | | |
| Nee | 99.7 (5,058) | 99.0 (4,147) | 97.6 (5,052) | 97.7 (5,054) | 97.9 (4,709) | 98.7 (4,668) | 98.5 (5,980) | |
| Ja | 0.3 (15) | 1.0 (42) | 2.4 (122) | 2.4 (124) | 2.1 (102) | 1.3 (62) | 1.5 (88) | |

Waarden zijn percentages (absolute aantallen) gebaseerd op gegevens van de Generation R studie (1, 2). Gegevens niet aanwezig (n.a.). Het voorkomen van ontbrekende gegevens was 0.4-2.8%

Bijlage 7. Kennislacunes

Kennis over de normale frequentie van bovenste en onderste luchtweginfecties bij kinderen in Europa is zeer beperkt. Gepubliceerde gegevens over de normale epidemiologie in Nederland ontbreken, maar studies op dit gebied zijn op dit moment bezig. Er is behoefte aan grote epidemiologische studies die de normale frequentie van bovenste en onderste luchtweginfecties op populatie niveau in Nederland kaart brengen. Verder is het noodzakelijk meer inzicht te krijgen in de frequentie waarmee deze klachten resulteren in een bezoek aan de eerste lijn.

De kennis over de diagnostiek naar onderliggende aandoeningen bij recidiverende luchtweginfecties is voornamelijk gebaseerd op retrospectieve cohort studies en retrospectieve case control studies, die voor een groot deel in de derde lijn zijn verricht. Deze studies zijn beschreven in hoofdstuk 3, 4 en 5 en geven een redelijk beeld van het spectrum van onderliggende aandoeningen dat bij recidiverende luchtweginfecties wordt aangetroffen. De epidemiologie van deze onderliggende aandoeningen bij kinderen die verwezen zijn door de huisarts naar een kinderarts in de tweede lijn zijn niet bekend voor de Nederlandse situatie. Bij sommige kinderen met recidiverende luchtweginfecties die in de tweede lijn zijn beoordeeld wordt een (zeldzame) onderliggende aandoening aangetoond of is er ondanks negatieve bevindingen bij aanvullende diagnostiek nog steeds een sterke verdenking op een onderliggende aandoening. Een deel van deze kinderen wordt verwezen naar de tweede en derde lijn. Het is niet bekend op basis van welke (differentiaal) diagnose deze kinderen worden verwezen, welke diagnostiek op dat moment al is verricht en ook niet naar welke (sub)specialist het kind wordt verwezen (KNO-arts, kinderlongarts of kinder infectioloog-immunoloog). Verder is niet bekend wat de uitkomsten zijn van de evaluatie in de derde lijn.

Er is een redelijke hoeveelheid informatie beschikbaar over welke diagnostiek noodzakelijk is om een specifieke onderliggende aandoening aan te tonen. Deze kennis is deels vastgelegd in reeds bestaande richtlijnen, zie hoofdstuk 5. Voor de diagnostiek naar gastro-oesofageale reflux met microaspiratie er echter weinig goede literatuur beschikbaar.

Diagnostiek naar onderliggende aandoeningen bij recidiverende luchtweginfecties heeft een multidisciplinair karakter. De mate waarin aanvullende diagnostiek in staat is om een onderliggende aandoening met een goede voorspellende waarde aan te tonen of uit te sluiten hangt af van de a priori kans bij een bepaalde klinische presentatie en is verder afhankelijk van de selectie van de populatie (eerste lijn, tweede lijn of derde lijn). Er is vrijwel geen informatie beschikbaar over de waarde van aanvullende diagnostiek in relatie tot deze factoren. Ook is de optimale volgorde van aanvullende diagnostiek, rekening houdend met de opbrengst, kosten en belasting van de aanvullende diagnostiek, niet bekend.

Bijlage 8. Implementatieplan

De richtlijn is bedoeld voor de kinderartsen in de tweede lijn, maar kan ook gebruikt worden door andere spcialsiten die te maken hebben met kinderen met recidivernde luchtweginfecties, zoals KNO artsen. Implementatie zal zich daarom vooral richten op kinderartsen.

De richtlijn zal gepubliceerd worden op de website van de NVK, de website www.kinderinfectieziekten.nl en zal als pdf per mail verstuurd worden naar alle kinderartsen in Nederland. Ook zal er een samenvatting van de richtlijn onder kinderartsen gedistribueerd worden. Implementatie zal verder ondersteund worden door een on-line vraagbaak via de website www.kinderinfectieziekten.nl. Er zullen nascholingen georganiseerd worden met als doel de kennis over de implementatie van de richtlijn te verspreiden. Verder zal er in de Regio Zuid-west Nederland binnen het regionetwerk kinderinfectieziekten en immunologie in samenwerking met kinderglongartsen een intensiever implementatietraject worden gestart, waarbij kinderartsen en waar mogelijk ook KNO artsen geïnstrueerd zullen worden over het gebruik van de richtlijn. Daarnaast zal in een aantal aan dit netwerk deelnemende ziekenhuizen er ook een evaluatie van de diagnostische waarde van de richtlijn worden gestart.

Bijlage 9. Belangenverklaringen

| Naam | Hoofdfunctie | Nevenwerkzaamheden | Persoonlijke financiële belangen | Persoonlijke relaties | Reputatie-management | Extern gefinancierd onderzoek | Kennisvalorisatie | Overige belangen |
|-------------------------------|--|--|----------------------------------|-----------------------|--|---|-------------------|------------------|
| Dhr. dr. G.J. Driessen | Kinderarts infectioloog-immunoloog ErasmusMC Sophia kindersziekenhuis | Docent Koninklijk Instituut voor de Tropen Amsterdam Voorzitter Postacademisch onderwijs Sophia | - | - | Bestuurslid Stichting Samenwerkende Centra voor Primaire Immundeficienties | Vrienden van Sophia EU grant PERFORM project EU grant EUCLIDS | - | - |
| Mw. drs. M.K. Tuut | Eigenaar PROVA | - | - | - | - | - | - | - |
| Mw. dr. D. Bogaert | kinderarts-infectioloog-immunoloog | - | - | - | Wetenschappelijke commissie WSPID | Vrienden van WKZ ZonMW priority medicine grant neveneffecten breed spectrum antibiotica NWO Vidi grant voor onderzoek naar rol microbiom in luchtweggezondheid TKI grant voor onderzoek naar luchtweggezondheid bij mens en dier | - | - |
| Mw. dr. L. Duijts | Kinderarts- pulmonoloog/epidemioloog ErasmusMC | - | - | - | - | - | - | - |
| Dhr. dr. B. van Ewijk | kinderlongarts | - | - | - | - | - | - | - |
| G. Kleinnibbelink | student master geneeskunde | - | - | - | - | - | - | - |
| Mw. F. Mathot, BSc | student master geneeskunde | - | - | - | - | - | - | - |
| Dhr. dr. J. Noordzij | kinderarts-infectioloog/immunoloog | Wetenschappelijk docent ErasmusMC (betaald) | - | - | - | - | - | - |
| Mw. dr. R. Oostenbrink | kinderarts | Lid Neurofibromatose Vereniging | - | - | - | Zon MW grant behandeling van pneumonie bij | - | - |

| | | | | | | | | |
|---------------------------------------|---|---|---|---|---|--|---|---|
| | | Voorzitter richtlijncommissie koorts bij kinderen | | | | kinderen, nr 836041001 | | |
| Mw. H. Rippen | Directeur Stichting Kind en Ziekenhuis Eigenaar Fiduz Management | Bestuurslid onbeperkt aan de slag Bestedingscommissie revalidatiefonds Bestuurslid vereniging Ehlers Danlos patienten | - | - | - | - | - | - |
| Dhr. dr. M.P. van der Schroeff | KNO-arts | - | - | - | - | - | - | - |
| Mw. dr. A. Vaessen-Verberne | kinderlongarts | - | - | - | Secretaris NVK vanaf 1-11-2008 | - | - | - |
| Dhr. dr. R.P. Venekamp | huisarts | Editor Cochrane Acute Respiratory Infections Group and Ear Nose and Throat group | - | - | - | - | - | - |
| Dhr. dr. F.G.A. Versteegh | kinderarts | Lid werkgroep moeilijk behandelbaar astma sectie kinderlongziekten NVK | Pertussis Advisory Board, GSK, 5-7 maart 2014 | - | - | Pertussis Vaccinatieonderzoek zwangeren RIVM | - | - |
| Mw. prof. dr. E. de Vries | kinderarts-infectioloog/immunoloog en opleider | Adviseur Sanquin Adviseur CSL Behring | - | - | Adviseur stichting voor Afweerstoornissen Bestuurslid ESID | Unrestricted research grant CSL Behring Unrestricted research grant Sanquin | - | - |
| Dhr. dr. G. van Well | kinderarts-infectioloog/immunoloog | Organisatie postacademische nascholingen | - | - | - | - | - | - |
| Mw. drs. A. van Wermeskerken | kinderarts | Lid commissie richtlijnen en indicatoren (onbetaald) Lid diverse richtlijncommissies | - | - | - | - | - | - |