

Het nut van point-of-care-testen bij het voorschrijven van antibiotica voor acute luchtweginfecties

Referentie

Smedemark SA, Aabenhus R, Llor C, et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in people with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD010130.pub3

Duiding

Ann Van den Bruel, hoogleraar ACHG KU Leuven, Jan Verbakel, hoofddocent ACHG KU Leuven en Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van het gebruik van point-of-care-testen bij patiënten met een acute luchtweginfectie op het voorschrijven en gebruik van antibiotica in de eerstelijnszorg?

Achtergrond

Het meten van de concentratie inflammatoire biomarkers in het bloed kan nuttig zijn bij de beslissing om al dan niet antibiotica voor te schrijven voor een acute luchtweginfectie. Reeds in 2004 bespraken we in *Minerva* een cross-sectionele studie die suggereerde dat het mogelijk is om een pneumonie uit te sluiten bij volwassen patiënten met acute hoest, een laag risico van een (lage) luchtweginfectie en een C-reactief proteïne (CRP) <20 mg/l (1,2). In een recentere (2021) geduide systematische review en meta-analyse van prospectieve cohortstudies van goede tot matige kwaliteit bleek bij patiënten met symptomen van een acute luchtweginfectie en/of vermoeden van pneumonie de diagnostische waarde van een CRP <20 mg/l groter te zijn dan deze van procalcitonine (PCT) of leukocytose om een pneumonie uit te sluiten (3,4). Behalve de diagnostische accuraatheid behandelden we in *Minerva* meermaals de vraag of het gebruik van CRP-point-of-care-testen in de eerstelijnszorg kan leiden tot het vermijden van overbehandeling met antibiotica. Zo toonde een cluster-gerandomiseerde RCT aan dat bij een klinisch vermoeden van een onderste luchtweginfectie zowel het bepalen van CRP als een verbeterde communicatie het aantal antibioticumvoorschriften kan doen dalen zonder de veiligheid van de patiënt in gevaar te brengen (5,6). In een andere methodologisch correct uitgevoerde multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie bij patiënten met een acute COPD-exacerbatie werd aangetoond dat er minder antibiotica voorgeschreven en gebruikt worden wanneer men op basis van het resultaat van een CRP-sneltest beslist om al dan niet antibiotica voor te schrijven (7,8). Een methodologisch correct uitgevoerde pragmatische open-label cluster-gerandomiseerde gecontroleerde studie in Nederlandse woonzorgcentra ten slotte toonde aan dat een CRP-sneltest bij klinisch vermoeden van een acute lage luchtweginfectie bij bewoners het aantal antibioticumvoorschriften sterk kan reduceren in vergelijking met gebruikelijke zorg (9,10). Over het algemene nut van point-of-care-testen bij patiënten met een acute luchtweginfectie werd recent een systematische review van de Cochrane Collaboration uitgevoerd (11).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL, Medline, Embase, CINAHL, Web of Science, LILACS; tot 14 juni 2022
- US National Institutes of Health Ongoing Trials Register, EU Clinical Trials Register, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform; op 10 december 2021

- opvragen van gepubliceerde, niet-gepubliceerde en lopende studies bij experten en bedrijven die point-of-care testen produceren
- referentielijsten van geïncludeerde studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's en cluster-gerandomiseerde RCT's die bij patiënten in de eerstelijnszorg van gelijk welke leeftijd, met symptomen of een diagnose van een acute luchtweginfectie, het effect van een point-of-care-test van inflammatoire biomarkers (CRP, procalcitonine, leukocytose) vergeleken met gebruikelijke zorg, op het voorschrijven van antibiotica en klinische uitkomstmaten
- uiteindelijke inclusie van 13 open-label RCT's; 12 studies (n=10 218) bestudeerden CRP en 1 studie (n=317) bestudeerde procalcitonine; uitgevoerd tussen 1995 en 2021 in Europa, Rusland (N=1) en Azië (N=2); 7 RCT's waren cluster-gerandomiseerd.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten in de eerstelijnszorg van gelijk welke leeftijd met symptomen (hoest, gekleurd/toegenomen sputum, koorts, loopneus, respiratoire distress, malaise, combinaties van focale en algemene symptomen sinds minder dan 4 weken) of een diagnose van een acute luchtweginfectie (zowel bovenste als onderste luchtweginfectie, pneumonie, bronchitis, acute exacerbatie van COPD of astma, faryngitis, tonsillitis, laryngitis, rhinosinusitis, verkoudheid, acute otitis media, influenza) in de eerste lijn
- uiteindelijke inclusie van 10 535 deelnemers, 8 200 volwassenen en 2 335 kinderen, in 75% van de gevallen met een acute lage luchtweginfectie; 4 studies includeerden ook kinderen en 1 studie includeerde alleen kinderen tussen 3 maanden en 12 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - aantal patiënten dat tijdens de consultatie en binnen een follow-up van 28 dagen een antibioticum voorgeschreven kreeg
 - aantal patiënten met belangrijke verbetering (inclusief volledige genezing) binnen een follow-up van 7 dagen
 - globale mortaliteit binnen een follow-up van 28 dagen
- secundaire uitkomstmaten: aantal patiënten waarvoor een nieuwe consultatie nodig was binnen een follow-up van 28 dagen, aantal patiënten waarvoor een hospitalisatie nodig was binnen een follow-up van 28 dagen, duur van de luchtweginfectie, aantal tevreden patiënten, aantal patiënten met belangrijke verbetering (inclusief volledige genezing) binnen een follow-up van 28 dagen
- random-effects-meta-analyse met intention-to-treat-gegevens
- subgroepanalyses met ernstige (zoals pneumonie) versus niet-ernstige infecties (zoals verkoudheid), kinderen versus volwassenen, type point-of-care-test, studies met laag versus hoog risico van bias, cluster-gerandomiseerde RCT's versus individueel gerandomiseerde RCT's.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - zowel met de CRP- als met de procalcitonine-point-of-care test zag men versus gebruikelijke zorg een statistisch significante afname van antibioticumvoorschriften tijdens de consultatie (*zie tabel 1 en 2*)
 - met de CRP- maar niet met de procalcitonine-point-of-care-test kon men versus gebruikelijke zorg een statistisch significante afname van antibioticumvoorschriften binnen een follow-up van 28 dagen aantonen (*zie tabel 1 en 2*)
 - er kon geen statistisch significant verschil in aantal patiënten met belangrijke verbetering (inclusief genezing) binnen een follow-up van 7 dagen en evenmin in

globale mortaliteit binnen een follow-up van 28 dagen aangetoond worden (zie tabel 1 en 2)

Tabel 1. Primaire uitkomstmaten tussen de CRP-point-of-care test en gebruikelijke zorg.

	Illustratief vergelijkend risico		Effect (95% BI)	Aantal deelnemers (aantal studies)	I ²	GRADE
	Verondersteld risico*	Overeenkomstig risico (met 95% BI)**				
Patiënten met een antibioticumvoorschrift tijdens de consultatie	516	397 (356-444)	RR 0,77 (0,69-0,86)	10 218 (12 RCT's)	79%	Matig
Patiënten met een antibioticumvoorschrift binnen 28 dagen	664	538 (505-571)	RR 0,81 (0,76-0,86)	5 091 (7 RCT's)	29%	Hoog
Patiënten met belangrijke verbetering (inclusief genezing) binnen 7 dagen	567	584 (545-636)	RR 1,03 (0,96-1,12)	3 104 (4 RCT's)	0%	Matig
Globale mortaliteit binnen de 28 dagen	1	0 (0-2)	RR 0,53 (0,10-2,92)	7 737 (9 RCT's)	0%	Laag

* mediaan risico met gebruikelijke zorg (per 1 000 patiënten)

** gebaseerd op het verondersteld risico en het relatief risico (per 1 000 patiënten)

Tabel 2. Primaire uitkomstmaten tussen de procalcitonine-point-of-care-test en gebruikelijke zorg.

	Illustratief vergelijkend risico		Effect (95% BI)	Aantal deelnemers (aantal studies)	GRADE
	Verondersteld risico*	Overeenkomstig risico (met 95% BI)**			
Patiënten met een antibioticumvoorschrift tijdens de consultatie	566	181 (130-249)	RR 0,32 (0,23-0,44)	317 (1 RCT)	Heel laag
Patiënten met een antibioticumvoorschrift binnen 28 dagen	70	74 (31-174)	RR 1,05 (0,44-2,48)	277 (1 RCT)	Heel laag
Patiënten met belangrijke verbetering (inclusief genezing) binnen 7 dagen	395	486 (367-639)	RR 1,23 (0,93-1,62)	277 (1 RCT)	Heel laag
Mortaliteit binnen de 28 dagen	-	-	-	277 (1 RCT)	-

* mediaan risico met gebruikelijke zorg (per 1 000 patiënten)

** gebaseerd op het verondersteld risico en het relatief risico (per 1 000 patiënten)

- van de secundaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil versus gebruikelijke zorg in aantal patiënten waarvoor een nieuwe consultatie nodig was binnen een follow-up van 28 dagen zowel met de CRP-point-of-care-test (N=7; n=6 256; GRADE hoog) als met de procalcitonine-point-of-care-test (N=1; n=317; GRADE zeer laag)

- geen statistisch significant verschil versus gebruikelijke zorg in aantal patiënten waarvoor een hospitalisatie nodig was binnen een follow-up van 28 dagen zowel met de CRP-point-of care-test (N=10; n=7 514; GRADE matig) als met de procalcitonine-point-of-care test (N=1; n=277; GRADE zeer laag)
- geen statistisch significant verschil versus gebruikelijke zorg in aantal tevreden patiënten zowel met de CRP-point-of care-test (N=3; n=1 458; GRADE laag) als met de procalcitonine-point-of-care test (N=1; n=308; GRADE zeer laag)
- geen statistisch significant verschil versus gebruikelijke zorg in aantal patiënten met belangrijke verbetering (inclusief volledige genezing) binnen een follow-up van 28 dagen met de CRP-point-of care-test (N=5; n=2 324; GRADE matig).

Besluit van de auteurs

Het gebruik van CRP-point-of-care-testen bovenop de standaardzorg vermindert waarschijnlijk het aantal patiënten dat met symptomen van een acute luchtweginfectie in de eerste lijn antibiotica voorgeschreven krijgt. Het gebruik van CRP-point-of-care-testen heeft waarschijnlijk geen effect op de genezing. Gezien het aantal patiënten aan wie een antibioticum wordt voorgeschreven daalt, is het onwaarschijnlijk dat toekomstige studies deze conclusie nog zullen wijzigen, alhoewel de grootte van het geschatte effect nog kan veranderen.

Het gebruik van CRP-point-of-care-testen heeft mogelijk geen effect op de mortaliteit binnen een follow-up van 28 dagen, maar dit is wel gebaseerd op een klein aantal gebeurtenissen. Studies die mortaliteit en ziekenhuisopnames evalueerden zijn uitgevoerd bij kinderen in lage en midden inkomenslanden en bij ouderen met comorbiditeiten. Toekomstige studies zouden zich dus moeten richten op kinderen, immuungecompromitteerde patiënten en personen ouder dan 80 jaar met comorbiditeiten. Er is in de eerste lijn nood aan meer studies met procalcitonine en potentieel nieuwe biomarkers als point-of-care-test bij de beslissing om al dan niet antibiotica voor te schrijven. Daarnaast zijn er ook studies nodig die CRP-gebaseerde algoritmes valideren, met specifieke aandacht voor leeftijdsverschillen.

Financiering van de studie

Geen studiefinanciering vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten vermeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration werd uitgevoerd volgens de regels van de kunst. Meerdere databanken werden doorzocht, waaronder de belangrijkste voor gerandomiseerde gecontroleerde studies, zijnde CENTRAL, Medline en Embase. Men zocht ook naar niet-gepubliceerde en lopende studies. Voorts werden referentielijsten uitgeplozen en auteurs persoonlijk gecontacteerd. Men gebruikte heel wat zoektermen die relevant zijn voor het onderwerp. Studies werden geselecteerd volgens vooraf vastgelegde inclusiecriteria door 2 onafhankelijke reviewers. Ook de data-extractie werd door 2 onafhankelijke reviewers uitgevoerd gebruikmakend van een gestandaardiseerd formulier. Men beoordeelde het risico van bias voor alle geselecteerde studies met behulp van de Cochrane-risk-of-bias-tool. Globaal vertoonden de studies een onduidelijk of laag risico van selectiebias. De randomisatie werd meestal correct beschreven maar de informatie over concealment of allocation was onvolledig in bijna driekwart van de gevallen. Aangezien point-of-care-testen worden uitgevoerd in het kader van diagnostiek en besliskunde was het niet mogelijk om zorgverleners en patiënten te blinderen. Omdat men zich voor de evaluatie van het aantal antibioticumvoorschriften baseerde op elektronische of papieren dossiers is het risico van detectiebias voor deze uitkomstmaat uiteindelijk laag. Anders is het voor de patiëntgebonden uitkomstmaten waardoor het risico van performance- en detectiebias door afwezigheid van

blinding eerder hoog is. Auteurs werden gecontacteerd wanneer er gegevens ontbraken en men maakte gebruik van de intention-to-treat gegevens van de geïncludeerde studies. De statistische heterogeniteit werd beoordeeld met behulp van de I^2 -test. Alleen voor de CRP-point-of-care-test was het mogelijk om een funnel plot te construeren. De geringe asymmetrie wijst op de mogelijkheid van publicatiebias. Van de geplande subgroepanalyses kon men deze van ‘ernstige versus niet-ernstige infecties’ niet uitvoeren omdat geen enkele studie deze eigenschap rapporteerde. Als alternatief voerde men een subgroepanalyse met ‘bovenste versus onderste luchtweginfecties’ uit. Het was zinloos om een subgroepanalyse naargelang type point-of-care-test uit te voeren omdat bijna alle studies de CRP point-of-care test onderzochten. Een subgroepanalyse die rekening houdt met het risico van bias was evenmin nuttig omdat alle studies open-label waren en dus een hoog risico van bias hadden.

Beoordeling van de resultaten

Zowel met de CRP- als met de procalcitonine-point-of-care-test zag men versus gebruikelijke zorg een statistisch significante afname van antibioticumvoorschriften tijdens de consultatie. De belangrijke statistische heterogeniteit van deze uitkomstmaat voor CRP-point-of-care-testen (79%) kan niet verklaard worden door het gebruikte studiedesign (cluster-gerandomiseerde RCT's versus individueel gerandomiseerde RCT's). In een andere geplande subgroepanalyse zag men evenmin een verschil in effect tussen kinderen en volwassenen. Het resultaat was bovendien niet verschillend voor onderste en bovenste luchtweginfecties. Mogelijk ligt een verschillend gebruik van de CRP-test aan de basis van de statistische heterogeniteit. In sommige studies mochten artsen bijvoorbeeld een CRP <20 mg overrulen en toch antibiotica voorschrijven. Ook blijkt dat het CRP-algoritme in 28,6% (range van 20% tot 35%) van de studies niet gevolgd werd. Dat sluit enerzijds aan bij de praktijk waarbij de arts een CRP-waarde vaak interpreteert rekening houdend met anamnese en klinisch onderzoek. Anderzijds kan dit er ook op wijzen dat training en opvolging in het gebruik van CRP-point-of-care-testen nodig is om (op lange termijn) resultaat te boeken. De number needed to test (NNT) om te vermijden dat 1 patiënt een antibioticumvoorschrift krijgt bij de eerste raadpleging blijkt voor CRP-point-of-care-testen 9 (95% BI van 7 tot 13) te zijn. Dat mogen we als een zeer goed resultaat beschouwen. We mogen dit resultaat echter niet extrapoleren naar patiënten ouder dan 80 jaar met ernstige comorbiditeit en/of naar immuungecompromitteerde patiënten, want deze patiëntgroepen waren uitgesloten of ondervertegenwoordigd in de geïncludeerde studies. Het nut van procalcitonine om het aantal antibioticumvoorschriften te verlagen is minder zeker, omdat dit gebaseerd is op slechts één kleine cluster-gerandomiseerde studie bij volwassenen. Deze vaststelling ligt in lijn met een eerdere systematische review en meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens die weinig overtuigend aantoonde dat een procalcitonine-gestuurd antibioticumbeleid leidt tot een afname van de blootstelling aan antibiotica in verschillende settings en voor verschillende types van infectie (12,13).

Het gebruik van CRP-point-of-care-testen had geen invloed op de klinische verbetering van luchtweginfecties binnen de 7 dagen, noch binnen een periode van 28 dagen. Omdat het hier gaat om patiëntgebonden uitkomsten en blinding voor de interventie niet mogelijk was (*zie hoger*), wordt de sterkte van het bewijs van deze uitkomst als matig beschouwd. Door het kleine aantal hospitalisaties en sterfgevallen is de sterkte van het bewijs voor wat betreft ‘geen verschil in hospitalisatie en mortaliteit tussen CRP-point-of-care-test en gebruikelijke zorg’ respectievelijk matig en laag. Hoe dan ook is het weinig waarschijnlijk dat de resultaten met CRP-point-of-care-testen in toekomstig onderzoek tegengesproken zullen worden.

Wanneer men de resultaten vergelijkt met voorgaande systematische literatuurstudies (14-16) treft men zeer gelijkaardige resultaten aan. Verschillen in puntschatting zijn vaak het gevolg van een verschil in selectie van studies, zoals het al dan niet includeren van observationele studies (naast RCT's) of de setting (spoedgevallendienst versus huisartsenpraktijk of hoge versus lage-inkomenslanden). Als aanvullende resultaten vond men dat bijkomende begeleiding in het voorschrijven van antibiotica naast het uitvoeren van de CRP-test tot een verdere daling van het aantal antibioticumvoorschriften leidde (15), alsook dat het aantal antibioticumvoorschriften met een derde daalde bij kinderen in lage- en middeninkomenslanden wanneer men een diagnostisch algoritme gebruikte met specifieke training in de interpretatie van CRP-testen (16).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het Nederlands Huisartsen Genootschap raadt aan om een point-of-care-CRP-test te gebruiken bij patiënten met acute hoest om zo bij matig zieke patiënten de beslissing om al dan niet antibiotica voor te schrijven te ondersteunen aan de hand van de afkapwaarden <20 mg/l (geen pneumonie) en >100 mg/l (pneumonie waarschijnlijk) (17). Dezelfde aanbeveling is terug te vinden in de Britse NICE-richtlijn ‘Pneumonia in adults: diagnosis and management’ (18). Beide richtlijnen benadrukken het belang van een grondige anamnese en klinisch onderzoek voorafgaand aan de point-of-care-CRP-test, evenals het belang van communicatievaardigheden als ondersteuning.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat het gebruik van een CRP-point-of-care-test in de eerstelijnszorg het aantal antibioticumvoorschriften doet dalen zonder de klinische evolutie van lage luchtweginfecties te beïnvloeden, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Het is onwaarschijnlijk dat toekomstige studies dit resultaat nog zullen weerleggen. Extrapolatie naar ouderen met comorbiditeit en immuungecompromitteerde patiënten is niet mogelijk en vraagt om verder onderzoek. Ook met procalcitonine-point-of-care-testen zag men een daling in het aantal antibioticumvoorschriften zonder impact op de klinische verbetering bij volwassenen met een acute luchtweginfectie maar de sterkte van het bewijs was zeer laag.

Referenties zie website