

Een klinisch beslissingsinstrument om het antibioticagebruik bij acuut zieke kinderen te sturen?

Referentie

Verbakel JY, Burvenich R, D'hulster E, et al. A clinical decision tool including a decision tree, point-of-care testing of CRP, and safety-netting advice to guide antibiotic prescribing in acutely ill children in primary care in Belgium (ARON): a pragmatic, cluster-randomised, controlled trial. *Lancet* 2025;406:1599-610. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01239-5

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen. Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van een beslissingsinstrument met een gevalideerde beslisboom, een CRP-Point of Care Test (POCT) en vangnetadvies (*safety netting*) op het antibioticagebruik bij acuut zieke kinderen in de ambulante zorg, en wat zijn de effecten op hersteltijd, bijkomende testen, vervolgbezoeken en het antibioticagebruik na de eerste consultatie, in vergelijking met gebruikelijke zorg?

Achtergrond

Antimicrobiële resistentie vormt een belangrijk probleem wereldwijd en (oneigenlijk) antibioticagebruik is medeverantwoordelijk voor deze resistentie. Vooral kinderen krijgen vaak onnodig antibiotica voorgeschreven (1). Zo worden in hoge-inkomenslanden voor de behandeling van een acute middenoorontsteking in 86% van de gevallen antibiotica voorgeschreven niettegenstaande een beperkt voordeel is aangetoond (2,3). Bij kinderen tussen 0 en 12 jaar komen ernstige infecties (vooral pneumonie) in ongeveer 5% van de gevallen voor (4). De diagnostische onzekerheid draagt bij aan het overmatig voorschrijven van antibiotica (5). Terwijl geen enkel klinisch kenmerk op zichzelf ernstige infecties uitsluit, kunnen combinaties dit echter wel (6-8). Zo heeft een gevalideerde beslisboom op basis van het niet-pluisgevoel van de arts, kortademigheid en koorts $>40^{\circ}\text{C}$ een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 84% in de eerste lijn (9). Een Cochrane systematische review toonde aan dat een CRP-Point Of Care Test (CRP-POCT) het aantal antibioticumvoorschriften doet dalen bij volwassenen en kinderen zonder de klinische evolutie van lage luchtweginfecties te beïnvloeden (10,11). Ook een vangnetadvies dat ouders begeleidt in het opvolgen van hun ziek kind met bijzondere aandacht voor het herkennen van alarmsignalen, vermindert op een veilige manier het antibioticagebruik en herconsultatie (12). Een recente studie onderzocht het nut van een geïntegreerd instrument van bestaande hulpmiddelen om het overmatig gebruik van antibiotica bij zieke kinderen op een veilige manier te reduceren (13).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: kinderen van 6 maanden tot 12 jaar acuut ziek sinds <10 dagen, met een ouder of voogd die een geïnformeerde toestemming kan verlenen
- exclusiecriteria: deelname aan eerdere klinische studies, chronische aandoeningen (zoals astma, immuundeficiëntie), klinische instabiliteit (waarvoor een snelle interventie vereist is), gebruik van immunosuppressiva in de voorbije 30 dagen, trauma als voornaamste reden van consult, antibioticagebruik in de laatste 7 dagen
- uiteindelijke inclusie van 6 750 kinderen met een mediane leeftijd van 3,8 jaar (IQR 1,8-7,0) en 45% in de leeftijdsgroep 2-6 jaar; 51% jongens; meestal met een diagnose van een acute bovenste luchtweginfectie (36%); consecutief gerekruteerd in 171 Belgische huisarts- en pediatriepraktijken (in 92% van de gevallen door huisarts).

Onderzoeksoopzet

Multicenter pragmatische cluster-RCT met blokrandomisatie (1:1) en stratificatie per onderzoekscentrum

- interventie (2 988 kinderen in 82 praktijken): gebruik van beslissingsinstrument op basis van:
 - a) klinische beslisboom: positief wanneer niet-pluisgevoel (arts) en/of dyspnoe en/of temperatuur $\geq 40^{\circ}\text{C}$
 - b) CRP-POCT op bloed bekomen via vingerprik bij positieve beslisboom of wanneer men toch antibiotica overweegt ondanks negatieve beslisboom
 - indien CRP < 5 mg/l bij positieve beslisboom: vangnetadvies + enkel antibiotica indien aanbevolen door richtlijnen
 - indien CRP < 5 mg/l bij negatieve beslisboom: vangnetadvies + geen antibiotica
 - indien CRP ≥ 5 mg/l bij positieve beslisboom: bijkomende testen of doorverwijzing
 - indien CRP ≥ 5 mg/l bij negatieve beslisboom: vangnetadvies + enkel antibioticum indien aanbevolen door richtlijnen
 - c) vangnetadvies met boekje voor ouders over natuurlijke evolutie en alarmsymptomen
- comparator (3 762 kinderen in 89 praktijken): gebruikelijke zorg na algemene vorming over rationeel voorschrijven van antibiotica (volgens BAPCOC-richtlijnen (14))
- de artsen in beide groepen registreerden de klinische gegevens, de gestelde diagnoses (volgens ICPC-2), het type en de posologie van de voorgeschreven antibiotica, bijkomende testen en verwijzingen in een elektronisch case report form (eCRF) en in het elektronisch medisch dossier (EMD); de artsen in de interventiegroep registreerden in het eCRF de verschillende stappen van het beslissingsinstrument, alsook de redenen waarom ze afweken van de aanbevelingen
- follow-up gebeurde tot 30 dagen na de initiële consultatie via het eCRF door de artsen en optioneel via elektronische dagboeken door de ouders.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - aantal antibioticavoorschriften (onmiddellijk of uitgesteld) tijdens de initiële consultatie (aantonen superioriteit)
 - tijd nodig tot volledig klinisch herstel (aantonen non-inferioriteit met marge 1 dag)
 - aantal aanvragen van bijkomende onderzoeken (zoals RX, bloed, urine) vanaf de initiële consultatie tot 30 dagen erna (aantonen non-inferioriteit met marge 3%)
 - aantal bezoeken tijdens follow-up (aantonen non-inferioriteit met marge 4%)
 - aantal antibioticavoorschriften na de initiële consultatie (aantonen non-inferioriteit met marge 2%)
- secundaire (exploratieve) uitkomstmaten:
 - aantal kinderen dat bijkomende onderzoeken kreeg, verwezen werd naar of opgenomen werd in het ziekenhuis
 - aantal kinderen volledig hersteld op dag 7 en 30
 - consequent gebruik van het beslissingsinstrument
 - tevredenheid van arts en patiënt
 - ongewenste effecten
 - mortaliteit tot dag 30
- intention-to-treatanalyse met per-protocolsensitiviteitsanalyses.

Resultaten:

- primaire uitkomstmaten:
 - statistisch significante daling van het aantal kinderen dat tijdens de initiële consultatie een antibioticum voorgeschreven kreeg in de interventiegroep ($n=466$ of 16%) versus de controlegroep ($n=817$ of 22%): aOR 0,72 (95% BI van 0,55 tot 0,94); aARR 5,1% (95% BI van 1,0 tot 8,5); $p=0,017$

- statistisch significante daling van het aantal kinderen dat na de initiële consultatie een antibioticum voorgeschreven kreeg in de interventiegroep (n=291 of 10%) versus de controlegroep (429 of 11%): aOR 0,77 (95% BI van 0,61 tot 0,98); aARR 2,4% (95% BI van 0,2 tot 4,2)
- geen statistisch significant verschil in tijd nodig tot herstel (4,6 (SD 3,5) versus 4,7 (SD 3,6) dagen), aantal aanvragen van bijkomende onderzoeken (n=335 (11%) versus n=517 (14%)) en aantal bezoeken tijdens follow-up (n=770 (26%) versus 968 (26%))
- secundaire uitkomstmaten:
 - minder hospitalisaties als ernstig ongewenst effect in de interventie- versus de controlegroep (1 versus 2%): aOR 0,63 (95% BI van 0,40 tot 0,97); volgens de artsen waren deze niet studie-gerelateerd
 - geen sterfgevallen in beide studiearmen
 - 95% (zelfgerapporteerd) consequent gebruik van het beslissingsinstrument; CRP-POCT uitgevoerd bij 733 deelnemers (25%); CRP was mediaan 23 mg/l (range 5-181)
 - 85% herstel in beide groepen op dag 7 en ≥99% op dag 30.

Besluit van de auteurs

Het beslissingsinstrument verminderde het aantal voorschriften van antibiotica bij kinderen zonder schade te veroorzaken. De resultaten ondersteunen een bredere disseminatie en implementatie om de zorg voor acuut zieke kinderen in de ambulante zorg te verbeteren.

Financiering van de studie

Kenniscentrum (KCE Trials programma).

Belangenconflicten van de auteurs

Geen gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze multicenter pragmatische cluster-RCT werd goed opgezet en is van hoge kwaliteit. Het protocol werd vooraf gepubliceerd (15). Er gebeurde een blokrandomisatie op clusterniveau (verschillende praktijken). Om eventuele regionale verschillen in praktijkvoering op te vangen stratificeerden de onderzoekers per rekruterend universitair centrum. De primaire uitkomstmaten werden geanalyseerd volgens intention-to-treat met een logistische regressieanalyse (of een Cox regressieanalyse voor tijd tot herstel) die corrigeerde voor clustering en leeftijd. Op voorhand werden non-inferioriteitsmarges bepaald op basis van expertconsensus met **Bonferroni-Holm-correctie** voor de p-waarden. Gezien de aard van de interventie was blinding van patiënten, artsen, uitkomstbeoordelaars, en data-analisten niet mogelijk, maar door het gebruik van objectieve uitkomsten was er een laag risico van bias. De follow-up van 30 dagen gebeurde via het elektronisch casus rapport (eCRF) van de artsen en de dagboeken van de deelnemers. De data werden opgevolgd door een datamonitoringteam bestaande uit leden van de KUL, KCE, patiënten en publieke vertegenwoordigers, samen met medische en academische experts. Het invullen van de dagboeken was niet verplicht voor de deelnemende ouders en 59% van de dagboeken van de deelnemers (44% in de interventie en 38% in de controlegroep) waren niet volledig. Hiervoor werd gecorrigeerd via multiële imputatie. Omdat vanaf 50% (en zeker vanaf 70%) ontbrekende gegevens multiële imputatie niet altijd betrouwbaar is, vergeleek men verschillende aannames en methoden van imputatie. De puntschatting van het aantal dagen tot volledig herstel verschilde echter niet. De steekproefgroottebepaling had tot doel zowel de superioriteit als de afwezigheid van inferioriteit voor alle primaire uitkomstmaten statistisch significant aan te tonen. Dat versterkt vooral de conclusies over de veiligheid van de procedure. Halverwege de studieduur bleek echter dat de vooropgestelde steekproefgroottebepaling niet klopte met de realiteit. Er werden minder antibiotica voorgeschreven in de controlegroep dan verwacht (omdat nieuwe aanbevelingen effectief bleken te zijn en ook als gevolg van de covid-19-pandemie).

Het aanvankelijk verwachte percentage voorschriften van antibiotica werd bijgesteld van 30% naar 21% in de controlegroep en van 23% naar 14% in de interventiegroep. Dat betekent dat men in plaats van 6 111 zieke kinderen er 7 000 moest includeren (rekening houdend met 10% uitval). De inclusie van deelnemers werd pas gestopt op het moment dat het vooropgestelde aantal bereikt werd. Slechts 5 deelnemers in elke groep werden uitgesloten na randomisatie vooral wegens problemen met de toestemming en het niet volgen van het protocol. Sensitiviteitsanalyses met uitsluiting van praktijken waar de regel van opeenvolgende inclusie van deelnemers onvoldoende gevolgd werd en van deelnemers met onvolledige data (per-protocolanalyse) toonden geen verschillen en bevestigden dus de robuustheid van de resultaten.

Beoordeling van de resultaten

Ondanks het feit dat het gebruik van antibiotica bij zieke kinderen reeds gedaald is, kan deze studie toch nog een statistisch significante winst aantonen in het minder voorschrijven van antibiotica bij zieke kinderen (4). Op basis van de absolute risicoreductie (ARR) van 5,1% in het aantal antibioticavoorschriften tijdens de initiële consultatie kan een number needed to treat (NNT) van 20 berekend worden. Deze winst kunnen we als klinisch relevant beschouwen. Ogenschoonlijk zijn er in de interventiegroep ook minder antibiotica voorgeschreven na de initiële consultatie (10% versus 11%) maar door de non-inferioriteit werd er niet tweezijdig getest en kan men op basis hiervan geen superioriteit aantonen. Een belangrijke meerwaarde van het gebruikte beslissingsinstrument is dat de focus niet ligt op het onderscheid tussen bacteriële en virale infecties, maar op het te voeren beleid bij ernstige versus niet ernstige ziekte. Het beslissingsinstrument, inclusief het vangnetadvies, geeft dus voldoende zekerheid aan artsen en ouders om in de meeste gevallen geen antibioticum te gebruiken. Opvallend is dat 9% van de artsen in de interventiegroep en 8% van de artsen in de controlegroep een niet-pluisgevoel aangaven. Het type voorgeschreven antibioticum was in beide groepen ongeveer gelijk, namelijk amoxicilline in 75% van de gevallen. Belangrijk is ook dat er geen veiligheidsrisico's vastgesteld zijn. Het aantal verwijzingen naar het ziekenhuis tijdens de initiële consultatie was wel statistisch significant hoger in de interventiegroep ($n=24$ of 1%) versus de controlegroep ($n=13$ of <1%) (aOR 2,52 (95% BI 1,03-6,19)), maar er was geen verschil in het aantal opnames. Het aantal hospitalisaties dat als ernstig ongewenst effect werd opgegeven, was ook minder in de interventiegroep, maar deze werden allemaal als niet-studiegerelateerd beschouwd. Dat verschil kunnen we dus als puur toeval beschouwen en is niet gerelateerd aan de interventie.

Deze studie uitgevoerd in de eerste lijn in België is ideaal om te worden vertaald naar de Belgische zorgcontext. De interventie blijkt haalbaar te zijn gezien de hoge graad van adherentie (95%). Deze hoge adherentie kan misschien deels te maken hebben met de CRP-afkapwaarde van 5 mg/l, dat een veiliger gevoel geeft dan een afkapwaarde van 20 mg/l, die men in veel andere studies hanteerde (10,11,15). In slechts 5% van de gevallen werd er van de bekomen uitkomst afgeweken. De voornaamste reden hiervoor was bilaterale otitis. Andere mogelijke verklaringen zijn de goede ondersteuning en opleiding en de mogelijk hogere motivatie bij deelnemende artsen en ouders. Het zorgvuldig gebruik van het beslissingsinstrument zou in de reële praktijkvoering daarom wel eens lager kunnen uitvallen. Een voorwaarde voor de implementatie van dit beslissingsinstrument is dat het wordt geïntegreerd in het elektronisch medisch dossier. CRP-POCT, inclusief continue opleiding en onderhoud, zal op eenvoudige en betaalbare wijze ter beschikking moeten worden gesteld van de huisarts en pediatrie ambulante praktijken. De auteurs geven aan dat een kosten-batenanalyse volgt, wat essentieel zal zijn om de implementatie te ondersteunen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

BAPCOC schrijft dat antibiotica enkel noodzakelijk zijn voor de behandeling van infecties veroorzaakt door virulente bacteriën, wanneer het immuunsysteem van de patiënt sterk aangetast is (immunosuppressie) of wanneer een infectie zeer ernstig verloopt (bijvoorbeeld sepsis). De verhouding tussen het mogelijke nut van antibiotica en het risico van ongewenste effecten (met inbegrip van de ontwikkeling van resistentie) moet voor elke individuele patiënt worden bekeken. Een antibioticum kan ook overwogen worden in geval van comorbiditeit of bij kwetsbare leeftijdsgroepen (zeer jonge kinderen of hoogbejaarde mensen). Vaak beschikken we niet over wetenschappelijke gegevens om het beleid bij deze specifieke patiëntengroepen te onderbouwen. Het

is dan aan de arts om te oordelen op basis van risicofactoren, voorgeschiedenis en kliniek wie risicopatiënten zijn en wanneer een antibioticum verantwoord is. Meer specifiek wordt het gebruik van antibiotica afgeraden voor de behandeling van ongecompliceerde otitis media en sinusitis bij kinderen (14). Een KCE-rapport van 2019 geeft tal van adviezen om het antibioticagebruik te verbeteren. Vooral hulpmiddelen die de onzekerheid bij artsen en patiënten kunnen opvangen, moeten verder onderzocht worden (16). Deze studie past in dit advies. De ARON-studie werd ook reeds kort besproken door BCFI, die het beslissingsinstrument met een gericht gebruik van CRP-testen als een belangrijk nieuw hulpmiddel beschouwt om het aantal antibioticavoorschriften te doen dalen (17).

Besluit van Minerva

Deze pragmatische cluster gerandomiseerde RCT toont aan dat een beslissingsinstrument met integratie van een klinische beslisboom, een CRP-point of care test (POCT) en vangnetadvies het aantal antibioticavoorschriften reduceert bij acuut zieke kinderen in de eerstelijnszorg, zonder nadelige effecten op herstel of zorggebruik. Deze studie is van goede methodologische kwaliteit en ondersteunt de implementatie van dit instrument in de praktijk. Een geplande kosten-batenanalyse moet nog wel de haalbaarheid aantonen.

Referenties

1. Burvenich R, Dillen H, Trinh NT, et al. Antibiotic use in ambulatory care for acutely ill children in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2022;107:1088-94. DOI: 10.1136/archdischild-2022-324227
2. Saubry ML. Acute middenoorontsteking bij kinderen: wel of geen antibiotica? *Minerva Duiding* 27/06/2024.
3. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD000219.pub5
4. Burvenich R, De Boodt S, Lowie L, et al. Temporal trends in antibiotic prescribing and serious and nonserious infections in children presenting to general practice: a registry-based longitudinal cohort study of 162 507 individuals. *J Antimicrob Chemother* 2024;79:1397-406. DOI: 10.1093/jac/dkaf117
5. Wang D, Liu C, Zhang X, Liu C. Does diagnostic uncertainty increase antibiotic prescribing in primary care? *NPJ Prim Care Respir Med* 2021;31:17. DOI: 10.1038/s41533-021-00229-9
6. Rambaud-Althaus C, Althaus F, Genton B, D'Acremont V. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15:439-50. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)70017-4
7. Michiels B. Waarde van symptomen en klinische tekens voor de diagnose van pneumonie bij kinderen. *Minerva* 2015;14(6):66-7.
8. Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D; European Research Network on Recognising Serious Infection investigators. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet* 2010;375:834-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62000-6
9. Verbakel JY, Lemiengre MB, De Burghgraeve T, et al. Validating a decision tree for serious infection: diagnostic accuracy in acutely ill children in ambulatory care. *BMJ Open* 2015;5:e008657. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008657
10. Van den Bruel A, Verbakel JY, Poelman T. Het nut van point-of-care-testen bij het voorschrijven van antibiotica voor acute luchtweginfecties. *Minerva* 2023;22(10):229-34.
11. 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
12. Burvenich R, Bos DAG, Lowie L, et al. Effectiveness of safety netting approaches for acutely ill children: a network meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2025;75:e90-97. DOI: 10.3399/BJGP.2024.0141
13. Verbakel JY, De Burghgraeve T, Van den Bruel A, et al. Antibiotic prescribing rate after optimal near-patient C-reactive protein testing in acutely ill children presenting to ambulatory care (ARON project):

- protocol for a cluster-randomized pragmatic trial. *BMJ Open* 2022;12: e058912.
DOI: 10.1136/bmjopen-2021-058912
14. BAPCOC. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk: Update 2024. (FOD Volksgezondheid.)
 15. Verbakel JY, Lemiengre MB, De Burghgraeve T, et al. Should all acutely ill children in primary care be tested with point-of-care CRP: a cluster randomised trial. *BMC Med* 2016; 14:131.
DOI: 10.1186/s12916-016-0679-2
 16. Leroy R, Christiaens W, Maertens de Noordhout C, Hanquet G. Voorstellen voor een effectiever antibioticabeleid in België - Synthese. Health Services Research. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. 2019. KCE Reports 311As. DOI: 10.57598/R311AS
 17. BCFI. Nieuw hulpmiddel voor een rationeler gebruik van antibiotica bij kinderen. De Belgische ARON-studie. Nieuws, 6 november 2025.