Richtlijn diagnostiek en behandeling van ongecompliceerde pneumonie bij kinderen in de tweede en derde lijn

Inleiding en verantwoording

De richtlijn 'diagnostiek en behandeling van ongecompliceerde pneumonie bij kinderen in de tweede en derde lijn' is een initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). Deze nieuwe richtlijn is grotendeels gebaseerd op de 'BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011', aangevuld met de uitwerking van onderwerpen waarover discussie is voor de Nederlandse situatie. Hiervoor zijn evidence reviews met behulp van GRADE opgesteld. Daarnaast sluit de richtlijn aan op de NVK richtlijn Koorts.

Bij deze richtlijn hoort achtergrondinformatie. Deze informatie omvat: een kwaliteitsbeoordeling van de BTS-guideline, verantwoording van de ontwikkeling van deze richtlijn en de evidence-based uitwerking van de vastgestelde uitgangsvragen.

De richtlijn is bedoeld voor de diagnostiek en behandeling van kinderen van 1 maand tot 18 jaar met een ongecompliceerde pneumonie. Neonaten, jonge kinderen met een bronchiolitis of met een bovenste luchtweginfectie en/of viraal piepen worden niet volgens deze richtlijn behandeld. Kinderen met recidiverende lage luchtweginfecties en onderliggend lijden (immuunstoornis, chronische longaandoeningen, neuromusculaire aandoeningen, ernstige psychomotore retardatie, cor vitium) of met een pneumonie in het ziekenhuis opgelopen worden tevens niet volgens deze richtlijn behandeld.

Verklaring symbolen:

- Kwaliteit van het bewijs BTS-richtlijn:

Evidence level	Definition	Guideline statement grade
Ia	A good recent systematic review of studies designed to answer the question of interest	A+
Ib	One or more rigourous studies designed to answer the question, but not formally combined	A-
II	One or more prospective clinical studies, which illuminate, but do not rigorously answer, the question	B+
III	One or more retrospective clinical studies which illuminate, but do not rigorously answer, the question	B-
IVa	Formal combination of experts views	C
IVb	Other information	D

- Daar waar afgeweken wordt van of aangevuld wordt op de BTS Guideline is dit aangegeven met . Good clinical practice points zijn met een symbool aangegeven: ☑

Gebruikte definities:

- Pneumonie: ontsteking van het longweefsel, met name de alveoli, veroorzaakt door bacteriën, virussen, schimmels en andere pathogenen. Pneumonie is een klinische diagnose die zich kenmerkt door koorts in combinatie met verhoogde ademarbeid en ademfrequentie.
- Ongecompliceerde pneumonie: pneumonie die buiten verblijf in het ziekenhuis is ontstaan (ook wel community acquired pneumonia (CAP) genoemd) zonder de kenmerken van een gecompliceerde pneumonie.
- Gecompliceerde pneumonie: pneumonie met pleurale effusie, empyeem, pneumothorax, bronchopleurale fistel, longabces, necrotiserende pneumonie, of een pneumonie met respiratoire insufficiëntie waarvoor beademing nodig is.
- Wanneer er in deze richtlijn wordt gesproken over een ernstige pneumonie wordt een ongecompliceerde pneumonie bedoeld, die op basis van klinische kenmerken als ernstig wordt ingeschat.

Klinische kenmerken

- Bij kinderen met koorts in combinatie met verhoogde ademarbeid en ademfrequentie moet een pneumonie overwogen worden [D].
- De hoogte van de ademfrequentie en de mate van ademarbeid geven een indicatie van de ernst van de pneumonie. Voor normaalwaarden van ademfrequentie wordt verwezen naar de NVK-richtlijn koorts.
- Op basis van klinische kenmerken kan geen onderscheid gemaakt worden tussen virale en bacteriële verwekkers.

Diagnostiek

Beeldvorming

- Bij kinderen met verdenking op een ongecompliceerde pneumonie is een X-thorax geen standaard onderzoek [A-].
- Indien wordt besloten om een X-thorax te maken is een AP opname voldoende en is er geen routinematige indicatie voor een laterale X-thorax [B-].
- Bij kinderen met een pneumonie (al dan niet opgenomen) kan een X-thorax worden gemaakt indien de symptomen persisteren dan wel verergeren onder de ingestelde behandeling. ☑
- Het afzien van beeldvorming kan tot gevolg hebben dat er minder inzicht is in de lokalisatie en uitgebreidheid van de pneumonie. De nadruk in deze richtlijn ligt op de waarde van diagnostiek voor de eerste presentatie, in geval er geen reden is om te denken aan een recidiverende of gecompliceerde pneumonie. In het kader van *work-up* bij een herhaalde pneumonie kan beeldvorming van een eerdere episode (achteraf) een waardevolle bijdrage leveren. ☑

Markers van infectie/ontsteking in bloed

- Bepalingen in bloed van een CRP, leukocyten, bezinking (bse), procalcitonine (PCT) en IL-6, differentiëren onvoldoende goed tussen een virale en een bacteriële origine van een ongecompliceerde pneumonie. Deze bepalingen worden niet aanbevolen [A-].
- Vanwege recente ontwikkelingen op dit specifieke gebied, suggereert de werkgroep op korte termijn een nieuw literatuuronderzoek, met mogelijke revisie van de richtlijn op dit punt.

Microbiologische diagnostiek

- Standaard microbiologische diagnostiek wordt niet aanbevolen bij kinderen met een mild beloop en poliklinische behandeling [C].
- Het afzien van standaard microbiologische diagnostiek kan tot gevolg hebben dat er minder inzicht is in het voorkomen van bepaalde verwekkers van luchtweginfecties. De nadruk in deze richtlijn ligt op de waarde van microbiologische diagnostiek voor de individuele patiënt, bij wie het in kaart brengen van de verwekker veelal niet van belang is voor het beleid. Dit inzicht is wel van belang voor surveillance doeleinden, antibiotic stewardship en infectie preventie. ☑
- Bij kinderen met een ongecompliceerde pneumonie die worden opgenomen wordt microbiologische diagnostiek niet standaard aanbevolen tenzij dit voor het betreffende kind dan wel de afdeling consequenties heeft.
- Ten tijde van het endemische influenza seizoen wordt bij een kind dat wordt **opgenomen** met een ongecompliceerde pneumonie influenza diagnostiek aanbevolen (vanwege mogelijke isolatiemaatregelen), waarbij de voorkeur uitgaat naar PCR (of een equivalente techniek), de meest sensitieve en specifieke test. ☑
- Bij kinderen met een ongecompliceerde pneumonie met **persisterende klachten** (>48 uur) onder ingestelde behandeling, die zijn **opgenomen** op de kinderafdeling [C] of die zich **opnieuw** poliklinisch of op de SEH **presenteren** [D], kan microbiologische diagnostiek worden overwogen.
- Microbiologische diagnostiek is aangewezen bij kinderen die opgenomen worden op een PICU of die met een gecompliceerde pneumonie (bestaande uit een pleuraempyeem, longabces, pneumonie met shock en respiratoire insufficiëntie waarvoor beademing nodig is) zijn opgenomen op de kinderafdeling [C]. Dit valt strikt genomen buiten het bestek van deze richtlijn.
- Microbiologische diagnostiek bestaat uit een of meerdere van de volgende onderzoeken:
  - Bloedkweek [C]; Aanbevolen bij kinderen met een ernstige pneumonie, bij wie antibiotica i.v. wordt gestart. ☑
  - Nasopharyngeaal secreet/keelswab voor PCR (virussen en atypische verwekkers) en/of antigeendetectie test (RSV en influenza) [C];
    Atypische verwekkers bij kinderen zijn: *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydophila pneumoniae* (zelden

Coxiella burnetii en *Chlamydophila psittaci*). Diagnostiek naar atypische verwekkers is aanbevolen indien er geen respons is op behandeling met beta-lactam antibiotica.
Het is van belang om te realiseren dat meerdere studies laten zien dat soms ook bij asymptomatische kinderen ziekteverwekkers kunnen worden aangetoond. Er is dus niet altijd een causaal verband tussen de klachten van de patiënt en het aantonen van de aanwezigheid van de mogelijke ziekteverwekker. Dit is van belang voor de interpretatie van positieve diagnostiek.

- Gepaarde serologie voor *Mycoplasma pneumoniae* en/of *Chlamydophila pneumoniae* [B+];
  Niet bruikbaar in de acute fase, alleen te gebruiken voor het stellen van een achteraf diagnose. Er is sprake van een positieve test bij een viervoudige titerstijging dan wel seroconversie. ☑
- Pleuravocht. Dit kan worden onderzocht op de volgende aspecten: cytologie, kweek en/of PCR [C];
- Sputum, BAL en bronchiaalsecreet. Deze kunnen worden onderzocht op de volgende aspecten: kweek en/of PCR.
- Pneumokokkenantigeendetectie in urine wordt niet aanbevolen bij kinderen, omdat de huidige testmethoden geen onderscheid maken tussen asymptomatisch dragerschap en infectie. ☑

Algemeen beleid

- Informeer ouders of verzorgers van kinderen die poliklinisch behandeld worden voor hun pneumonie over het omgaan met de koorts, het voorkomen van dehydratie en het herkennen van verslechtering [D].
- Patiënten bij wie de zuurstofsaturatie ≤ 92% (in kamerlucht) is, dienen behandeld te worden met zuurstof via een neusbril/flowsnor, neusmondmasker of een non-rebreathing masker om de zuurstofsaturatie >92% te houden [B].
- Neussondes kunnen de ademhaling bemoeilijken en dienen vermeden te worden bij ernstig zieke kinderen en in het bijzonder bij kinderen met een beperkte neuspassage. Indien dit niet mogelijk is, dient de kleinste sonde in het kleinste neusgat gebruikt te worden [D].
- Er is geen voordelig effect van fysiotherapie bij kinderen met een pneumonie aangetoond en dit wordt niet aanbevolen [A-].

Opname criteria

- Hypoxemie (zuurstof saturatie <92% in kamerlucht)
- Ernst van dys- en tachypnoe
- Tachycardie en vertraagde refill tijd
- Spugen, onvoldoende eigen intake
- Dehydratie
- Probleem met inname orale antibiotica
- Sociale indicatie

Antimicrobiële therapie

- Kinderen jonger dan twee jaar die zich presenteren met milde symptomen van een onderste luchtweginfectie hebben veelal geen pneumonie en hoeven niet met antibiotica te worden behandeld. Zij moeten opnieuw worden gezien bij persisterende symptomen. Bij kinderen die gevaccineerd zijn met pneumokokken conjugaat vaccin is dit afwachtende beleid meer verantwoord [C].
- Kinderen met een klinisch evidente pneumonie dienen antibiotica te krijgen omdat bacteriële en virale pneumonie niet betrouwbaar van elkaar kunnen worden onderscheiden [C].
- Amoxicilline wordt aanbevolen als eerste keus orale antibioticum bij alle kinderen, omdat het effectief is tegen de meerderheid van de pathogenen die een pneumonie veroorzaken bij kinderen en omdat het goed verdragen wordt. Tweede keuze is azitromycine of claritromycine [B].
  Voor doseringen wordt verwezen naar het Kinderformularium (www.kinderformularium.nl). Advies van de werkgroep ten aanzien van dosering en behandelduur van amoxicilline op basis van de literatuur is 50 mg/kg in 3 dd gedurende 5 dagen.

De werkgroep heeft gekozen voor amoxicilline als eerste keus middel, vanwege een smaller werkingsspectrum en derhalve een lagere kans op resistentievorming in vergelijking met de andere middelen.
Resistentiecijfers voor Nederland en Europa zijn beschikbaar.

- Bij kinderen met een verdenking op een pneumonie die in een land zijn geweest met een hoge prevalentie van penicilline-resistente pneumokokken wordt geadviseerd de dosering amoxicilline te verhogen naar 100 mg/kg in 3 dd gedurende 5 dagen. Dit lijkt met name van belang voor kinderen die langer durend in dat land zijn verbleven (> 4 weken).
- Binnen en buiten Europa is er in toenemende mate sprake van macrolide resistentie van S. pneumoniae. Het starten van een macrolide voor de behandeling van een ongecompliceerde pneumonie dient dan ook zorgvuldig te worden afgewogen. Indicaties om een macrolide te overwegen worden weergegeven in de volgende 3 situaties:
  - Macrolide antibiotica kunnen in plaats van de eerste keus behandeling (amoxicilline) gegeven worden bij elke leeftijd als er sprake is van een overgevoeligheid voor amoxicilline [D].
  - Macrolide antibiotica kunnen worden toegevoegd op elke leeftijd aan de eerste keus behandeling (amoxicilline) bij ernstig zieke kinderen die geen goede respons vertonen op de initiële therapie [D].
  - Indien er een bewezen dan wel sterke verdenking is op een M. pneumoniae of C. pneumoniae als verwekker kan een macrolide antibioticum worden gegeven. [D].

  Indien de diagnostiek naar *M. pneumoniae* en *C. pneumoniae* binnen 24 uur uitsluitsel geeft en het kind klinisch stabiel is, kan worden gewacht met het starten van de macrolide. ☑
- Orale antibiotica zijn veilig en effectief voor kinderen, zelfs bij een ernstige pneumonie, en worden aanbevolen [A+].
- Intraveneuze antibiotica worden aanbevolen voor de behandeling van een pneumonie indien het kind orale vloeistoffen niet verdraagt of niet kan opnemen (bijvoorbeeld vanwege overgeven) of als het kind tekenen laat zien van sepsis of een gecompliceerde pneumonie heeft [D].Intraveneuze antibiotica die worden aanbevolen zijn: amoxicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefuroxim of ceftriaxon. Bij een bekende verwekker kan de behandeling daarop worden aangepast. [D].

  De werkgroep beveelt amoxicilline aan als eerste keus.
- Kinderen met een ongecompliceerde pneumonie die initieel zijn gestart met intraveneuze antibiotica vanwege inname problemen, kunnen worden overgezet op orale antibiotica zodra zij weer eten en drinken.
- Op dit moment is er onvoldoende evidence van goede kwaliteit dat oseltamivir effectief is bij een kind met een influenzapneumonie. Bij voorheen gezonde kinderen die dreigen respiratoir insufficiënt te worden en bij wie de diagnose influenza zeer waarschijnlijk of zeker is, kan oseltamivir voorgeschreven worden binnen 48 uur na aanvang van de klachten. (zie ook evidence review)
- Bij pneumonie die gerelateerd is aan influenza is S. aureus een mogelijke verwekker. Daarom wordt amoxicilline-clavulaanzuur aanbevolen, indien er aanwijzingen zijn voor een secundaire bacteriële infectie [D].

Complicaties

- Als een kind koorts houdt of ziek blijft 48 uur nadat de behandeling is gestart, moet het kind opnieuw onderzocht worden, waarbij aandacht wordt besteed aan mogelijke complicaties [D].
- Kinderen met een ernstige pneumonie, empyeem of een longabces dienen gecontroleerd te worden na ontslag totdat zij klinisch geheel hersteld zijn en de X-thorax weer genormaliseerd is [D].

Follow-up

- Herhaling van de röntgenfoto is niet nodig bij kinderen die voorheen gezond waren en goed herstellen, maar moet wel overwogen worden bij kinderen met een cirkelvorming infiltraat (zgn *rounded pneumonia*), atelectase of bij persisterende klachten [B+].

Bijlagen (in separaat document/op website)

AGREE Beoordeling 'BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011'

DOMEIN 1. ONDERWERP EN DOEL

1. Het doel van de richtlijn is specifiek beschreven.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** [**7**] Zeer eens

Commentaar:
Dit is beschreven in de guideline manual van de BTS.

2. De vraag/vragen die in de richtlijn aan de orde komt/komen, is/zijn specifiek beschreven.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** [**7**] Zeer eens

Commentaar:
Elke paragraaf in de richtlijn begint met een uitgangsvraag, die aan het eind van de paragraaf in de vorm van een aanbeveling wordt beantwoord.

3. De populatie (patiënten/algemene bevolking) waarop de richtlijn van toepassing is, is specifiek beschreven.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** [**7**] Zeer eens

Commentaar:
Dit staat vermeld in de scope van de richtlijn.

DOMEIN 2. BETROKKENHEID VAN BELANGHEBBENDEN

4. De leden van de werkgroep die de richtlijn heeft ontwikkeld, komen uit alle relevante beroepsgroepen.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** [**6**] **7** Zeer eens

Commentaar:
Dit staat vermeld in de samenstelling van de werkgroep. Er lijken geen belangrijke beroepsgroepen te missen. Mogelijk is microbiologische expertise vereist, maar dit is waarschijnlijk voldoende gecoverd door de aanwezigheid van kinderarts-infectiologen.

5. Het perspectief en de voorkeuren van de doelpopulatie (patiënten/algemene bevolking), zijn nagegaan.

[**1**] Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** **7** Zeer eens

Commentaar:
Dit is niet beschreven in de richtlijn. Dit is een aandachtspunt voor de Nederlandse richtlijn.

6. De beoogde gebruikers van de richtlijn zijn duidelijk benoemd.

1 Zeer oneens **2** **3** [**4**] **5** **6** **7** Zeer eens

Commentaar:
De richtlijn is afkomstig van de BTS, maar de gebruikers van de richtlijn zijn niet specifiek beschreven in de richtlijn. Dat is voor het adapteren van de BTS richtlijn voor de Nederlandse situatie geen groot probleem.

DOMEIN 3. METHODOLOGIE

7. Er zijn systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** [**7**] Zeer eens

Commentaar:
Een beknopte samenvatting van de searches is opgenomen in de richtlijn. De volledige searches zijn opgenomen in de bijlagen bij de richtlijn.

8. De criteria voor het selecteren van het wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn duidelijk beschreven.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** **7** Zeer eens

Commentaar:
In de richtlijn is aangegeven welke criteria zijn vermeld. Een flow diagram voor de selectie van de literatuur zou nog relevante extra informatie kunnen bieden.

9. De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn beschreven.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** **7** Zeer eens

Commentaar:
In appendix 2 behorende bij de richtlijn is aangegeven dat een template is gebruikt om sterke en zwakke kanten van de literatuur aan te geven. De ingevulde templates zijn echter niet gepubliceerd en bij navraag aan de auteurs van de richtlijn ook niet beschikbaar.
Wel is van iedere studie het level of evidence aangegeven.
Dit is een relatief zwak punt van de BTS guideline.

10. De gebruikte methoden om de aanbevelingen op te stellen, zijn duidelijk beschreven.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** **7** Zeer eens

Commentaar:
Er is vermeld hoe de aanbevelingen tot stand zijn gekomen en zijn gegradeerd.

11. Gezondheidswinst, bijwerkingen en risico's zijn overwogen bij het opstellen van de aanbevelingen.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** **7** Zeer eens

Commentaar:
Impliciet en hier en daar in de tekst zullen deze aspecten zijn overwogen. Dit staat echter niet heel duidelijk als zodanig (en bijvoorbeeld met een separaat kopje, zoals dat in Nederland bijvoorbeeld gebruikelijk is bij de 'overige overwegingen') vermeld in de richtlijn.

12. Er bestaat een expliciet verband tussen de aanbevelingen en het onderliggende bewijsmateriaal.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** **7** Zeer eens

Commentaar:
Bij elke vraag wordt eerst de evidence benoemd en vervolgens de aanbevelingen, die op de evidence gebaseerd zijn.

13. De richtlijn is voor publicatie door externe experts beoordeeld.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** **7** Zeer eens

Commentaar:
De richtlijn is voor publieke consultatie voorgelegd via een website en daarna gereviewed door de richtlijnencommissie van de BTS.

14. Een procedure voor herziening van de richtlijn is vermeld.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** **7** Zeer eens

Commentaar:
Er staat vermeld dat de richtlijn herzien wordt over drie jaar na publicatie.

DOMEIN 4. HELDERHEID EN PRESENTATIE

15. De aanbevelingen zijn specifiek en ondubbelzinnig.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** **7** Zeer eens

Commentaar:
De aanbevelingen zijn over het algemeen niet voor meerdere uitleg vatbaar.

16. De verschillende beleidsopties zijn duidelijk vermeld.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** [**7**] Zeer eens

Commentaar:
Waar mogelijk zijn verschillende gelijkwaardige opties vermeld.

17. De kernaanbevelingen zijn gemakkelijk te herkennen.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** [**7**] Zeer eens

Commentaar:
De aanbevelingen zijn duidelijk in de tekst vermeld en zijn bovendien samengevat in de Synopsis aan het begin van de richtlijn.

DOMEIN 5. TOEPASSING

18. De richtlijn beschrijft de bevorderende en belemmerende factoren bij het toepassen van de richtlijn.

[**1**] Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** **7** Zeer eens

Commentaar:
Deze zijn niet vermeld. Dit zwakke punt is niet relevant voor adaptatie van de richtlijn naar de Nederlandse situatie.

19. De richtlijn geeft advies en/of hulpmiddelen voor toepassing van de aanbevelingen in de praktijk.

[**1**] Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** **7** Zeer eens

Commentaar:
Dit is niet vermeld. Dit zwakke punt is niet relevant voor adaptatie van de richtlijn naar de Nederlandse situatie.

20. De mogelijke implicaties van het toepassen van de aanbevelingen voor de kosten en benodigde middelen zijn overwogen.

[**1**] Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** **7** Zeer eens

Commentaar:
Deze zijn niet vermeld. Dit zwakke punt is niet relevant voor adaptatie van de richtlijn naar de Nederlandse situatie.

21. De richtlijn geeft criteria om te toetsen of de richtlijn wordt gevolgd.

[**1**] Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** **7** Zeer eens

Commentaar:
Deze zijn niet vermeld. Dit zwakke punt is niet relevant voor adaptatie van de richtlijn naar de Nederlandse situatie.

DOMEIN 6. ONAFHANKELIJKHEID VAN DE OPSTELLERS

22. De opvattingen van de financierende instantie hebben de inhoud van de richtlijn niet beïnvloed.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** **6** [**7**] Zeer eens

Commentaar:
Er is geen sprake van externe financiering.

23. Conflicterende belangen van leden van de richtlijnwerkgroep zijn vastgelegd en besproken.

1 Zeer oneens **2** **3** **4** **5** [**6**] **7** Zeer eens

Commentaar:
In de richtlijn staat vermeld dat er geen sprake is van conflicterende belangen.

ALGEMEEN OORDEEL

1. Beoordeel de algemene kwaliteit van de richtlijn.

1 Laagst mogelijke kwaliteit **2** **3** **4** **5** **6** **7** Hoogst mogelijke kwaliteit

2. Ik zou deze richtlijn aanbevelen voor gebruik.

▶ Ja

▷ Ja, met aanpassingen

▷ Nee

Opmerkingen:

De richtlijn kan gebruikt worden voor adaptatie naar de Nederlandse situatie. Kritische aandachtspunten daarbij zijn:

- Toepassing van de aanbevelingen in de Nederlandse situatie → dit leidt er mogelijk toe dat niet alle aanbevelingen overgenomen zullen worden in de Nederlandse richtlijn, bijvoorbeeld vanwege ander resistentiepatroon, andere gebruiken en andere zorgorganisatie.
- Perspectief van patiënten en hun ouders → dit is een aandachtspunt van de Stichting Kind en Ziekenhuis in de Nederlandse richtlijn.
- Kwaliteit van het onderliggende bewijsmateriaal → er zijn geen evidence tabellen opgenomen in de richtlijn. De levels of evidence zijn wel vermeld. Kennis en ervaring van de BTS en NICE zouden mogelijk voldoende vertrouwen kunnen wekken in de critical appraissal.

Achtergrondinformatie over deze richtlijn

De richtlijn diagnostiek en behandeling van ongecompliceerde pneumonie bij kinderen in de tweede en derde lijn is ontwikkeld op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. In deze richtlijn komen diagnostiek, behandeling en follow-up van kinderen met (verdenking op) een ongecompliceerde pneumonie aan de orde.

Aanleiding

Pneumonie komt zeer frequent voor, met name bij kinderen < 5 jaar.[1] Wereldwijd overlijdt 15% van de kinderen onder de 5 jaar aan een pneumonie. Studies die zich richten op het identificeren van de verwekker van een ongecompliceerde pneumonie bij kinderen worden bemoeilijkt door de lage opbrengst van de bloedkweek en de belemmering om materiaal vanuit de longen te verkrijgen (sputum, bronchoalveolair lavaat). De meest voorkomende bacteriële verwekker bij kinderen van alle leeftijden is nog steeds de Streptococcus pneumoniae, gevolgd door Haemophilus influenzae en Mycoplasma pneumoniae. Zie ook de Nederlandse incidentiecijfers.

Hoewel pneumonie frequent voorkomt is er nog veel onduidelijkheid over de beste diagnostiek en behandeling. Uit de beschikbare literatuur blijkt dat het klinisch oordeel van de arts een goede voorspeller is voor het aantonen van een pneumonie. Een interessante vraag is daarom welke rol aanvullend onderzoek kan spelen bij kinderen met een ongecompliceerde pneumonie die zich presenteren bij de kinderarts.

Met name bij kinderen onder de 2 jaar zijn virale verwekkers een belangrijke oorzaak voor onderste luchtweginfecties, terwijl in de praktijk vaak antibiotica wordt voorgeschreven[2-9]. En, hoewel bacteriële infecties in de regel antibiotische therapie vereisen, is vaak niet duidelijk in hoeverre deze het klinische beloop beïnvloeden. Het is van belang om te realiseren dat meerdere studies laten zien dat soms ook bij asymptomatische kinderen ziekteverwekkers kunnen worden aangetoond[2-9]. Er is dus niet altijd een causaal verband tussen de klachten van de patiënt en het aantonen van de aanwezigheid van de mogelijke ziekteverwekker. Dit is van belang voor de interpretatie van positieve diagnostiek.

Deze onzekerheden zijn voor de commissie 'Richtlijnen en indicatoren' van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde aanleiding geweest voor het ontwikkelen van een richtlijn.

Doelstelling

Het doel van deze richtlijn is uniforme evidence-based aanbevelingen te formuleren voor diagnostiek en behandeling van ongecompliceerde pneumonie bij kinderen. De verwachting is dat dit zal leiden tot gezondheidswinst voor de patiënt maar ook tot besparingen in zorgkosten door het vermijden van onnodige diagnostiek en behandeling, en mogelijk ook het verminderen van complicaties.

De richtlijn is primair geschreven voor gebruik door kinderartsen, maar kan ook gebruikt worden door aanpalende beroepsgroepen zoals huisartsen en SEH artsen. De richtlijn concentreert zich op de tweede lijn waarbij SEH en, waar relevant, kliniek zijn meegenomen. Zorgprofessionals kunnen deze richtlijn tevens gebruiken voor het bijhouden van kennis, voor onderwijs- en nascholingsdoeleinden en voor het opstellen van samenwerkingsafspraken.

Doelgroepen

De doelgroep omvat voorheen gezonde kinderen van 1 maand tot 18 jaar met een (verdenking op) een ongecompliceerde pneumonie.

Definities

Met een ongecompliceerde pneumonie wordt in deze richtlijn het volgende bedoeld:

- Ongecompliceerde pneumonie: klinische diagnose pneumonie die buiten verblijf in het ziekenhuis is ontstaan zonder de kenmerken van een gecompliceerde pneumonie
- Gecompliceerde pneumonie: pneumonie met pleurale effusie of empyeem, pneumothorax, bronchopleurale fistel, longabces, necrotiserende pneumonie, of een pneumonie met respiratoire insufficiëntie waarvoor beademing nodig is

- Wanneer er in deze richtlijn wordt gesproken over een ernstige pneumonie wordt een ongecompliceerde pneumonie bedoeld, die op basis van klinische kenmerken als ernstig wordt ingeschat.

In deze richtlijn zijn een aantal groepen en aandoeningen geëxcludeerd, namelijk:

- neonaten
- kinderen met een immuunstoornis
- recidiverende lage luchtweginfecties
- chronische longaandoeningen
- bovenste luchtweginfecties met of zonder viraal piepen
- neuromusculaire aandoeningen
- ernstige psychomotore retardatie
- cor vitium
- bronchiolitis: acute opvang, hierover is al een NVK richtlijn
- kinkhoest
- aspiratie pneumonie
- gecompliceerde pneumonie
- pneumonie opgelopen in het ziekenhuis

Werkwijze en samenstelling werkgroep

Deze richtlijn is ontwikkeld door een werkgroep, bestaande uit experts op het gebied van onderste luchtweginfecties. De werkgroep werd ondersteund door een richtlijnenmethodoloog. De projectleider (voorzitter van de werkgroep) en de methodoloog (secretaris van de werkgroep) bereidden de werkgroepvergaderingen voor, verrichtten het literatuuronderzoek en schreven conceptteksten en evidence rapporten. De overige werkgroepleden gaven input en feedback op de voorgestelde werkwijze en concepten.

De ontwikkeling van deze richtlijn is gefinancierd door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier had geen invloed op de inhoud van de richtlijn.

Samenstelling werkgroep

De werkgroep onderste luchtweginfecties bestond uit de volgende leden:

- Mw. Dr. S.W.J. Terheggen-Lagro, kinderlongarts Erasmus MC Rotterdam en Tergooi ziekenhuizen, NVK SKL (projectleider vanaf december 2013)
- Mw. drs. I. de Vreede, kinderlongarts LUMC Leiden, NVK SKL (projectleider tot december 2013, vanaf december 2013 werkgroeplid)
- Mw. drs. M.K. Tuut, epidemioloog, PROVA, Varsseveld (secretaris vanaf december 2013)
- Mw. dr. L. Venmans, epidemioloog, NVK (secretaris tot december 2013)
- Dhr. drs. EJ. van de Griendt, kinderlongarts DeKinderkliniek en Flevoziekenhuis, NVK SKL
- Dhr. dr. H.G.M. Arets, kinderlongarts UMC Utrecht, NVK SKL (tot december 2013)
- Mw. drs. A. van Wermeskerken, kinderarts Flevoziekenhuis, algemeen kinderarts
- Mw. dr. E.H. Schölvinck, kinderarts-infectioloog/immunoloog UMCG, NVK SPII (tot december 2013)
- Dhr. dr. P.L.A. Fraaij, kinderarts-infectioloog/immunoloog Erasmus MC, NVK SPII
- Mw. H. Rippen, directrice, Stichting Kind en Ziekenhuis
- Dhr. prof. dr. Th.J.M. Verheij, huisarts/hoogleraar huisartsgeneeskunde UMC Utrecht, NHG
- Mw. dr. E. Heikens, arts-microbioloog UMC Utrecht, NVMM
- Mw. drs. A. Kuijpers, apotheker Kring-apotheek, KNMP (tot december 2013)

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en zijn gemandateerd door hun beroepsverenigingen. Het perspectief van patiënten/ouders wat betreft de zorg rondom onderste luchtweginfecties bij kinderen is gewaarborgd doordat in de werkgroep de stichting Kind en Ziekenhuis vertegenwoordigd was.

De leden van de werkgroep hebben allen een belangenverklaring ingevuld, waarin zij mogelijke belangenverstrengeling konden aangeven. Er zijn geen belangen vastgesteld die lidmaatschap van de richtlijnwerkgroep in de weg zou kunnen staan. De belangenverklaringen zijn ter inzage bij de NVK. Dr. Fraaij heeft, vanwege mogelijke belangenverstrengeling, niet geparticipeerd in de discussie en de formulering van aanbevelingen rondom diagnostiek van influenza en indicatie van oseltamivir.

Gebruik BTS richtlijn

De werkgroep heeft gedurende een periode van 24 maanden 4 maal vergaderd. De kernwerkgroep heeft reeds bestaande internationale richtlijnen over onderste luchtweginfecties bij kinderen beoordeeld middels het AGREE-instrument. De richtlijn van de British Thoracic Society (BTS) scoorde hierop het beste. De werkgroep concludeerde dat de richtlijn van de BTS kwalitatief goed, recent (juni 2011) en voor een groot deel op de Nederlandse situatie van toepassing kan zijn. De Synopsis en enige tabellen van deze richtlijn zijn vertaald, geadapteerd voor de Nederlandse situatie en vormt de basis van deze richtlijn. Achtergrondinformatie over de totstandkoming van de BTS-richtlijn kan in de richtlijn zelf worden nagelezen.

Verschillen tussen de Britse richtlijn en de Nederlandse situatie werden geïdentificeerd. Daarna werden knelpunten geïdentificeerd, vervolgens geprioriteerd. Op basis hiervan werden uitgangsvragen vastgesteld.

Uitgangsvragen

Diagnostiek

- 1. Wat is de aanvullende diagnostische waarde van diagnostiek naar respiratoire virussen en/of specifieke diagnostiek van influenza bij kinderen verdacht van een onderste luchtweginfectie in het influenzaseizoen?

Therapie

- 2a. Wat is de indicatie voor het empirisch starten van antibiotica bij kinderen met een klinische verdenking bacteriële pneumonie, in de tweede lijn (met name SEH)?
- 2b. Wat is de meest effectieve en veilige antibiotische therapie (duur, toedieningsvorm, dosering, bijwerkingen, kosten) bij kinderen met een pneumonie, in de tweede lijn (met name SEH)?
- 3. Is behandeling van Mycoplasma pneumoniae nodig?
- 4. Is oseltamivir bij kinderen met een influenza pneumonie effectief? Zo ja, welke duur, toedieningsvorm en dosering is dan het beste?

Literatuuronderzoek

Bij alle uitgangsvragen werd in Medline gezocht. Aanvullend werd bij interventievragen in Embase gezocht. Per uitgangsvraag wordt beschreven welke zoektermen zijn gebruikt, welke zoekperiode en welke in- en exclusiecriteria werden aangehouden. De literatuursearches zijn opgenomen bij de evidence rapporten per uitgangsvraag.

Eerst werd gezocht naar de hoogste mate van bewijs: systematische reviews en gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek. Als dat niets opleverde, werd verder gezocht naar observationele artikelen (prospectief en retrospectief cohortonderzoek en patiënt-controle onderzoek). Er werd niet gezocht naar onderzoek van een nog lager niveau van bewijs, zoals case studies en dierexperimenteel onderzoek. Alleen literatuur die voldoende valide en toepasbaar was, werd meegenomen in de richtlijn.

Waar mogelijk (bij interventievragen) en relevant werd gebruik gemaakt van de GRADE-methode voor het wegen van de waarde van de evidence. Hierbij werden aan het begin van het richtlijntraject uitkomstmaten gedefinieerd, zie hiervoor de evidence rapporten. Resultaten werden per uitkomstmaat samengevat, waarbij tevens de 'overall' kwaliteit van de onderliggende bewijslast (evidence) werd aangegeven.

GRADE kent vier niveaus: 'high', 'moderate', 'low' en 'very low'. De implicaties hiervan staan in tabel a vermeld.

Tabel a. GRADE levels of evidence

Symbool	Kwaliteit	Implicaties
⊕⊕⊕⊕	Hoog	Het is onwaarschijnlijk dat nieuw onderzoek het vertrouwen in het geschatte effect verandert.
⊕⊕⊕⊖	Matig	Het is waarschijnlijk dat nieuw onderzoek een belangrijke impact heeft op het vertrouwen in het geschatte effect. Nieuw onderzoek kan deze schatting veranderen.
⊕⊕⊖⊖	Laag	Het is zeer waarschijnlijk dat nieuw onderzoek een belangrijke impact heeft op het vertrouwen in het geschatte effect. Waarschijnlijk verandert deze schatting hierdoor.
⊕⊖⊖⊖	Zeer laag	De schatting van het effect is erg onzeker.

Het onderzoeksdesign is een belangrijke factor binnen GRADE. Gerandomiseerde en gecontroleerde studies krijgen daarom in beginsel de kwalificatie 'high'. Er zijn vijf factoren die kunnen zorgen voor een lagere kwalificatie:

1. Beperkingen in de onderzoeksopzet;
2. Inconsistentie: onverklaarde heterogeniteit van de resultaten;
3. Indirectheid: de populatie, interventie, controle en uitkomst (PICO) waarop de evidence gebaseerd is wijken op een of meer punten af van de PICO die men wil onderzoeken. Ook het gebruik van surrogaatmarkers valt onder indirectheid;
4. Imprecisie: wijde betrouwbaarheidintervallen rond een geschat effect duiden op onzekerheid in de grootte van het effect. Er is sprake van imprecisie bij een te kleine steekproef (lage statistische power), weinig events en een betrouwbaarheidsinterval dat wel statistisch significant is maar zowel in het gebied van klinische relevantie als in het gebied van een verwaarloosbaar effect ligt;
5. Publicatiebias.

Observationele studies daarentegen krijgen in beginsel de kwalificatie 'low'. Er zijn drie factoren die kunnen zorgen voor een hogere kwalificatie:

1. Groot effect;
2. Aanwezigheid van dosis-respons relatie;
3. Vermindering van het effect door plausibele indirectheid van bewijs confounders.

Iedere beperkende (of bevorderende) factor kan leiden tot het verlagen (of verhogen) van de classificatie met een of twee niveaus. Indien de resultaten niet gepoold konden worden, werd volstaan met een globale inschatting van de kwaliteit van de onderliggende bewijslast. Aan de hand van de algehele kwaliteit van bewijs, grootte en zekerheid over het netto gunstig effect van een interventie, waarden en voorkeuren van patiënten, middelenbeslag, professioneel perspectief, organisatie van zorg en maatschappelijk perspectief, wordt vervolgens bepaald of een sterke en zwakke (conditionele) aanbeveling wordt geformuleerd. Voor een uitgebreidere beschrijving van GRADE wordt verwezen naar www.gradeworkinggroup.org.

De geïncludeerde literatuur bij diagnostische uitgangsvragen werd beoordeeld volgens de EBRO methodiek. Hiertoe werd aan elk geselecteerd artikel werd een mate van bewijskracht toegekend volgens tabel b. Er werd een samenvattend oordeel gegeven over de kwaliteit van de beschouwde evidence. Aan elke conclusie werd een niveau van bewijskracht toegekend volgens tabel c.

Tabel b. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau	
A2	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	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiënt-controle 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.

Tabel c. Niveau van conclusie

	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

Nadat de evidence was samengevat en gegradeerd, werden door de werkgroep aanbevelingen geformuleerd. Naast de evidence werden hierbij overwegingen uit de praktijk, die expliciet genoemd werden, meegenomen. Voorbeelden hiervan zijn patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties, veiligheid en kostenoverwegingen.

De aanbevelingen uit de evidence rapporten zijn geïntegreerd met de vertaling van de BTS guideline. Toevoegingen door de werkgroep in de Nederlandse situatie zijn herkenbaar aangegeven.

Kostenimplicaties

Door de toenemende aandacht voor de kosten in de gezondheidszorg neemt het belang van richtlijnen die doelmatig handelen bevorderen toe. Er is geen complete kosteneffectiviteitanalyse of budgetimpactanalyse gedaan. Kostenaspecten zijn bij de evidence reviews die voor deze richtlijn door de werkgroep zijn geschreven voor zover relevant beschreven in de 'overwegingen (considerations)' in de paragraaf voor de aanbevelingen.

Commentaar en autorisatie

De uiteindelijke tekst van de richtlijn is op 21 april 2015 ter commentaar voorgelegd aan de leden van de sectie kinderlongziekten, de sectie pediatrische infectieziekten en immunologie, de overige leden van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en aan overige deelnemende verenigingen.

In de definitieve richtlijn, die ter autorisatie is aangeboden aan de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde op …., is het commentaar dat uit de commentaarronde is gekomen, verwerkt.

Publicatie en implementatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De definitieve richtlijn is onder de verenigingen verspreid en via de website van de NVK (www.nvk.nl) elektronisch beschikbaar gesteld. Op wetenschappelijke bijeenkomsten van de betrokken wetenschappelijke verenigingen zijn de aanbevelingen van de richtlijn gepresenteerd.

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 van richtlijn

De SKL beziet iedere 3 jaar of de richtlijn dan wel delen daarvan herzien dienen te worden en spant zich in voor de haalbaarheid hiervan.

Referenties

1. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. Bull World Health Organ 2008; 86:408.

2. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, Visser CE, Pajkrt D, Molenkamp R, et al., Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. J Clin Microbiol, 2011; 49: 2631-6.
3. Wishaupt JO, Russcher A, Smeets LC, Versteegh FG, Hartwig NG. Clinical impact of RT-PCR for pediatric acute respiratory infections: a controlled clinical trial. Pediatrics 2011; 128: e1113-20.
4. Zalm MM van der, Wilbrink B, Ewijk B van, Overduin P, Wolfs TF, Ent CK van der. Highly frequent infections with human rhinovirus in healthy Young children: a longitudinal cohort study. J Clin Virol 2011; 52: 317-20.
5. Bergh MR van den, Biesbroek G, Rossen JW, Steenhuijsen Piters WA de, Bosch AA, Gils EJ van, et al. Associations between pathogens in the upper respiratory tract of young children: interplay between viruses and bacteria. PLoS One 2012; 7: e47711.
6. Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WC, Adrichem LN van, et al. Carriage of Mycoplasma pneumoniae in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. PLoS Med 2013; 10: e1001444.
7. Rhedin S, Lindstrand A, Rotzen-Ostlund M, Tolfvenstam T, Ohrmalm L, Rinder MR, et al. Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness. Pediatrics 2014; 133: e538-45.
8. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. N Engl J Med 2015; 372: 835-45.
9. Martin ET, Kuypers J, McRoberts JP, Englund JA, Zerr DM. Human Bocavirus 1 Primary Infection and Shedding in Infants. J Infect Dis 2015; pii: jiv044.

Evidence rapport virale diagnostiek

Uitgangsvraag

1. Wat is de aanvullende diagnostische waarde van diagnostiek naar respiratoire virussen en/of specifieke diagnostiek van influenza bij kinderen verdacht van een onderste luchtweginfectie in het influenzaseizoen?

Methoden

Bij deze uitgangsvraag is uitgegaan van de NVK richtlijn Koorts. Er is geen aanvullende search gedaan, omdat werd verondersteld dat dit geen nieuwe informatie op zou leveren.

Evidence

In de richtlijn koorts werd een systematische review van Doan gevonden die relevant is voor de beantwoording van deze uitgangsvraag. Uit deze systematische review bleek dat er op dit moment nog onvoldoende bewijs is dat virale sneldiagnostiek naar luchtwegpathogenen bij kinderen met koorts leidt tot een vermindering van antibioticavoorschrift, verblijfsduur op de SEH en verrichten van aanvullende diagnostiek. Het verrichten van virale sneldiagnostiek naar luchtwegpathogenen bij kinderen met koorts leidt wel tot een afname van het aantal gemaakte thoraxfoto's.

Aanbeveling NVK richtlijn Koorts:
Het verrichten van virale luchtwegdiagnostiek wordt niet aanbevolen, omdat het geen invloed heeft op de beslissing om aanvullende diagnostiek aan te vragen of antibiotica voor te schrijven.

Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat influenzadiagnostiek in het endemisch seizoen wel van waarde kan zijn bij opgenomen kinderen met een ernstige pneumonie, omdat er een indicatie is voor behandeling met oseltamivir in deze groep.

Aanbeveling

Het verrichten van virale luchtwegdiagnostiek wordt in het algemeen niet aanbevolen, behalve bij opgenomen kinderen met een ernstige ongecompliceerde pneumonie.

Literatuur

- NVK-richtlijn koorts

Evidence rapport antibiotica

Uitgangsvragen

2a. Wat is de indicatie voor het empirisch starten van antibiotica bij kinderen met een klinische verdenking bacteriële ongecompliceerde pneumonie, in de tweede lijn (met name SEH)?

2b. Wat is de meest effectieve en veilige antibiotische therapie (duur, toedieningsvorm, dosering, bijwerkingen, kosten) bij kinderen met een ongecompliceerde pneumonie, in de tweede lijn (met name SEH)?

Methoden

Er werd een literatuursearch gedaan vanaf 1990 tot 25 juli 2013 waarbij gezocht werd naar Engelstalige literatuur. De literatuur werd beoordeeld met de GRADE-methodiek. Bij de beoordeling werd onderstaande tabel met uitkomstmaten aangehouden.

	Uitkomstmaten	Score	Waardering
1	Genezing	9	Cruciaal
2	Mislukken behandeling	9	Cruciaal
3	Mortaliteit	9	Cruciaal
4	Ziekenhuisopname	8	Cruciaal
5	Werk/schoolverzuim ouders/kind	8	Cruciaal
6	IC opname	8	Cruciaal
7	Ziekteduur	7	Cruciaal
8	Bijwerkingen medicatie, namelijk allergische reactie, diarree, braken, …	5	Belangrijk

Resultaten

Beschrijving literatuurselectie

Op 25 juli 2013 werden 164 potentiële systematische reviews gevonden in Medline en Embase na ontdubbelen: 113 in Medline en 51 in Embase (na ontdubbelen). Uiteindelijk werden 3 geïncludeerd. Na het lezen van abstract/titel werden 145 records geëxcludeerd op basis van de volgende criteria: geen goede SR (n=27), onderzoeksprotocol zonder resultaten (n=1), niet relevant onderwerp / relevant voor een andere uitgangsvraag (n=97), beschikbaarheid update of geïncludeerde studies zijn in recentere systematische review opgenomen (n=5), geen subgroepanalyses voor kinderen (n=15). Na het lezen van het volledige artikel vielen nog eens 16 records af. Redenen hiervoor waren: geen goede SR (n=5), onderzoeksprotocol zonder resultaten (n=1), niet relevant onderwerp (n=3), beschikbaarheid update of geïncludeerde studies zijn in recentere systematische review opgenomen (n=3), geen subgroepanalyses voor kinderen (n=4).

Omdat een systematische review uit 2013 werd gevonden waarbij een search tot oktober 2012 was gedaan, werd naar gerandomiseerde en gecontroleerde studies gezocht vanaf die datum [Lodha, 2013]. Er werden 76 potentieel relevante RCTs gevonden (55 in Medline en 21 in Embase, na ontdubbelen), maar uiteindelijk geen enkele geïncludeerd. Redenen voor exclusie op basis van abstract: niet relevant onderwerp (n=33), verschenen voor oktober 2012 (n=28) geen RCT (n=11), gericht op volwassenen (n=2). Twee artikelen werden als fulltekst bekeken en deze werden beiden geëxcludeerd omdat ze niet gericht waren op kinderen.

Uitgangsvraag 2a: Indicatie voor empirisch starten antibiotica

Bij deze uitgangsvraag werden geen relevante studies gevonden.

Uitgangsvraag 2b: Effectiviteit van antibiotica bij pneumonie

Beschrijving studie

In de Cochrane studie van Lodha werd de effectiviteit van antibiotica bij kinderen <18 jaar met community-acquired pneumonie (CAP) onderzocht [Lodha, 2013]. De Cochrane database Central (1966 tot oktober 2012) werd doorzocht, Medline (1966 tot oktober 2012), Embase (1990 tot november 2012) en CINAHL, Web of Science en LILACS (2009 tot november 2012). Het ging om opgenomen en niet opgenomen patiënten. Er werden gerandomiseerde en gecontroleerde studies geïncludeerd, waarin minstens twee verschillende antibiotica werden vergeleken. De definitie van pneumonie was in overeenstemming met die van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) of er diende sprake te zijn van radiologisch bevestigde pneumonie. De antibiotica konden zowel intraveneus, intramusculair of oraal worden gegeven. De primaire uitkomstmaten waren:

- Klinische genezing. Hiermee wordt symptomatisch herstel na beëindiging van de behandeling bedoeld.
- Mislukken van de behandeling, gedefinieerd als intrekkingen van de borstkas, convulsies, slaperigheid of onvermogen om te drinken, ademhalingsfrequentie boven het normale niveau na het afronden van de behandeling, zuurstofsaturatie <90% na het afronden van de behandeling (gemeten met pulse oximetrie) en loss to follow-up of terugtrekking uit de studie.

De secundaire uitkomstmaten waren:

- Terugval, gedefinieerd als genezen zijn, maar het opnieuw ontwikkelen van de ziekte, vastgesteld bij de follow-up in een bepaalde periode
- Ziekenhuisopname
- Duur van ziekenhuisopname
- Behoefte aan het voorschrijven van andere antibiotica
- Inzet van aanvullende therapieën zoals kunstmatige beademing, steroïden en vasopressoren
- Mortaliteit

Er werden 29 studies gevonden. Wij selecteerden de voor ons relevante vergelijkingen van antibiotica die in het artikel werden beschreven. Hieronder worden per vergelijking de conclusies beschreven in twee verschillende paragrafen: resultaten voor niet-ernstige pneumonie in de ambulante setting, ernstige pneumonie bij opgenomen kinderen. Daarnaast is een aparte paragraaf beschreven voor de vergelijking van orale met parenterale behandeling van ernstige pneumonie. Lodha heeft de resultaten voor verschillende vergelijkingen radiolo-

gisch vastgestelde pneumonieën apart weergegeven. Als de pneumonie radiologisch werd vastgesteld, is dit beschreven in onderstaande tekst.

Niet-ernstige pneumonie in de ambulante setting

Vergelijking 3: azitromycine versus amoxicilline-clavulaanzuur

Twee studies vergeleken deze middelen bij 283 kinderen <5 jaar [Harris 1998; Wubbel, 1999].

Kwaliteit v.h. bewijs (met GRADE)

Eén van de vier studies was dubbelblind en was de concealment of allocation adequaat uitgevoerd [Harris, 1998], bij andere studies niet [Wubbel,1999]. Hiervoor werd met één niveau afgewaardeerd bij de uitkomstmaat mislukken van de behandeling. De studies werden gesubsidieerd door de farmaceut Pfizer, een producent van azitromycine, hiervoor werd eveneens met één niveau afgewaardeerd. Het aantal events was veel lager dan 300 en in het betrouwbaarheidsinterval lag zowel een klinisch relevant effect (bij een grens van 25%) als verwaarloosbaar effect, waardoor ook voor imprecisie met één niveau werd afgewaardeerd.

Gewenste en ongewenste effecten

De gerapporteerde cruciale uitkomsten waren:

- Genezing: OR=1,02 (95% BI=0,54-1,95) (op basis van één studie)
- Mislukken behandeling: OR=1,21 (95% BI=0,42-3,53)

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Zeer laag	*Uitkomstmaat: genezing* Er is geen verschil tussen azitromycine en amoxicilline-clavulaanzuur ten aanzien van genezing van niet-ernstige pneumonie bij kinderen <5 jaar in de ambulante setting.
Zeer laag	*Uitkomstmaat: mislukken van de behandeling* Er is geen verschil tussen azitromycine en amoxicilline-clavulaanzuur ten aanzien van het mislukken van de behandeling van niet-ernstige pneumonie bij kinderen <5 jaar in de ambulante setting.

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Vergelijking 4: azitromycine versus amoxicilline

Eén studie met 47 kinderen met klassieke pneumonie van 1 mnd – 14 jr werd geïncludeerd [Kogan, 2003]. De kinderen hadden allen radiologisch bevestigde pneumonie.

Kwaliteit v.h. bewijs (met GRADE)

Kinderen die azitromycine kregen waren significant ouder dan de kinderen die amoxicilline kregen (OR=58,1; 95% BI= 35,6-80,6). Verder was de studie niet geblindeerd en de allocation of concealment was niet adequaat. Hiervoor werd met twee niveaus afgewaardeerd. De studie was uitgevoerd in Chili, waarvoor met één niveau werd afgewaardeerd. Het aantal events was veel lager dan 300 en in het betrouwbaarheidsinterval lag zowel een klinisch relevant effect (bij een grens van 25%) als verwaarloosbaar effect, waardoor ook voor imprecisie met één niveau werd afgewaardeerd.

Gewenste en ongewenste effecten

Alle kinderen waren aan het eind van de behandeling hersteld:

- Genezing (radiologisch vastgesteld): OR=2,9 (95% BI=0,73-11,09)
- Ziekteduur: MD=-0,10 (95% BI==1,50-1,30)

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Zeer laag	*Uitkomstmaat: genezing* Er is geen verschil tussen azitromycine en amoxicilline ten aanzien van de genezing van klassieke

	niet-ernstige radiologisch vastgestelde pneumonie bij kinderen van 1m-14j. in de ambulante setting.
Zeer laag	*Uitkomstmaat: ziekteduur* Er is geen verschil tussen azitromycine en amoxicilline ten aanzien van de genezing van klassieke niet-ernstige radiologisch vastgestelde pneumonie bij kinderen van 1m-14j. in de ambulante setting.

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Vergelijking 6: amoxicilline-clavulaanzuur versus amoxicilline
Bij deze uitgangsvraag werden geen relevante studies van voldoende kwaliteit gevonden. Eén studie vergeleken in een open design amoxicilline-clavulaanzuur met amoxicilline bij 100 kinderen in Nigeria [Jibril, 1989]. De resultaten van deze studie worden echter door de werkgroep niet toepasbaar geacht, vanwege grote tekortkomingen in methodologische opzet van het onderzoek (bijvoorbeeld geen randomisatie, geen blindering) en de onvergelijkbaarheid van de populatie uit het onderzoek met de doelpopulatie van deze richtlijn (setting: derdewereldland, periode: 1989). Deze studie is daarom geëxcludeerd.

Vergelijking 7: Cotrimoxazol versus amoxicilline
Drie studies, 2347 kinderen 2-59 maanden met niet ernstige pneumonie [Awasthi, 2008; Catchup, 2002; Straus, 1998]. Straus includeerde ook 300 kinderen met ernstige pneumonie.

Kwaliteit v.h. bewijs (met GRADE)
Straus en Catchup waren dubbelblind en in deze studies was de concealment of allocation adequaat. De studie van Awasthi was niet geblindeerd, waarvoor werd afgewaardeerd. Alle studies waren uitgevoerd in ontwikkelingslanden, waarvoor eveneens werd afgewaardeerd. Het aantal events was veel lager dan 300 en in het betrouwbaarheidsinterval lag zowel een klinisch relevant effect (bij een grens van 25%) als verwaarloosbaar effect, waardoor ook voor imprecisie met één niveau werd afgewaardeerd.

Gewenste en ongewenste effecten
Er waren geen significante verschillen:

- Genezing: OR=1,03 (95% BI= 0,56-1,89)
- Mislukken van de behandeling: OR=1,18 (95% BI=0,91-1,51)
- Mortaliteit: er waren twee overledenen in de cotrimoxazol groepen: OR=2.08 (0,22-20,06)

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Zeer laag	*Uitkomstmaat: Genezing* Er is geen verschil tussen cotrimoxazol en amoxicilline ten aanzien van de genezing van niet-ernstige pneumonie bij kinderen van 2 tot 59 maanden in de ambulante setting.
Zeer laag	*Uitkomstmaat: Mislukken behandeling* Er is geen verschil tussen cotrimoxazol en amoxicilline ten aanzien van het mislukken van de behandeling van niet-ernstige pneumonie bij kinderen van 2 tot 59 maanden in de ambulante setting.
Laag	*Uitkomstmaat: Mortaliteit* Er is geen verschil tussen cotrimoxazol en amoxicilline ten aanzien van mortaliteit ten gevolge van niet-ernstige pneumonie bij kinderen van 2 tot 59 maanden in de ambulante setting.

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Opgenomen kinderen met (zeer) ernstige pneumonie

Vergelijking 17: Amoxicilline versus penicilline

Er werden twee niet-geblindeerde multicenter studies geïncludeerd met 1702 kinderen tussen 3 en 59 maanden met ernstige pneumonie volgens de definitie van de WHO [Addo-Yobo, 2004] en 203 kinderen met radiologisch vastgestelde pneumonie [Atkinson, 2007].

Kwaliteit v.h. bewijs (met GRADE)

De studies waren niet geblindeerd, waarvoor werd afgewaardeerd. De grootste studie, die van Addo-Yobo was uitgevoerd in ontwikkelingslanden, waarvoor eveneens werd afgewaardeerd. In het betrouwbaarheidsinterval lag zowel een klinisch relevant effect (bij een grens van 25%) als verwaarloosbaar effect, waardoor ook voor imprecisie met één niveau werd afgewaardeerd. Omdat de uitkomst mislukken van de behandeling in de artikelen verschillend werd gedefinieerd, maar ten behoeve van de analyse door Lodha werd samengevoegd, werd ook hiervoor met één niveau afgewaardeerd.

Gewenste en ongewenste effecten

Er waren geen significante verschillen:

- Mislukken van de behandeling: OR=1,15 (95% BI=0,58-2,30)
- Subgroepanalyse: mislukken van de behandeling bij kinderen met radiologisch bevestigde pneumonie: OR=2,35 (95% BI=0,59-9,39)
- Mortaliteit: zeven overledenen werden gerapporteerd door Addo-Yobo in de groep die penicilline kreeg. Door Atkinson werden geen overledenen gerapporteerd (OR=0,07 95% BI=0,00-1,18)

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Zeer laag	*Uitkomstmaat: mislukken behandeling* Er is geen verschil tussen amoxicilline en penicilline ten aanzien van het mislukken van de behandeling van ernstige pneumonie bij kinderen.
Laag	*Uitkomstmaat: mislukken behandeling* Er is geen verschil tussen amoxicilline en penicilline ten aanzien van het mislukken van de behandeling van ernstige radiologisch bevestigde pneumonie bij kinderen.
Laag	*Uitkomstmaat: mortaliteit* Er is geen verschil tussen amoxicilline en penicilline ten aanzien van mortaliteit van ernstige pneumonie bij kinderen.

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Vergelijking 19: amoxicilline versus cefuroxim

Er werd één gerandomiseerde en gecontroleerde studie geïncludeerd met 83 kinderen met zowel ernstige als niet-ernstige pneumonie [Aurangzeb, 2003].

Kwaliteit v.h. bewijs (met GRADE)

De studie van Aurangzeb was niet geblindeerd, waarvoor werd afgewaardeerd. De studie kwam uit een ontwikkelingsland, waarvoor eveneens werd afgewaardeerd. Het aantal events was veel lager dan 300 en in het betrouwbaarheidsinterval lag zowel een klinisch relevant effect (bij een grens van 25%) als verwaarloosbaar effect, waardoor ook voor imprecisie met één niveau werd afgewaardeerd.

Gewenste en ongewenste effecten

Er waren geen significante verschillen:

- Genezing: OR=2,05 (95% BI=0,18-23,51)
- Mislukken behandeling: OR=0,49 (95% BI=0,04-5,59)

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Zeer laag	*Uitkomstmaat: genezing* Er is geen verschil tussen amoxicilline en cefuroxim ten aanzien van de genezing van pneumonie bij kinderen.
Zeer laag	*Uitkomstmaat: mislukken behandeling* Er is geen verschil tussen amoxicilline en cefuroxim ten aanzien van het mislukken van de behandeling van pneumonie bij kinderen.

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Vergelijking 20: amoxicilline versus claritromycine

Er werd één gerandomiseerde en gecontroleerde studie geïncludeerd met 85 kinderen met zowel ernstige als niet-ernstige pneumonie [Aurangzeb, 2003].

Kwaliteit v.h. bewijs (met GRADE)

De studie van Aurangzeb was niet geblindeerd, waarvoor werd afgewaardeerd. De studie kwam uit een ontwikkelingsland, waarvoor eveneens werd afgewaardeerd. Het aantal events was veel lager dan 300 en in het betrouwbaarheidsinterval lag zowel een klinisch relevant effect (bij een grens van 25%) als verwaarloosbaar effect, waardoor ook voor imprecisie met één niveau werd afgewaardeerd.

Gewenste en ongewenste effecten

Er waren geen significante verschillen:

- Genezing: OR=1,05 (95% BI=0,06-17,40)
- Mislukken behandeling: OR=0,95 (95% BI=0,06-15,74)

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Zeer laag	*Uitkomstmaat: genezing* Er is geen verschil tussen amoxicilline en claritromycine ten aanzien van de genezing van pneumonie bij kinderen
Zeer laag	*Uitkomstmaat: mislukken behandeling* Er is geen verschil tussen amoxicilline en claritromycine ten aanzien van het mislukken van de behandeling van pneumonie bij kinderen.

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Vergelijking 23: cefuroxim versus claritromycine

Er werd één gerandomiseerde en gecontroleerde studie geïncludeerd met 83 kinderen met zowel ernstige als niet-ernstige pneumonie [Aurangzeb, 2003].

Kwaliteit v.h. bewijs (met GRADE)

De studie van Aurangzeb was niet geblindeerd, waarvoor werd afgewaardeerd. De studie kwam uit een ontwikkelingsland, waarvoor eveneens werd afgewaardeerd. Het aantal events was veel lager dan 300 en in het betrouwbaarheidsinterval lag zowel een klinisch relevant effect (bij een grens van 25%) als verwaarloosbaar effect, waardoor ook voor imprecisie met één niveau werd afgewaardeerd.

Gewenste en ongewenste effecten

Er waren geen significante verschillen:

- Genezing: OR=0,51 (95% BI=0,04-5,89)

- Mislukken behandeling: OR=2,05 (95% BI=0,18-23,51)

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Zeer laag	*Uitkomstmaat: genezing* Er is geen verschil tussen cefuroxim en claritromycine ten aanzien van de genezing van pneumonie bij kinderen
Zeer laag	*Uitkomstmaat: mislukken behandeling* Er is geen verschil tussen cefuroxim en claritromycine ten aanzien van het mislukken van de behandeling van pneumonie bij kinderen.

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

In de systematische review van Das werd de effectiviteit onderzocht van orale amoxicilline bij kinderen jonger dan vijf jaar met een ernstige pneumonie in ontwikkelingslanden [Das, 2013]. Er werd gezocht naar studies tot juli 2012. Er werden vijf studies geïncludeerd. Twee daarvan werden ook door Lodha meegenomen [Addo-Yobo, 2004; Hazir, 2008]. De studies van Bari en Soofi werden door Lodha geëxcludeerd, omdat orale amoxicilline werd vergeleken met standaard behandeling (verwijzing en antibiotica gecombineerd) en geen aparte analyses waren gedaan voor patiënten die intraveneuze antibiotica kregen Bari, 2011; Soofi, 2012]. Deze informatie kon ook niet via de auteurs worden verkregen. Daarnaast werd de studie van Patel niet in Lodha meegenomen [Patel, 2011]. Deze studie bestudeerde de effectiviteit van orale amoxicilline in het ziekenhuis in vergelijking met thuis. Eén van de primaire uitkomstmaten was het mislukken van de behandeling op dag 6. Een secundaire uitkomst was mortaliteit.

Kwaliteit v.h. bewijs (met GRADE)

Niet alle studies waren geblindeerd, waarvoor werd afgewaardeerd. De studies waren uitgevoerd in ontwikkelingslanden, waarvoor eveneens werd afgewaardeerd. Bij mortaliteit lag in het betrouwbaarheidsinterval zowel een klinisch relevant effect (bij een grens van 25%) als verwaarloosbaar effect, waardoor bij deze uitkomst voor imprecisie met één niveau werd afgewaardeerd.

Gewenste en ongewenste effecten

Amoxicilline oraal versus parenterale antibiotica (n=3802) [Addo-Yobo, 2004; Hazir, 2008]:

- Mislukken van de behandeling bij 6 dagen: OR=0,91 (95% BI=0,76-1,1)

Amoxicilline oraal versus cotrimoxazol oraal en verwijzing (n=7621) [Bari, 2011; Soofi, 2012]:

- Mislukken van de behandeling bij 6 dagen: OR=0,51 (95% BI=0,40-0,64)

Amoxicilline oraal versus anders (parenterale antibiotica / cotrimoxazol oraal en verwijzing (n=11423) [Addo-Yobo, 2004; Hazir, 2008; Bari, 2011; Soofi, 2012]:

- Mislukken van de behandeling bij 6 dagen: OR=0,67 (95% BI=0,47 – 0,95)

De mortaliteit was lager in de groep die amoxicilline oraal kreeg dan in de andere groepen bij 48 uur (OR=0,07, 95% BI=0,00-1,14) en op dag 6 (OR=0,4, 95% BI=0,12-1,31) [Addo-Yobo, 2004; Hazir, 2008; Bari, 2011; Soofi, 2012]. In de studie van Patel werden geen significante verschillen tussen amoxicilline oraal thuis en in het ziekenhuis gevonden [Patel, 2011].

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Laag	*Uitkomstmaat: mislukken van de behandeling bij 6 dagen* Er is geen verschil tussen amoxicilline oraal en parenterale antibiotica ten aanzien van het mislukken van de behandeling.
Zeer	*Uitkomstmaat: mislukken van de behandeling bij 6 dagen*

laag	Het risico op mislukken van de behandeling is lager bij amoxicilline oraal dan bij cotrimoxazol oraal en verwijzing. Het risico op mislukken van de behandeling is lager bij het gebruik van amoxicilline oraal dan bij alternatieve behandeling (geïnjecteerde antibiotica / orale cotrimoxazol en verwijzing).
Zeer laag	*Uitkomstmaat: mortaliteit* De mortaliteit was lager in de groep die amoxicilline oraal kreeg dan in de andere groepen (geïnjecteerde antibiotica / cotrimoxazol oraal en verwijzing) bij 48 uur en op dag 6, maar dit verschil was niet significant.

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Orale versus parenterale behandeling van ernstige pneumonie

In totaal werden door Lodha zes studies geïncludeerd voor beantwoording van de vraag of er een verschil is in effectiviteit tussen orale en parenterale behandeling. Er waren vier studies die orale amoxicilline vergeleken met intraveneuze penicilline/ampicilline [Addo-Yobbo, 2004; Atkinson, 2007; Hazir, 2008; Tsarouhas, 1998]. Twee studies vergeleken orale cotrimoxazol met intramusculaire penicilline [Campbell, 1998; Sidal, 1994]. Er werden 4431 kinderen <18 jaar geïncludeerd met ernstige, maar ook met niet-ernstige pneumonie.

Kwaliteit v.h. bewijs (met GRADE)

Geen van de studies was geblindeerd, waarvoor werd afgewaardeerd. Diverse studies waren uitgevoerd in ontwikkelingslanden, waarvoor eveneens werd afgewaardeerd. In het betrouwbaarheidsinterval lag zowel een klinisch relevant effect (bij een grens van 25%) als verwaarloosbaar effect, waardoor ook voor imprecisie met één niveau werd afgewaardeerd.

Gewenste en ongewenste effecten

Er waren alleen significante verschillen voor wat betreft de mortaliteit. De mortaliteit was hoger in de groep kinderen die een injectie kregen. Resultaten van andere uitkomsten:

- Mislukken behandeling: OR=0,84 (95% BI=0,56-1,24)
- Genezing: 5,05 (95% BI=1,19-21,33) (resultaten uit twee studies: Atkinson en Sidal)
- Ziekenhuisopname: OR=1,13 (95% BI=0,38-3,34) (drie studies: Campbell, Sidal en Tsarouhas)
- Mortaliteit: OR=0,15 (95% BI=0,03-0,87) (drie studies: Addo-Yobo, Atkinson, Hazir)

Subgroepanalyses voor leeftijd, type antibioticum, radiologisch bevestigde pneumonie en opgenomen versus niet opgenomen patiënten lieten geen verschillen zien.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Zeer laag	*Uitkomstmaat: mislukken behandeling* Er is geen verschil tussen orale en parenterale behandeling ten aanzien van het mislukken van de behandeling van pneumonie bij kinderen
Zeer laag	*Uitkomstmaat: genezing* Er is geen verschil tussen orale en parenterale behandeling ten aanzien van genezing van pneumonie bij kinderen
Zeer laag	*Uitkomstmaat: ziekenhuisopname* Er is geen verschil tussen orale en parenterale behandeling ten aanzien van ziekenhuisopname t.g.v. pneumonie bij kinderen

Laag	*Uitkomstmaat: mortaliteit* Er is een hoger risico op mortaliteit bij parenterale behandeling dan bij orale behandeling bij kinderen met pneumonie

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

De conclusie uit de studie van Lodha is dat er geen verschillen waren tussen amoxicilline en macroliden (azitromycine en claritromycine) en ceforuxim. Op basis van gegevens uit één studie bleek amoxicilline-clavulaanzuur vergelijkbaar met azitromycine, maar beter dan amoxicilline voor wat betreft de uitkomstmaat genezing (de kwaliteit van bewijs was zeer laag).

Effectiviteit van korte versus lange kuur antibiotica bij kinderen met niet-ernstige community-acquired pneumonie

Beschrijving studie

Haider onderzocht in een Cochrane review de effectiviteit van een korte versus lange kuur therapie met hetzelfde antibioticum bij kinderen van 2 tot 59 maanden met niet ernstige community-acquired pneumonie [Haider, 2008]. Pneumonie werd gedefinieerd volgens de WHO. Er werd gezocht in de Cochrane database, Medline en Embase tot augustus 2010 en in totaal vier studies met 6177 kinderen geïncludeerd, allen uit ontwikkelingslanden.

Gewenste en ongewenste effecten

Er bleek geen significant verschil tussen een korte (3 dagen) en lange (5 dagen) antibioticakuur voor wat betreft de volgende uitkomstmaten:

- Klinisch herstel. Dit was gedefinieerd als terugkeer naar de normale leeftijdsspecifieke ademhalingsfrequentie (RR=0,99; 95% BI=0,97-1,01).
- Het niet slagen van de behandeling (RR=1,07; 95% BI=0,92-1,25). Dit was gedefinieerd als de ontwikkeling van intrekkingen van de borstkas, convulsies, slaperigheid, niet kunnen drinken, te hoge leeftijdsspecifieke ademhalingsfrequentie na behandeling, zuurstofsaturatie <90% na behandeling, loss to follow-up of uitval uit de studie.

Haider beschrijft daarnaast een Indiase studie uit 2008 bij 1671 kinderen van 2 tot 59 maanden met niet-ernstige pneumonie waarbij drie dagen orale amoxicilline niet werd vergeleken met een langere kuur, maar met een placebo. Uit deze studie bleek dat de placebo behandeling geassocieerd was met het niet slagen van de behandeling (OR=1,28, 95% BI=1,01-1,62).

Kwaliteit van het bewijs

Een kanttekening bij de studie van Haider is dat de geïncludeerde patiëntengroepen niet overeenkomen met de groep die voor de huidige richtlijn relevant is. Veel patiënten hadden naar alle waarschijnlijkheid een bronchiolitis of een eenvoudige bovenste luchtweginfecties aangezien slechts 38% ademhalingsproblemen had. Bij slechts 15% werden radiologische veranderingen vastgesteld. Naar alle waarschijnlijkheid had het merendeel van deze kinderen in de Nederlandse setting geen antibiotische therapie gekregen. Daarom werd voor indirectheid met twee niveaus afgewaardeerd. Verder werden de studies uitgevoerd in ontwikkelingslanden. In één studie was de methodologie niet helder beschreven, waarvoor eveneens werd afgewaardeerd.

Conclusies met algehele kwaliteit van het bewijs

Zeer laag	*Uitkomstmaat: klinisch herstel* Er is geen verschil aangetoond in klinisch herstel na een korte en lange antibioticumkuur bij kinderen met een niet ernstige pneumonie; er is een forse kans op vertekening van de resultaten.
Zeer	*Uitkomstmaat: mislukken behandeling*

laag	Er is geen verschil aangetoond in het mislukken van een behandeling na een korte en lange antibioticumkuur bij kinderen met niet ernstige pneumonie; er is een forse kans op vertekening van de resultaten.

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Literatuur

- Addo-Yobo E, Chisaka N, Hassan M et al. Oral amoxicillin versus injectable penicillin for severe pneumonia in children aged 3 to 59 months: a randomised multicentre equivalency study. Lancet 2004;364(9440):1141-1148.
- Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth A et al. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial. Thorax 2007;62(12):1102-1106.
- Aurangzeb B, Hameed A. Comparative efficacy of amoxicillin, cefuroxime and clarithromycin in the treatment of community -acquired pneumonia in children. J Coll Physicians Surg Pak 2003;13(12):704-707.
- Awasthi S, Agarwal G, Singh JV et al. Effectiveness of 3-day amoxycillin vs. 5-day co-trimoxazole in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2-59 months of age: a multi-centric open labeled trial. J Trop Pediatr 2008;54(6):382-389.
- Bari A, Sadruddin S, Khan A et al. Community case management of severe pneumonia with oral amoxicillin in children aged 2-59 months in Haripur district, Pakistan: a cluster randomised trial. Lancet 2011;378(9805):1796-1803.
- Campbell H, Byass P, Forgie IM, O'Neill KP, Lloyd-Evans N, Greenwood BM. Trial of co-trimoxazole versus procaine penicillin with ampicillin in treatment of community-acquired pneumonia in young Gambian children. Lancet 1988;2(8621):1182-1184.
- Clinical efficacy of co-trimoxazole versus amoxicillin twice daily for treatment of pneumonia: a randomised controlled clinical trial in Pakistan. Arch Dis Child 2002;86(2):113-118.
- Das RR, Singh M. Treatment of severe community-acquired pneumonia with oral amoxicillin in under-five children in developing country: a systematic review. PLoS One 2013;8(6):e66232.
- Haider BA, Saeed MA, Bhutta ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD005976.
- Harris JA, Kolokathis A, Campbell M, Cassell GH, Hammerschlag MR. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J 1998;17(10):865-871.
- Hazir T, Fox LM, Nisar YB et al. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalency trial. Lancet 2008;371(9606):49-56.
- Jibril HB, Ifere OA, Odumah DU. An open, comparative evaluation of amoxycillin and amoxycillin plus clavulanic acid ('Augmentin') in the treatment of bacterial pneumonia in children. Curr Med Res Opin 1989;11(9):585-592.
- Kogan R, Martinez MA, Rubilar L et al. Comparative randomized trial of azithromycin versus erythromycin and amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia in children. Pediatr Pulmonol 2003;35(2):91-98.
- Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD004874.
- Patel A, Dhande L, Bang A, Malik A, Chelliah LR. Efficacy of 7 Day Course of Ambulatory Oral Amoxicillin for Treating Severe Pneumonia in 3–59 Months Old Indian Children - Multicentric Randomised Control Trial (ISPOT Group). Pediatric Research 2011;70(15).
- Sidal M, Oguz F, Unuvar A, Sarbat G, Neyzi O. Trial of co-trimoxazole versus procaine penicillin G and benzathin penicillin + procaine penicillin G in the treatment of childhood pneumonia. J Trop Pediatr 1994;40(5):301-304.
- Soofi S, Ahmed S, Fox MP et al. Effectiveness of community case management of severe pneumonia with oral amoxicillin in children aged 2-59 months in Matiari district, rural Pakistan: a cluster-randomised controlled trial. Lancet 2012;379(9817):729-737.
- Straus WL, Qazi SA, Kundi Z, Nomani NK, Schwartz B. Antimicrobial resistance and clinical effectiveness of co-trimoxazole versus amoxycillin for pneumonia among children in Pakistan: randomised controlled trial. Pakistan Co-trimoxazole Study Group. Lancet 1998;352(9124):270-274.
- Tsarouhas N, Shaw KN, Hodinka RL, Bell LM. Effectiveness of intramuscular penicillin versus oral amoxicillin in the early treatment of outpatient pediatric pneumonia. Pediatr Emerg Care 1998;14(5):338-341.
- Wubbel L, Muniz L, Ahmed A et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. Pediatr Infect Dis J 1999;18(2):98-104.

Evidence rapport behandeling Mycoplasma pneumoniae

Uitgangsvraag

3. Is behandeling van Mycoplasma pneumoniae nodig?

Methoden

Er werd een literatuursearch gedaan vanaf 1990 tot 25 juli 2013 waarbij gezocht werd naar Engelstalige literatuur. De literatuur werd beoordeeld met de GRADE-methodiek. Bij de beoordeling werd onderstaande tabel met uitkomstmaten aangehouden.

	Uitkomstmaten	Score	Waardering
1	Genezing	9	Cruciaal
2	Mislukken behandeling	9	Cruciaal
3	Mortaliteit	9	Cruciaal
4	Ziekenhuisopname	8	Cruciaal
5	Werk/schoolverzuim ouders/kind	8	Cruciaal
6	IC opname	8	Cruciaal
7	Ziekteduur	7	Cruciaal
8	Bijwerkingen medicatie, namelijk allergische reactie, diarree, braken, …	5	Belangrijk

Beschrijving literatuurselectie

De search is beschreven bij uitgangsvraag 2. Er werd één systematische review gevonden die relevant is voor de huidige uitgangsvraag.

Beschrijving studies

Mulholland onderzocht in een Cochrane review de effectiviteit van antibiotica bij community acquired pneumonie veroorzaakt door *M. pneumoniae* bij kinderen <18 jaar [Mulholland, 2012]. De diagnose pneumonie ten gevolge van *M. pneumoniae* werd gesteld door óf een viervoudige toename in de totale antilichamen titer van gepaarde sera of een totale antilichamen titer van ≥1:512 in één monster. Er werden subgroepanalyses gedaan in het geval van bepaalde andere diagnostische criteria: kweek of PCR van *M. pneumoniae* in nasopharyngeaal aspiraat of toegenomen IgM in één monster (IgM titer ≥ 1:10). In 2015 is de review van Mulholland geactualiseerd. Hierbij zijn geen nieuwe studies gevonden [Gardiner, 2015].

In de review werden trials meegenomen waarin in de vergelijkingsgroep een placebo werd gegeven. In het geval dat de bestudeerde antibiotica macroliden, tetracyclines of quinolonen waren, werden ook trials geïncludeerd waarbij in de vergelijkingsgroep andere antibiotica waren meegenomen. De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten waarbij geen verbetering werd vastgesteld bij de follow-up. “Geen verbetering” werd vastgesteld aan de hand van een hiërarchische lijst van criteria, zoals symptomen als hoesten en malaise, gerapporteerd door kinderen, ouders of de arts, koorts, biomarkers en longfunctie. Er werden zeven studies geïncludeerd met in totaal 1912 kinderen:

- Harris, 1998; Kogan, 2003; Wubbel, 1999. Deze drie werden ook door Lodha16 meegenomen [Lodha, 2013]. Bij 30 van de 188 kinderen <5 jaar in de studie van Harris (1998) was er sprake van *M. pneumoniae*. IN de studie van Kogan (2003) hadden 23 van de 59 patiënten met atypische pneumonie *M. pneumoniae*. In de studie van Wubbel (1999) hadden 12 van de 168 kinderen *M. pneumoniae*.
- Esposito (Italië 2005). Deze studie werd door Lodha geëxcludeerd omdat in deze studie azitromycine onderzocht als aanvulling op symptomatische behandeling (paracetamol), vergeleek met symptomatische behandeling alleen. Er werden dus niet twee of meer antibiotica onderzocht. Deze studie maakte geen onderscheid tussen bovenste en onderste luchtweginfecties en *C. pneumoniae* en *M. pneumoniae*. De diagnostiek was gebaseerd op PCR of gepaarde sera. Uitkomstmaten waren klinische respons bij één maand, waarbij klinische respons gedefinieerd was als het compleet verdwijnen van de acute symptomen, zonder terugval en klinische respons bij zes maanden, gedefinieerd als niet meer dan twee keer een terugval.
- Ruhrmann (Duitsland 1982). In deze Duitstalige studie werd alleen de duur van de antibiotica onderzocht en om die reden door Lodha (2013) geëxcludeerd.

- Gomez Campdera (Spanje 1996) en Saez Llorens (Panama 1998) waren Spaanstalig.
- Soderstrom (Zweden 1991). Er zijn slechts zeven patiënten geïncludeerd met een onderste luchtweginfectie, die allen acute bronchitis hadden. De uitkomstmaat was klinische respons, maar deze was niet gedefinieerd. Het totaal aantal patiënten in deze studie was niet beschreven.

Kwaliteit v.h. bewijs (met GRADE)

Drie van de zeven geïncludeerde studies werden ook meegenomen door Lodha, bij uitgangsvraag 2. De studies van Harris, Wubbel en Esposito werden gesubsidieerd door een farmaceut. De uitkomstmaten in de overige vier studies werden omschreven als klinische respons, maar niet gedefinieerd, waarvoor werd afgewaardeerd. Verder werd er niet altijd geblindeerd en vielen veel patiënten uit bij één studie, maar werd niet beschreven waarom en in welke groep (Saez-Llorens, 1998). In een andere studie (Soderstrom, 1991) werden slechts zeven patiënten geincludeerd met een onderste luchtweginfectie. Het bleek in de meeste studies die werden geïncludeerd in de systematische review niet mogelijk om gegevens te extraheren die specifiek betrekking hadden op kinderen met pneumonie die toe te schrijven was aan *M. pneumoniae*. Verder varieerden de dosis en het type antibiotica, de diagnostische criteria en de typen onderste luchtweginfectie en werden de uitkomsten niet in alle studies gedefinieerd.

Gewenste en ongewenste effecten

Er waren door de bovenbeschreven tekortkomingen onvoldoende data beschikbaar om antwoord te geven op de onderzoeksvraag die Mulholland stelde. In de meeste studies waren er geen significante verschillen in herstel bij groepen die een macrolide kregen en diegenen die een niet macrolide antibioticum kregen. Alleen uit de studie van Esposito (2005) bleek dat azitromycine in combinatie met symptomatische behandeling leidde tot een 100% (n=76) klinische verbetering bij één maand en 73,2% (n=53) na zes maanden. Symptomatische behandeling alleen leidde tot 77,2% (n=88) en 56% (n=61) verbetering respectievelijk.

Conclusie met algehele kwaliteit van het bewijs

Zeer laag	*Uitkomstmaat: geen verbetering* Slechts één studie, die azitromycine met symptomatische behandeling vergeleek met symptomatische behandeling alleen, vond betere resultaten in de groep die ook azitromycine kreeg.

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Literatuur

- Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD004875. DOI: 10.1002/14651858.CD004875.pub5.
- Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD004874.
- Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD004875.

Evidence rapport oseltamivir

Uitgangsvraag

4. Is oseltamivir bij kinderen met een influenza pneumonie effectief? Zo ja, welke duur, toedieningsvorm en dosering is dan het beste?

Methoden

Voor het beantwoorden van deze vraag is gebruik gemaakt van de Cochrane systematische review over neuraminidaseremmers voor de preventie en behandeling van influenza bij volwassen en kinderen [Jefferson, 2014].

Resultaten

Beschrijving evidence

Belangrijke uitkomstmaten voor deze uitgangsvraag zijn verlichting van symptomen en mortaliteit. In de systematische review van Jefferson zijn deze uitkomstmaten opgenomen. Gekeken is naar de vergelijkingen waar oseltamivir als behandeling (i.e. niet als profylaxe) is toegepast bij kinderen.

Voor de uitkomstmaat 'verlichting van symptomen' werd één RCT (bij 'normaal gezonde kinderen') gevonden. Er is dus geen sprake van gepoolde data. De RCT betreft een dubbelblind gerandomiseerde placebogecontroleerde studie in 80 centra in Noord-Amerika. Kinderen tussen 1 en 12 jaar (gemiddelde leeftijd 5,3 jaar) werden geïncludeerd indien zij koorts (>37,8°C) hadden en tenminste één respiratoir symptoom (i.e. niet per se pneumonie). Kinderen, positief voor RS-virus, met een andere ernstige ziekte of kinderen die steroïden of immunosuppressiva gebruikten werden geëxcludeerd. Ook kinderen die (>24 uur) opgenomen waren, werden geëxcludeerd. In totaal werden 698 kinderen gerandomiseerd. De interventie betrof oseltamivir 2 mg/kg 2 dd gedurende 5 dagen.

Voor de uitkomstmaat mortaliteit werden in de systematische review van Jefferson geen studies gevonden.

Kwaliteit van het bewijs

Er is een fors risico op bias, vanwege onduidelijkheden in de randomisatie, incomplete data voor de primaire uitkomst en voor complicaties, inconsistente rapportage van bijwerkingen en adverse events en selectieve rapportage. Er is sprake van enige 'indirectness', omdat in de studie uitgegaan wordt van kinderen met koorts en één respiratoir symptoom. In de uitgangsvraag gaan we uit van kinderen met een vastgestelde influenza pneumonie.

Gewenste en ongewenste effecten

In de oseltamivirgroep hadden kinderen gemiddeld na 130,2 uur (sd 107) verlichting van symptomen; in de placebogroep was dit na gemiddeld 159,6 uur (sd 125). Het gemiddelde verschil was 29,4 uur (95%BI -47,0 tot -11,8) in het voordeel van de oseltamivirgroep.

Conclusie met algehele kwaliteit van bewijs

Zeer laag	*Uitkomstmaat: verlichting symptomen* Er zijn aanwijzingen dat oseltamivir bij kinderen met een influenzapneumonie eerder tot verlichting van symptomen leidt. De klinische relevantie van dit gevonden effect lijkt beperkt.
Zeer laag	*Uitkomstmaat: mortaliteit* Het is niet bekend wat de invloed van oseltamivir bij kinderen met een influenza pneumonie is op de mortaliteit.

Algehele kwaliteit van bewijs* = zeer laag

*De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Overige overwegingen

Op dit moment is er onvoldoende evidence van goede kwaliteit dat oseltamivir effectief is bij een kind met een influenzapneumonie. De werkgroep heeft derhalve het volgende advies opgenomen in de richtlijn: "Bij voorheen gezonde kinderen die dreigen respiratoir insufficiënt te worden en bij wie de diagnose influenza zeer waarschijnlijk of zeker is, kan oseltamivir voorgeschreven worden binnen 48 uur na aanvang van de klachten".

Literatuur

- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.

Bijlage searchstrategieën

Antibiotica

Search is uitgevoerd op 25 juli 2013

Medline (OVID)

1 respiratory tract infections/ or exp pneumonia/ or (infect* adj3 (Respirator* or Pneumonia*)).ab,ti. (128319)
2 Bronchitis/ (19591)
3 limit 2 to yr="1990 - 2002" (3895)
4 Acute Disease/ or acute.ti,ab. (883513)
5 3 and 4 (959)
6 limit 2 to yr="2003 -Current" (1694)
7 5 or 6 (2653)
8 (acute adj3 bronchitis).ti,ab. (1530)
9 "community acquired pneumonia*".ti,ab. (6498)
10 1 or 7 or 8 or 9 (131795)
11 (Infan* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild).mp. or school child.ti,ab. or school child*.ti,ab. or adolescen*.mp. or juvenil*.mp. or youth*.mp. or teen*.mp. or under*age*.mp. or pubescen*.mp. or pediatrics/ or pediatric*.mp. or paediatric*.mp. or peadiatric*.mp. or school.ti,ab. or school*.ti,ab. or prematur*.mp. or preterm*.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier] (3360277)
12 10 and 11 (48607)
13 limit 12 to (english language and yr="1990 -Current") (24969)
14 exp Amoxicillin/ or exp Macrolides/ or exp Cephalosporins/ or Anti-Bacterial Agents/ [augmentin=Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination, valt onder amoxillin] (335821)
15 (amoxicillin* or amoxycillin* or augmentin* or macrolide* or cephalosporin*).ti,ab. (48899)
16 14 or 15 (352471)
17 13 and 16 (3616)
18 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or (systematic* adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (142664)
19 17 and 18 (127)
20 (randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (randomized controlled trial or multicenter study).pt. or random*.ti,ab. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (960436)
21 17 and 20 (883)
22 21 not 19 (796)
23 19 and 21 (87)
24 limit 22 to yr="2009 -Current" (164)
25 limit 22 to yr="2012 -Current" (55)

Embase

,'pneumonia'/exp/mj OR 'lower respiratory tract infection'/exp/mj OR 'bronchitis'/exp/mj OR (infect* NEAR/3 (respirator* OR pneumonia*)):ab,ti OR (acute NEAR/3 bronchitis):ab,ti OR 'community acquired pneumonia':ab,ti AND (infan* OR 'baby'/exp OR baby* OR babies OR toddler* OR 'minors'/exp OR minors* OR 'boy'/exp OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR 'child'/exp OR child* OR children* OR schoolchild* OR 'schoolchild'/exp OR 'school'/exp AND child:ab,ti OR 'school'/exp AND child*:ab,ti OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under AND age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school:ab,ti OR school*:ab,ti OR prematur* OR preterm* OR 'pediatrics'/exp) AND ('amoxicillin'/exp/mj OR 'amoxicillin plus clavulanic acid'/exp/mj OR 'macrolide'/exp/mj OR 'cephalosporin derivative'/exp/mj OR 'antibiotic agent'/mj OR (amoxicillin*:ab,ti OR amoxycillin*:ab,ti OR augmentin*:ab,ti OR macrolide*:ab,ti OR cephalosporin*:ab,ti AND ('randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled

trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it AND [embase]/lim AND [2012-2014]/py 32 referenties, 21 uniek

Aantal systematische reviews	**Aantal na selectie**
Totaal 164 (na ontdubbelen): 124 in Medline (113 uniek) 78 in Embase (51 uniek)	3 inclusies 161 exclusies

Aantal gerandomiseerde en gecontroleerde studies	**Aantal na selectie**
Totaal 76 (na ontdubbelen): 55 in Medline 21 in Embase	0 inclusies 76 exclusies

Bijlage evidence tabellen

Antibiotica

Study ID	Method	Patient characteristics/details per study
Lodha (2013)	Design: Cochrane SR Source of funding: All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India (Block, Harris, Roord, Wubbel were funded by pharmaceutical companies) Searched databases and date: CCTR, Medline 1996 – Oct 2012, Embase 1990 – Oct 2012 Included study designs: Randomised controlled trials, studies using the case definition of the WHO or radiologically-confirmed pneumonia Number of included studies: 29	Eligibility criteria: patients <18 years of age with CAP treated in a hospital or community setting. Studies describing pneumonia post-hospitalisation were excluded. Details per study *Harris (USA):* Children 6m-16y with clinical or radiological evidence of pneumonia. Azithromycin: day 1: 10 mg/kg, day 2-5: 5mg/kg/day. Erythromycin: 40 mg/kg/day, 10 days. *Wubbel (USA):* Children 5-16y with pneumonia. Azithromycin: day 1: 10 mg/kg, day 2-5: 5 mg/kg/day. Erythromycin: 40 mg/kg/day, 10 days. *Kogan (Chili):* Children 1m-14y (n=45) with non-severe (classical) pneumonia. Azithromycin: 10 mg/kg/day, 3 days. Amxocillin: 75 mg/kg/day, 7 days. *Jibril (Nigeria):* 100 children aged two months to 12 years with non-severe pneumonia. Amoxycillin and co-amoxyclavulanic acid (250 mg + 62.5 mg or 500 + 125 mg tds) with amoxicillin (250 mg or 500 mg tds) for 10 days *Aswasthi (India):* Children between 2 and 59 months with WHO-defined non-severe pneumonia. Amoxycillin (125 mg per tablet) 2/day for 3 days or co-trimoxazole (20 mg trimethoprim per tablet) given twice a day for 5 days. Doses of amoxicillin were between 31 to 51 mg/kg/day and trimethoprim 7 to 11 mg/kg/day. *Catchup (Pakistan):* Children between 2 and 59 months with non-severe pneumonia. Amoxycillin 25 mg/kg/day for 5 days or co-trimoxazole 20 /4 mg/kg/day for 5 days *Strauss (Pakistan):* Children aged 2 to 59 months with non-severe pneumonia. Co-trimoxazole 20 mg/kg day for 5 days or amoxicillin 45 mg/kg/day for 5 days *Addo-Yobo (developing countries):* Children 3 to 59 months with severe pneumonia. Daily IM penicillin 200,000 IU/kg or PO amoxicillin 45 mg/kg/day. *Atkinson (England):* Children admitted with pneumonia in 8 hospitals. At least 3 criteria for diagnosis of pneumonia. 0,5-12 years of age: 8 mg/kg/dose 3 times a day, >12 yrs of age: 500 mg 3 times a day. Oral amoxicillin or IV benzyl penicillin (25 mg/kg/dose 4 times a day) *Aurangzeb (Pakistan):* Children 3-72 months of age, admitted to the hospital with CAP. Group 1: amoxicillin 75 mg/kg/d in 3 divided doses, group 2: cefuroxime 75 mg/ kg/d in 3 divided doses and group 3 was given clarithromycin 15 mg/kg/d IV divided into 2 divided doses.

Study ID	Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcome	Other remarks
Das (2013)	Systematic review. Five studies were included.	Children of 2-59 months of age with a clinical diagnosis of WHO-defined severe pneumonia	Oral amoxicillin vs. injectable antibiotics Failure rate 48 hours Failure rate 6 days Oral amoxicillin vs. oral cotrimoxazole and referral Failure rate 6 days Oral amoxicillin vs other (injectable/oral cotrimoxazole and referral) Failure rate 6 days	OR=0,82 (95% BI=0,5-1,33) OR=0,91 (95% BI=0,76-1,1) OR=0,51 (95% BI=0,40-0,64) OR=0,67 (95% BI=0,47 – 0,95)	
Haider (2011)	Design: Cochrane SR Source of funding: not described Searched databases and date: Cochrane Central, Medline (1966-Aug 2010), Embase (1974-Aug 2010) Included study designs: RCTs Number of included studies: 4 studies (6177 children)	Children 2-59 months with non-severe CAP. Developing countries only.	Short course (three days) versus long course (five days) therapy with same antibiotics	Clinical cure: RR=0,99 (95% CI=0,97-1,01) Failure of treatment: RR=1,07 (95% CI=0,92-1,25)	No heterogeneity

Mycoplasma

Study ID	Method	Patient characteristics	Intervention(s)	Results primary outcome	Other remarks
Mulholland (2012)	Design: Cochrane SR Source of funding: not	Children <18 years of age with	Esposito: Azithromycin and symptomatic therapy vs	Clinical success rate: 100% in short term	*Allocation* Wubbel: the method of

pharmaceutical, but some included studies were funded by Pfizer (Esposito, Harris, Wubbel), a large company responsible for producing a popular azithromycin Searched databases and date: Cochrane Central, Medline (1996-Feb 2012), Embase (1980-March 2012) Included study designs:RCTs Number of included studies: seven (1912 children)	community-acquired LRTI secondary to *M. Pneumonia*. Children with underlying illnesses were and non-community acquired LRTI were excluded.	symptomatic therapy Harris, Wubbel, Gomez Campdera and Saez-Llorens: azithromycin vs. amoxicillin-clavunalate Kogan: azithromycin vs. amoxicillin Ruhrmann: erythromycin vs. amoxicillin Soderstrom: erythromycin vs. phenoxymethylpenicillin	with azithromycin and symptomatic therapy and 73,2% at six months. Symptomatic therapy alone: 77,2% at one month and 56% at six months. Harris: clinical cure rate: day 15 and 19 (67,2% vs 66,7% resp) and 4 to 6 weeks (85,1% vs 85,4%) (no differences) Gomez Campdera: clinical cure rate: 95,1% ves 90,4% resp) Wubbel: no difference (not further specified) Saez-Llorens: clinical response (99% vs 98%) X-ray resolution: 81% vs 61% at day seven). No difference in clinical symptoms or signs. Clinical cure after 3,8 days versus 4,0 days Clinical response was not reported in children with bronchitis.	randomisation was unclear. Soderstrom: inadequate randomisation. Gomez campdera, Harris, Kogan: method of randomisation has not been described. Saez Llorens, Wubbel, Esposito: concealment of allocation unclear *Blinding* There was no blinding in four studies. In three studies only one person was blinded. Esposito was completely blinded. *Incomplete outcome data* Five of the included studies adequate followed up their participants. *Funding* Esposito, Harris and Wubbel were funded by Pfizer. Pfizer is responsible for producing azithromycin. Esposito and Harris found azithromycin to be superior.

Bijlage Summary of findings

azithromycin compared to co-amoxyclavulanic acid for pediatric patients with non-severe pneumonia

Patient or population: pediatric patients with non-severe pneumonia
Settings: Ambulatory
Intervention: azithromycin
Comparison: co-amoxyclavulanic acid

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk	Corresponding risk	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Co-amoxyclavulanic acid	**Azithromycin**				
Failure rate	**Study population**		**OR 1.02** (0.54 to 1.95)	188 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2,3]	
	667 per 1000	**671 per 1000** (519 to 796)				
	Moderate					
Cure rate	**Study population**		**OR 1.21** (0.42 to 3.53)	276 (2 studies)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[4,5]	
	54 per 1000	**64 per 1000** (23 to 167)				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] sequence generation is not mentioned, intention to treat analysis not performed, no details of excluded patients. The study is funded by Pfizer.
[2] One study only
[3] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.
[4] Allocation concealment was not adequate in one study. Both studies were funded by Pfizer.
[5] No explanation was provided

azithromycin compared to amoxycillin for pediatric patients with non-severe pneumonia

Patient or population: pediatric patients with non-severe pneumonia
Settings: Ambulatory
Intervention: azithromycin
Comparison: amoxicillin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk	Corresponding risk	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Amoxycillin	**Azithromycin**				
Cure rate	**Study population**		**OR 2.9** (0.73 to 11.09)	47 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2,3,4]	
	625 per 1000	**829 per 1000** (549 to 949)				
	Moderate					
Duration of illness		The mean duration of illness in the intervention groups was **0.10 lower** (1.5 lower to 1.3 higher)		47 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,3,4]	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Children in the azithromycin group were significant older. The study was not blinded and concealment of allocation was not adequate.
[2] One study only
[3] The study was conducted in Chili
[4] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

co-amoxyclavulanic acid compared to amoxycillin for pediatric patients with non-severe pneumonia

Patient or population: pediatric patients with non-severe pneumonia
Settings: Ambulatory
Intervention: co-amoxyclavulanic acid
Comparison: amoxicillin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Amoxycillin	Corresponding risk Co-amoxyclavulanic acid	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Cure rate	**Study population**		**RR 10.4** (2.9 to 38.2)	100 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2,3,4]	
	600 per 1000	**1000 per 1000** (1000 to 1000)				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] The study was not blinded and concealment of allocation was inadequate.
[2] One study only.
[3] The study was conducted in Nigeria.
[4] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

co-trimoxazole compared to amoxycillin for pediatric patients with non-severe pneumonia

Patient or population: pediatric patients with non-severe pneumonia
Settings: Ambulatory
Intervention: co-trimoxazole
Comparison: amoxicillin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Amoxycillin	Corresponding risk Co-trimoxazole	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Cure rate	**Study population**		**RR 1.03** (0.56 to 1.89)	1732 (2 studies)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2,3,4]	
	842 per 1000	**867 per 1000** (471 to 1000)				
	Moderate					

Failure rate	**Study population**	**OR 1.18** (0.91 to 1.51)	1787 (3 studies)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,3,4]
	157 per 1000 **181 per 1000** (145 to 220)			
	Moderate			
Mortality	**Study population**	**OR 2.08** (0.22 to 20.06)	2050 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ **low**[3,4]
	Moderate			

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] One study was not blinded.
[2] I=61%
[3] The studies were conducted in developing countries.
[4] 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

Amoxycillin compared to penicillin for pediatric patients with severe pneumonia

Patient or population: pediatric patients with severe pneumonia
Settings: hospital
Intervention: Amoxycillin
Comparison: penicillin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk **Penicillin**	Corresponding risk **Amoxycillin**	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Failure rate	**Study population**		**OR 1.15** (0.58 to 2.3)	1905 (2 studies)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2]	
	201 per 1000	**224 per 1000** (127 to 367)				
	Moderate					
Mortality	**Study population**		**OR 0.07** (0 to 1.18)	1905 (2 studies)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,3]	
	7 per 1000	**1 per 1000** (0 to 9)				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] The definition of the outcome differed.
[2] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.
[3] The studies were not blinded.

amoxycillin compared to cefuroxime for pediatric patients with severe pneumonia

Patient or population: pediatric patients with severe pneumonia
Settings: hospital
Intervention: amoxycillin
Comparison: cefuroxime

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Cefuroxime	Corresponding risk Amoxycillin	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence Comments (GRADE)
Cure rate	Study population		OR 2.05 (0.18 to 23.51)	84 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[1,2,3,4]
	952 per 1000	976 per 1000 (783 to 998)			
	Moderate				
Failure rate	Study population		OR 0.49 (0.04 to 5.59)	84 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[1,3,4]
	48 per 1000	24 per 1000 (2 to 218)			
	Moderate				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] The study was not blinded.
[2] One study only.
[3] The study was conducted in Pakistan.
[4] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

amoxycillin compared to clarithromycin for pediatric patients with severe pneumonia

Patient or population: pediatric patients with severe pneumonia
Settings: hospital
Intervention: amoxycillin
Comparison: clarithromycin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Clarithromycin	Corresponding risk Amoxycillin	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Cure rate	Study population		OR 1.05 (0.06 to 17.04)	82 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[1,2,3,4]	
	975 per 1000	976 per 1000 (701 to 998)				
	Moderate					
Failure rate	Study population		RR 0.95 (0.06 to 15.74)	82 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[1,2,3,4]	
	25 per 1000	24 per 1000 (1 to 393)				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] The study was not blinded.
[2] One study only.
[3] The study was conducted in Pakistan.
[4] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

cefuroxime compared to clarithromycin for pediatric patients with severe pneumonia

Patient or population: pediatric patients with severe pneumonia
Settings: hospital
Intervention: cefuroxime
Comparison: clarithromycin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Clarithromycin	Corresponding risk Cefuroxime	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Cure rate	**Study population**		**OR 0.51** (0.04 to 5.89)	82 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2,3,4]	
	975 per 1000	**952 per 1000** (609 to 996)				
	Moderate					
Failure rate	**Study population**		**RR 0.51** (0.04 to 5.89)	82 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2,3,4]	
	975 per 1000	**497 per 1000** (39 to 1000)				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] The study was not blinded.
[2] One study only.
[3] The study was conducted in Pakistan.
[4] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

oral amoxycillin compared to injectable antibiotics for patients <5 yrs of age with severe CAP

Patient or population: patients <5 yrs of age with severe CAP
Settings:
Intervention: oral amoxycillin
Comparison: injectable antibiotics

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Injectable antibiotics	Corresponding risk Oral amoxycillin	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments

Failure rate	**Study population**		**OR 0.91** (0.77 to 1.22)	3802 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]
	154 per 1000	**142 per 1000** (123 to 182)			
	Moderate				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] The studies were not blinded.
[2] The studies were conducted in developing countries.

oral amoxycillin compared to oral cotrimoxazole and referral for patients <5 yrs of age with severe CAP

Patient or population: patients <5 yrs of age with severe CAP
Settings:
Intervention: oral amoxycillin
Comparison: oral cotrimoxazole and referral

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk: Oral cotrimoxazole and referral	Corresponding risk: Oral amoxycillin	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Failure rate	**Study population**		**OR 0.51** (0.4 to 0.64)	7621 (2 studies)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2,3]	
	150 per 1000	**83 per 1000** (66 to 102)				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Bari: enrolment of more cases in the intervention clusters than in the control clusters, probably attributable to knowledge that treatment services for severe pneumonia were available in the community in intervention clusters. Soofi: heterogenity of enrolment of patients
[2] I-squared=62%
[3] developing countries.

oral amoxycillin compared to injectable antibiotics or oral cotrimoxazole/referral for patients <5 yrs of age with severe CAP

Patient or population: patients <5 yrs of age with severe CAP
Settings:
Intervention: oral amoxycillin
Comparison: injectable antibiotics or oral cotrimoxazole/referral

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk: Injectable antibiotics or oral cotrimoxazole/referral	Corresponding risk: Oral amoxycillin	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments

Failure rate	**Study population**		**OR 0.67** (0.47 to 0.95)	11423 (4 studies)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2,3]
	152 per 1000	**107 per 1000** (77 to 145)			
	Moderate				
Mortality on day 6	**Study population**		**OR 0.4** (0.12 to 1.31)	0 (4 studies)	See comment
	See comment	See comment			
	Moderate				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Two studies were not blinded.
[2] I-squared=89%
[3] Developing countries.

oral amoxycillin / co-trimoxazole compared to intravenous penicillin/amplicillin / intramuscular penicillin for pediatric patients with pneumonia

Patient or population: pediatric patients with pneumonia
Settings:
Intervention: oral amoxycillin / co-trimoxazole
Comparison: intravenous penicillin/amplicillin / intramuscular penicillin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Partici-pants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Intravenous penicillin/amplicillin / intramuscular penicillin	**Oral amoxycillin / co-trimoxazole**				
Failure rate	**Study population**		**RR 0.84** (0.56 to 1.24)	3870 (3 studies)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2,3]	
	155 per 1000	**130 per 1000** (87 to 192)				
	Moderate					
Cure rate	**Study population**		**RR 5.05** (1.19 to 21.33)	0 (2 studies)	See comment	
	See comment	See comment				
	Moderate					
Hospitalisation rate	**Study population**		**RR 1.13** (0.38 to 3.34)	458 (3 studies)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,3,4]	
	26 per 1000	**30 per 1000** (10 to 88)				
	Moderate					
Mortality	**Study population**		**RR 0.15** (0.03 to 0.87)	3942 (3 studies)	⊕⊕⊖⊖ **low**[5,6]	
	6 per 1000	**1 per 1000** (0 to 5)				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] All studies were unblinded. Concealment of allocation was inadequate in one study.

[2] Developing countries.
[3] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.
[4] One study was conducted in Istanbul and one study in Gambia.
[5] The studies were not blinded.
[6] Two of the three studies were conducted in developing countries.

short compared to long course antibiotic therapy for patients aged 2-59 months with non-severe CAP

Patient or population: patients aged 2-59 months with non-severe CAP
Settings:
Intervention: short
Comparison: long course antibiotic therapy

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk: Long course antibiotic therapy	Corresponding risk: Short	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Clinical cure rate	Study population		RR 0.99 (0.97 to 1.01)	5763 (3 studies)	⊕⊖⊖⊖ very low[1,2]	
	900 per 1000	891 per 1000 (873 to 909)				
	Moderate					
Treatment failure	Study population		RR 1.07 (0.92 to 1.25)	5763 (3 studies)	⊕⊖⊖⊖ very low[1,2]	
	100 per 1000	107 per 1000 (92 to 125)				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Two studies (Agarwal and MASCOT) were of adequate methodological quality, but Agarwal was not clear about blinding. In the other study (Kartasasmita) there was insufficient information to make any judgement.
[2] All studies were conducted in developing countries. Many of the infants included would be defined as having bronchioltis with wheeze. Some had upper respiratory tract infections. Most of these children may not have needed antibiotics at all in developed countries.

azithromycin and symptom-specific agents compared to symptom-specific agents for children, aged 1-14 years with ARTI

Patient or population: children, aged 1-14 years with ARTI
Settings:
Intervention: azithromycin and symptom-specific agents
Comparison: symptom-specific agents

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk: Symptom-specific agents	Corresponding risk: Azithromycin and symptom-specific agents	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Clinical cure at 1 month	Study population		RR 1.29 (1.17 to 1.43)	190 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[1,2,3]	
	772 per 1000	996 per 1000 (903 to 1000)				
	Moderate					
Clinical cure at 6 months	Study population		RR 1.31 (1.05 to 1.63)	180 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low[1,2,3]	
	560 per 1000	733 per 1000 (588 to 912)				

	Moderate	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Funded by Pfizer.
[2] One study only
[3] No distinction was made between upper en lower respiratory tract infections. C. pneumoniae and M. pneumoniae were grouped toghether.

azithromycin compared to amoxicillin/clavunalate for patients 0.5-16 yrs with CAP

Patient or population: patients 0.5-16 yrs with CAP
Settings:
Intervention: azithromycin
Comparison: amoxicillin/clavunalate

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk **Amoxicillin/clavunalate**	Corresponding risk **Azithromycin**				
Clinical cure at 15-19 days	**Study population**		**RR 1.01** (0.81 to 1.25)	188 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2,3,4]	
	667 per 1000	**673 per 1000** (540 to 833)				
	Moderate					
Clinical cure at 4 to 6 weeks	**Study population**		**RR 1.00** (0.87 to 1.15)	162 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,3,5]	
	854 per 1000	**854 per 1000** (743 to 982)				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Harris (1998) is unclear about concealment of allocation and blinding. The study was funded by Pfizer.
[2] One study only.
[3] Only 30 of the 188 patients <5 yrs of age had M. pneumoniae.
[4] Number of events <<300.
[5] No explanation was provided

azithromycin compared to amxoycillin for children aged 1 month to 14 yrs with classic CAP

Patient or population: children aged 1 month to 14 yrs with classic CAP
Settings: ambulatory
Intervention: azithromycin
Comparison: amxoycillin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)	Relative effect	No of Participants	Quality of the evi-	Comments

	Assumed risk **Amxoycillin**	Corresponding risk **Azithromycin**	**(95% CI)**	**(studies)**	**dence (GRADE)**
Clinical cure at day 7	**Study population**		**RR 1.42** (0.96 to 2.08)	47 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2,3,4]
	583 per 1000	**828 per 1000** (560 to 1000)			
	Moderate				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Kogan (2003) is unclear about concealment of allocation and blinding.
[2] One study only.
[3] Only 23 of the 59 patients had M. pneumoniae.
[4] Number of evens <<300.

azithromycin compared to co-amoxyclavulanic acid for children with radiologically confirmed pneumonia

Patient or population: children with radiologically confirmed pneumonia
Settings:
Intervention: azithromycin
Comparison: co-amoxyclavulanic acid

Outcomes	**Illustrative comparative risks* (95% CI)** Assumed risk **Co-amoxyclavulanic acid**	Corresponding risk **Azithromycin**	**Relative effect (95% CI)**	**No of Participants (studies)**	**Quality of the evi-dence (GRADE)**	**Comments**
Failure rate	**Study population**		**OR 0.62** (0.05 to 7.08)	88 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2,3,4]	
	41 per 1000	**26 per 1000** (2 to 232)				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Wubbel (1999) was unclear about concealment of allocation. The study was not blinded.
[2] One study only.
[3] Only 12 of the 168 children had M. pneumoniae.
[4] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

Bijlage GRADE evidence profiles

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-04
Question: Should azithromycin vs co-amoxyclavulanic acid be used in pediatric patients with non-severe pneumonia?
Settings: Ambulatory
Bibliography: Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD004874.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other conside-rations	Azithromycin	Co-amoxyclavulanic acid	Relative (95% CI)	Absolute		
Failure rate												
1	randomised trials	very serious[1]	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	serious[3]	none	84/125 (67.2%)	42/63 (66.7%)	OR 1.02 (0.54 to 1.95)	4 more per 1000 (from 147 fewer to 129 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Cure rate												
2	randomised trials	very serious[4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	12/164 (7.3%)	6/112 (5.4%)	OR 1.21 (0.42 to 3.53)	11 more per 1000 (from 30 fewer to 113 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] sequence generation is not mentioned, intention to treat analysis not performed, no details of excluded patients. The study is funded by Pfizer.
[2] One study only
[3] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.
[4] Allocation concealment was not adequate in one study. Both studies were funded by Pfizer.
[5] No explanation was provided

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-09
Question: Should azithromycin vs amoxycillin be used in pediatric patients with non-severe pneumonia?
Settings: Ambulatory
Bibliography: Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD004874.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other conside-rations	Azithromycin	Amoxycillin	Relative (95% CI)	Absolute		
Cure rate												
1	randomised trials	very serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	19/23 (82.6%)	15/24 (62.5%)	OR 2.9 (0.73 to 11.09)	204 more per 1000 (from 76 fewer to 324 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Duration of illness (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	very serious[1]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	23	24	-	MD 0.10 lower (1.5 lower to 1.3 higher)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] Children in the azithromycin group were significant older. The study was not blinded and concealment of allocation was not adequate.
[2] One study only
[3] The study was conducted in Chili
[4] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-09
Question: Should co-amoxyclavulanic acid vs amoxycillin be used in pediatric patients with non-severe pneumonia?
Settings: Ambulatory
Bibliography: Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD004874.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other conside-rations	Co-amoxyclavulanic acid	Amoxycillin	Relative (95% CI)	Absolute		
Cure rate												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	47/50 (94%)	30/50 (60%)	RR 10.4 (2.9 to 38.2)	1000 more per 1000 (from 1000 more to 1000 more)	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		

[1] The study was not blinded and concealment of allocation was inadequate.
[2] One study only.
[3] The study was conducted in Nigeria.

[4] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-09
Question: Should co-trimoxazole vs amoxycillin be used in pediatric patients with non-severe pneumonia?
Settings: Ambulatory
Bibliography: Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD004874.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other conside-rations	Co-trimoxazole	Amoxycillin	Relative (95% CI)	Absolute		
Cure rate												
2	randomised trials	serious[1]	serious[2]	serious[3]	serious[4]	none	720/872 (82.6%)	724/860 (84.2%)	RR 1.03 (0.56 to 1.89)	25 more per 1000 (from 370 fewer to 749 more)	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		
Failure rate												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	166/948 (17.5%)	132/839 (15.7%)	OR 1.18 (0.91 to 1.51)	23 more per 1000 (from 12 fewer to 63 more)	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		
Mortality												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	2/1132 (0.18%)	0/918 (0%)	OR 2.08 (0.22 to 20.06)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] One study was not blinded.
[2] I=61%
[3] The studies were conducted in developing countries.
[4] 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-09
Question: Should Amoxycillin vs penicillin be used in pediatric patients with severe pneumonia?
Settings: hospital
Bibliography: Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD004874.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other conside-rations	Amoxycillin	Penicillin	Relative (95% CI)	Absolute		
Failure rate												
2	randomised trials	serious	no serious inconsistency	serious[1]	serious[2]	none	192/960 (20%)	190/945 (20.1%)	OR 1.15 (0.58 to 2.3)	23 more per 1000 (from 74 fewer to 166 more)	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		
Mortality												
2	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	serious[1]	serious	none	0/945 (0%)	7/960 (0.73%)	OR 0.07 (0 to 1.18)	7 fewer per 1000 (from 7 fewer to 1 more)	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		

[1] The definition of the outcome differed.
[2] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.
[3] The studies were not blinded.

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-09
Question: Should amoxycillin vs cefuroxime be used in pediatric patients with severe pneumonia?
Settings: hospital
Bibliography: Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD004874.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other conside-rations	Amoxycillin	Cefuroxime	Relative (95% CI)	Absolute		
Cure rate												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	41/42 (97.6%)	40/42 (95.2%)	OR 2.05 (0.18 to 23.51)	24 more per 1000 (from 170 fewer to 45 more)	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		
Failure rate												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	1/42 (2.4%)	2/42 (4.8%)	OR 0.49 (0.04 to	24 fewer per 1000 (from 46	⊕OOO	

									5.59)	fewer to 171 more)	VERY LOW	
								0%		-		

[1] The study was not blinded.
[2] One study only.
[3] The study was conducted in Pakistan.
[4] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-09
Question: Should amoxycillin vs clarithromycin be used in pediatric patients with severe pneumonia?
Settings: hospital
Bibliography: Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD004874.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other conside-rations	Amoxycillin	Clarithromycin	Relative (95% CI)	Absolute		
Cure rate												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	41/42 (97.6%)	39/40 (97.5%)	OR 1.05 (0.06 to 17.04)	1 more per 1000 (from 274 fewer to 23 more)	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		
Failure rate												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	1/42 (2.4%)	1/40 (2.5%)	RR 0.95 (0.06 to 15.74)	1 fewer per 1000 (from 24 fewer to 368 more)	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		

[1] The study was not blinded.
[2] One study only.
[3] The study was conducted in Pakistan.
[4] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-09
Question: Should cefuroxime vs clarithromycin be used in pediatric patients with severe pneumonia?
Settings: hospital
Bibliography: Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD004874.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other conside-rations	Cefuroxime	Clarithromycin	Relative (95% CI)	Absolute		
Cure rate												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	40/42 (95.2%)	39/40 (97.5%)	OR 0.51 (0.04 to 5.89)	23 fewer per 1000 (from 366 fewer to 21 more)	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		
Failure rate												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	40/42 (95.2%)	39/40 (97.5%)	RR 0.51 (0.04 to 5.89)	478 fewer per 1000 (from 936 fewer to 1000 more)	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		

[1] The study was not blinded.
[2] One study only.
[3] The study was conducted in Pakistan.
[4] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-09
Question: Should oral amoxycillin vs injectable antibiotics be used in patients <5 yrs of age with severe CAP?
Settings:
Bibliography: Das RR, Singh M. Treatment of severe community-acquired pneumonia with oral amoxicillin in under-five children in developing country: a systematic review. PLoS ONE 2013; 8(6): e66232.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other conside-rations	Oral amoxycillin	Injectable antibiotics	Relative (95% CI)	Absolute		
Failure rate												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	274/1909 (14.4%)	292/1893 (15.4%)	OR 0.91 (0.77 to 1.22)	12 fewer per 1000 (from 31 fewer to 28	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

										more)		
								0%		-		

[1] The studies were not blinded.
[2] The studies were conducted in developing countries.

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-09
Question: Should oral amoxycillin vs oral cotrimoxazole and referral be used in patients <5 yrs of age with severe CAP?
Settings:
Bibliography: Das RR, Singh M. Treatment of severe community-acquired pneumonia with oral amoxicillin in under-five children in developing country: a systematic review. PLoS ONE 2013; 8(6): e66232.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oral amoxycillin	Oral cotrimoxazole and referral	Relative (95% CI)	Absolute		
Failure rate												
2	randomised trials	serious[1]	serious[2]	serious[3]	no serious imprecision	none	352/4198 (8.4%)	514/3423 (15%)	OR 0.51 (0.4 to 0.64)	67 fewer per 1000 (from 49 fewer to 84 fewer)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Bari: enrolment of more cases in the intervention clusters than in the control clusters, probably attributable to knowledge that treatment services for severe pneumonia were available in the community in intervention clusters. Soofi: heterogenity of enrolment of patients
[2] I-squared=62%
[3] developing countries.
Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-09
Question: Should oral amoxycillin vs injectable antibiotics or oral cotrimoxazole/referral be used in patients <5 yrs of age with severe CAP?
Settings:
Bibliography: Das RR, Singh M. Treatment of severe community-acquired pneumonia with oral amoxicillin in under-five children in developing country: a systematic review. PLoS ONE 2013; 8(6): e66232.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oral amoxycillin	Injectable antibiotics or oral cotrimoxazole/referral	Relative (95% CI)	Absolute		
Failure rate												
4	randomised trials	serious[1]	serious[2]	serious[3]	no serious imprecision	none	626/6107 (10.3%)	806/5316 (15.2%)	OR 0.67 (0.47 to 0.95)	45 fewer per 1000 (from 6 fewer to 74 fewer)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Mortality on day 6												
4	randomised trials	serious[1]	serious[4]	serious[3]	no serious imprecision	none	-	-	OR 0.4 (0.12 to 1.31)	-	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		

[1] Two studies were not blinded.
[2] I-squared=89%
[3] Developing countries.
[4] Heterogenity between studies.

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-09
Question: Should oral amoxycillin / co-trimoxazole vs intravenous penicillin/amplicillin / intramuscular penicillin be used in pediatric patients with pneumonia?
Settings:
Bibliography: Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD004874.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oral amoxycillin / co-trimoxazole	Intravenous penicillin/amplicillin / intramuscular penicillin	Relative (95% CI)	Absolute		
Failure rate												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	serious[3]	none	279/1948 (14.3%)	297/1922 (15.5%)	RR 0.84 (0.56 to 1.24)	25 fewer per 1000 (from 68 fewer to 37 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Cure rate												
2	randomised trials	serious[4]	no serious inconsistency[5]	serious[6]	serious[3]	none	-	-	RR 5.05 (1.19 to 21.33)	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Hospitalisation rate												
3	randomised	serious[1]	no serious	serious[7]	serious[3]	none	7/192	7/266	RR 1.13	3 more	⊕OOO	CRITICAL

	trials		inconsistency				(3.6%)	(2.6%)	(0.38 to 3.34)	per 1000 (from 16 fewer to 62 more)	VERY LOW	
								0%		-		
Mortality												
3	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	serious[9]	no serious imprecision	none	1/1970 (0.05%)	11/1972 (0.56%)	RR 0.15 (0.03 to 0.87)	5 fewer per 1000 (from 1 fewer to 5 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] All studies were unblinded. Concealment of allocation was inadequate in one study.
[2] Developing countries.
[3] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.
[4] The two studies were unblinded.
[5] Not reported.
[6] One study was conducted in instanbul, the other in England.
[7] One study was conducted in Istanbul and one study in Gambia.
[8] The studies were not blinded.
[9] Two of the three studies were conducted in developing countries.

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-10
Question: Should short vs long course antibiotic therapy be used in patients aged 2-59 months with non-severe CAP?
Settings:
Bibliography: Haider BA, Lassi ZS, Bhutta ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. Cochrane database of Syst Rev 2011.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other conside-rations**	**Short**	**Long course antibiotic therapy**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Clinical cure rate												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	very se-rious[2]	no serious imprecision	none	2582/2892 (89.3%)	2584/2871 (90%)	RR 0.99 (0.97 to 1.01)	9 fewer per 1000 (from 27 fewer to 9 more)	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		
Treatment failure												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	very se-rious[2]	no serious imprecision	none	310/2892 (10.7%)	287/2871 (10%)	RR 1.07 (0.92 to 1.25)	7 more per 1000 (from 8 fewer to 25 more)	⊕OOO VERY LOW	
								0%		-		

[1] Two studies (Agarwal and MASCOT) were of adequate methodological quality, but Agarwal was not clear about blinding. In the other study (Kartasasmita) there was insufficient information to make any judgement.
[2] All studies were conducted in developing countries. Many of the infants included would be defined as having bronchioltis with wheeze. Some had upper respiratory tract infections. Most of these children may not have needed antibiotics at all in developed countries.

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-10
Question: Should azithromycin and symptom-specific agents vs symptom-specific agents be used in children, aged 1-14 years with ARTI?
Settings:
Bibliography: Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD004875; PMID: 20614439]. Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD004875

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other conside-rations**	**Azithromycin and symptom-specific agents**	**Symptom-specific agents**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Clinical cure at 1 month												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	very se-rious[3]	no serious imprecision	none	76/76 (100%)	88/114 (77.2%)	RR 1.29 (1.17 to 1.43)	224 more per 1000 (from 131 more to 332 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Clinical cure at 6 months												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	very se-rious[3]	no serious imprecision	none	52/71 (73.2%)	61/109 (56%)	RR 1.31 (1.05 to 1.63)	173 more per 1000 (from 28 more to 353 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Funded by Pfizer.
[2] One study only
[3] No distinction was made between upper en lower respiratory tract infections. C. pneumoniae and M. pneumoniae were grouped toghether.

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-12
Question: Should azithromycin vs amoxicillin/clavunalate be used in patients 0.5-16 yrs with CAP?
Settings:
Bibliography: Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD004875; PMID: 20614439]. Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD004875

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other conside-rations	Azithromycin	Amoxicillin/clavunalate	Relative (95% CI)	Absolute		
Clinical cure at 15-19 days												
1	randomised trials	very serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	84/125 (67.2%)	42/63 (66.7%)	RR 1.01 (0.81 to 1.25)	7 more per 1000 (from 127 fewer to 167 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Clinical cure at 4 to 6 weeks												
1	randomised trials	very serious[1]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[5]	none	97/114 (85.1%)	41/48 (85.4%)	RR 1.00 (0.87 to 1.15)	0 fewer per 1000 (from 111 fewer to 128 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Harris (1998) is unclear about concealment of allocation and blinding. The study was funded by Pfizer.
[2] One study only.
[3] Only 30 of the 188 patients <5 yrs of age had M. pneumoniae.
[4] Number of events <<300.
[5] No explanation was provided

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-12
Question: Should azithromycin vs amxoycillin be used in children aged 1 month to 14 yrs with classic CAP?
Settings: ambulatory
Bibliography: Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD004875; PMID: 20614439]. Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD004875

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other conside-rations	Azithromycin	Amxoycillin	Relative (95% CI)	Absolute		
Clinical cure at day 7												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	none	18/23 (78.3%)	14/24 (58.3%)	RR 1.42 (0.96 to 2.08)	245 more per 1000 (from 23 fewer to 630 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Kogan (2003) is unclear about concealment of allocation and blinding.
[2] One study only.
[3] Only 23 of the 59 patients had M. pneumoniae.
[4] Number of evens <<300.

Author(s): Leonie Venmans
Date: 2013-09-12
Question: Should azithromycin vs co-amoxyclavulanic acid be used in children with radiologically confirmed pneumonia?
Settings:
Bibliography: Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD004875; PMID: 20614439]. Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD004875

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other conside-rations	Azithromycin	Co-amoxyclavulanic acid	Relative (95% CI)	Absolute		
Failure rate												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	very se-rious[3]	serious[4]	none	1/39 (2.6%)	2/49 (4.1%)	OR 0.62 (0.05 to 7.08)	15 fewer per 1000 (from 39 fewer to 191 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Wubbel (1999) was unclear about concealment of allocation. The study was not blinded.
[2] One study only.
[3] Only 12 of the 168 children had M. pneumoniae.
[4] Total number of events is less than 300 and 95% CI around the pooled estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm.

Author(s): Mariska Tuut
Date: 2014-01-13
Question: Oseltamivir compared to placebo in kinderen met influenza pneumonie
Settings:
Bibliography (systematic reviews): Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/ 14651858.CD008965.pub4.

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other consi-derations**	**oseltamivir**	**placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Verlichting symptomen (follow up: median 28 days)												
1	randomised trials	very serious [1]	not serious [2]	serious [3]	serious [4]	none	331	338	-	MD **29.4 lower** (47.04 lower to 11.76 lower)	⊕OOO VERY LOW	

MD – mean difference, RR – relative risk
Onduidelijke randomisatie, incomplete outcome assessment, inconsistente rapportage adverse events, selective reporting
Single study
Er is enige indirectheid in populatie; de studie gaat uit van 'verder gezonde kinderen' met koorts en een respiratoir symptoom; in de uitgangsvraag zijn we geïnteresseerd in kinderen met vastgestelde influenza pneumonie
Er is een statistisch significant effect, maar de grenzen van het 95%BI liggen ver uit elkaar. De klinische relevantie staat daarom ter discussie