



Kan een CRP-sneltest in woonzorgcentra het voorschrijven van antibiotica bij lage luchtweginfecties gunstig beïnvloeden?

Referentie

Boere TM, van Buul LW, Hopstaken RM, et al. Effect of C reactive protein point-of-care testing on antibiotic prescribing for lower respiratory tract infections in nursing home residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2021;374:2198. DOI: 10.1136/bmj.n2198

Duiding

Barbara Claus, Vakgroep Farmaceutische Analyse, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, UGent; Apotheek, UZ Gent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Kan bij bewoners in woonzorgcentra met klinisch vermoeden van een lage luchtweginfectie een CRP-sneltest tijdens het eerste contact met de arts het aantal antibioticumvoorschriften op een veilige manier verminderen in vergelijking met de standaardzorg?

Achtergrond

Niet alle patiënten die zich presenteren met een acute lage luchtweginfectie (LWI) in de eerste lijn zijn gebaat met een antibioticumvoorschrift. Antibiotica zijn volgens BAPCOC geïndiceerd bij vermoeden van bacteriële pneumonie op basis van klinische symptomen, laboratoriumonderzoek (CRP >20) of radiologische tekenen (aanbeveling GRADE 1C) (1). Het niet of uitgesteld voorschrijven van antibiotica bij acute luchtweginfecties kwam al meermaals aan bod in Minerva (2-7). Naast een verminderd antibioticumgebruik bleek een conservatieve houding ten aanzien van het voorschrijven van antibiotica bij een acute lage luchtweginfectie (zonder vermoeden van complicaties of alarmsymptomen) geen invloed te hebben op de duur en de ernst van de symptomen. Bij de beslissing om al dan niet antibiotica voor te schrijven kan men onder meer gebruik maken van een C-Reactive Protein (CRP)-sneltest of Point-of-Care Test (POCT) (8,9). Van CRP - een aspecifiek acute fase proteïne - is geweten dat het als biomarker een additionele betekenis kan hebben om pneumonie uit te sluiten (8,9) en het aantal antibioticumvoorschriften kan beperken (10,11). Een bijzondere populatie vormen de inwoners van woonzorgcentra (wzc) bij wie de drempel om een antibioticum voor te schrijven lager ligt wegens hun kwetsbaarheid (*frailty*), hun specifieke samenlevingsvorm en de slechtere prognose bij infecties (12).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van 11 woonzorgcentra (wzc) in Nederland, elk met een bezetting van ongeveer 400 bewoners (13)
- inclusiecriteria: vermoeden van lage luchtweginfectie volgens de arts
- exclusiecriteria: huidige of recente (in de voorbije week) infectie of gebruik van antibiotica, wilsverklaring in het dossier om geen antibioticum meer te gebruiken
- uiteindelijke inclusie van 241 bewoners met een gemiddelde leeftijd van 84,4 (SD 8,2) jaar, 64% vrouwen, met als meest voorkomende comorbiditeit dementie, hartfalen en COPD; 77%

was matig ziek, 73% moest hoesten, 60% vertoonde dyspnoe en 63% had een afwijkende longauscultatie tijdens het eerste contact met de arts.

Onderzoeksopzet

Pragmatische open-label **cluster-gerandomiseerde** gecontroleerde studie met twee groepen:

- interventiegroep (n=6 wzc; 162 bewoners): artsen krijgen een CRP-sneltest ter beschikking en worden vooraf getraind om deze correct te gebruiken en te interpreteren volgens de Nederlandse richtlijnen
- controlegroep (n=5 wzc; 79 bewoners): gebruikelijke zorg.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: wel of geen voorschrift voor antibiotica tijdens het eerste contact met de arts
- secundaire uitkomstmaten: wel of geen gebruik van bijkomende testen (waaronder CRP-testen) en wel of geen verandering in antibioticabeleid op week 1 en 3; complicaties; veiligheidsindicatoren: volledig herstel versus geen of onvolledig herstel of overlijden na drie weken, ziekenhuisopname en overlijden na randomisatie, na 1 week en na 3 weken
- trend analyse van het gemiddelde maandelijkse aantal afgeleverde apotheekvoorschriften voor antibiotica per 1000 bewonersdagen zonder onderscheid te maken voor het type infectie, gehaald uit de databank van de apotheken die de betrokken wzc beleveren (voor de periode van 7 maanden voor tot 1 jaar na de studie)
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- een CRP-sneltest werd gebruikt bij 87,4% van de bewoners in de interventiegroep en de mediane CRP-waarde bedroeg 32,5 mg/l
- antibiotica werden tijdens het eerste contact voorgeschreven voor 84 (53,5%) patiënten in de interventiegroep ten opzichte van 65 (82,3%) patiënten in de controlegroep (odds ratio 4,93 met 95% BI van 1,91 tot 12,73 om geen antibioticum voorgeschreven te krijgen in de interventie-versus de controlegroep)
- verandering in antibioticabeleid tijdens follow-up kwam minder vaak voor in de interventie-versus de controlegroep (odds ratio 0,53 met 95% BI van 0,26 tot 1,08); in de interventie-versus de controlegroep werden meer antibiotica opgestart op week 1 (6,7% versus 2,6%) en werd het antibioticabeleid minder veranderd op week 1 (4,6% versus 10,3%) en week 3 (1,4% versus 7,8%); in beide groepen werden antibiotica zelden gestopt of verlengd; in de interventiegroep liep bij een CRP ≥ 40 mg/l het aantal voorschriften bij initieel contact sterk op (>65% t.o.v. $\leq 35%$ bij CRP <40 mg/l)
- er was geen statistisch significant verschil in volledig herstel, ziekenhuisopname en overlijden tussen beide groepen
- tijdens het verloop van de studie nam het antibioticagebruik lichtjes af in de interventiegroep en nam het lichtjes toe in de controlegroep.

Besluit van de auteurs

Een CRP-sneltest bij bewoners van woonzorgcentra met vermoeden van een lage luchtweginfectie doet op een veilige manier het aantal antibioticumvoorschriften dalen ten opzichte van de standaardzorg. De resultaten suggereren dat het implementeren van de CRP-sneltest in woonzorgcentra kan helpen om het antibioticagebruik te verlagen en de antibioticaresistentie te bestrijden.

Financiering van de studie

Geen externe financiering, wel gratis CRP-sneltesten.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat hier om een correct uitgevoerde pragmatische open-label cluster-gerandomiseerde gecontroleerde studie. Het inclusiecriteria was zeer breed en liet toe dat artsen op basis van de eigen klinische ervaring patiënten konden includeren (14). Selectiebias na de clusterrandomisatie op WZC-niveau kan echter niet uitgesloten worden (15). In de controlegroep includeerde men proportioneel meer patiënten die zeer ernstig ziek waren en koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) hadden bij het eerste medische contact. Mogelijks waren de artsen in de controlegroep op basis van hun eigen klinische interpretatie minder geneigd om bewoners met milde infecties (zonder nood aan antibiotica) te includeren. Tijdens de analyse van de resultaten werd voor dit onevenwicht in basiskarakteristieken gecorrigeerd. De auteurs wijten het verschil in aantal patiënten ($\Delta=83$) tussen de controle- en de interventie-arm aan de aantrekkelijkheid van een (gratis) beschikbare CRP-sneltest.

Men berekende een steekproefgrootte van 671 patiënten, rekening houdend met een intra-clustercorrelatie van 0,06 (15). Ondanks het feit dat men finaal dit aantal niet haalde, en de studie dus te weinig power had, kon toch een substantieel verschil in het primaire eindpunt vastgesteld worden. Zoals vereist voor een pragmatische studie gebeurde de analyse volgens intention to treat (14). Er werd ook gecorrigeerd voor clustering op niveau van de artsen (15). Daar stelde men immers een intra-clustercorrelatie van 0,175 vast, mogelijks als gevolg van een verschillend voorschrijfgedrag van de artsen in de verschillende woonzorgcentra.

Beoordeling van de resultaten van de studie

Door het invoeren van een CRP-sneltest in woonzorgcentra zag men een klinisch relevante daling van voorschriften voor antibiotica bij vermoeden van een lage luchtweginfectie (Number Needed to Test van 3,5 om 1 antibioticumvoorschrift te vermijden) zonder toename in hospitalisatie of mortaliteit. Dit aantal ligt lager dan voor ambulante settings in het Verenigd Koninkrijk waar men een NNT van 6,6 tot 4,5 berekende voor de CRP-sneltest bij lage luchtweginfecties (16).

Gegeven het feit dat patiënten minder blootgesteld worden aan antibiotica maakt een snelle CRP-bepaling (abstractie makende van enkele beperkingen van CRP: specifiek in de selectie tussen bacterieel/viraal; belang van het moment van de bepaling ten opzichte van het verloop van de ziekte...(8,9)) een maatschappelijk aantrekkelijke test omdat een lage waarde de beslissing kan stutten om niet meteen antibiotica voor te schrijven en zo de antibioticadruk te verlagen. Men wou ook nagaan wat de mogelijke invloed van de studie is op het algemene voorschrijfgedrag voor antibiotica in wzc. De discreet dalende trend van het maandelijks aantal antibioticavoorschriften in de interventiegroep voor alle indicaties samen moeten we voorzichtig interpreteren omdat het hier gaat om een extrapolatie van (meer ruwe) apotheekdata van alle bewoners (ook buiten de studie) en van alle infecties (ook andere dan luchtweginfecties). Omdat men tijdens de studie in de controlearm wel een stijging in het aantal voorschriften ten opzichte van de basiswaarde zag, kan volgens de auteurs een **Hawthorne effect** uitgesloten worden. Men kan echter wel de bedenking maken of de stijging niet groter was geweest buiten studieverband.

Tot slot maakte de hier besproken studie deel uit van een breder doctoraatsonderzoek aan de Vrije Universiteit Amsterdam waarin men ook de kostenbatenratio van CRP (versus geen interventie) berekende. Met elk vermeden antibioticumvoorschrift bespaarde men in deze Nederlandse setting een investering van gemiddeld 137 euro aan POCT gerelateerde meerkosten (17).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

BAPCOC benadrukt dat antibiotica bij acute lage luchtweginfecties overwogen kunnen worden bij risicopatiënten (verontrustende kliniek, oncologische patiënten, immunogecompromiteerde patiënten, ouderen met multimorbiditeit). (GRADE 2C) (1). Ze zijn geïndiceerd bij vermoeden van bacteriële pneumonie op basis van klinische symptomen, laboratoriumonderzoek (CRP >20) of radiologische tekenen (GRADE 1C).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde pragmatische open-label cluster-gerandomiseerde gecontroleerde studie in Nederlandse woonzorgcentra toont aan dat het voorhanden hebben van een CRP-sneltest bij klinisch vermoeden van een acute lage luchtweginfectie bij bewoners het aantal antibioticavoorschriften sterk kan reduceren in vergelijking met gebruikelijke zorg. Er kon geen nadeel op vlak van herstel, hospitalisatie of mortaliteit aangetoond worden.

Referenties

1. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. BAPCOC 2021. Via www.BCFI.be [geconsulteerd op 16/09/2022].
2. Coenen S, van Driel M. Antibiotica bij acute lage luchtweginfecties: onmiddellijk, later of niet voorschrijven? *Minerva* 2006;5(4):63-6.
3. Little P, Rumsby K, Kelly J, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:3029-35. DOI: 10.1001/jama.293.24.3029
4. Matthys J, De Meyere M. Heeft het uitgesteld antibioticumvoorschrift bij luchtweginfecties een plaats in de eerste lijn? *Minerva* 2015;14(4):46-7.
5. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *BMJ* 2014;348:g1606. DOI: 10.1136/bmj.g1606
6. Claus B. Uitgesteld antibioticumvoorschrift bij acute luchtweginfecties. *Minerva Duiding* 17/12/2018.
7. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD004417.pub5
8. Claus B, Van Braeckel E. Nut van biomarkers bij de diagnostiek van een ambulante pneumonie. *Minerva Duiding* 15/03/2021.
9. Ebell M, Bentivegna M, Cai X, et al. Accuracy of biomarkers for the diagnosis of adult community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2020;27:195-206. DOI: 10.1111/acem.13889
10. De Sutter A. Kunnen CRP-bepaling en communicatietraining het aantal antibioticumvoorschriften beperken? *Minerva* 2010;9(5):54-5.
11. Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, et al. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* 2009;338:b1374. DOI: 10.1136/bmj.b1374
12. van Buul LW, Veenhuizen RB, Achterberg WP, et al. Antibiotic prescribing in Dutch nursing homes: how appropriate is it? *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:229-37. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.10.003
13. Boere TM, van Buul LW, Hopstaken RM, et al. Effect of C reactive protein point-of-care testing on antibiotic prescribing for lower respiratory tract infections in nursing home residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2021;374:2198. DOI: 10.1136/bmj.n2198
14. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014;13(10):129.
15. Michiels B. Bias in geclusterde studies. *Minerva* 2013;12(2):25.
16. Hay AD. Editorial. Point-of-care tests to inform antibiotic prescribing. *BMJ* 2021;374:n2253. DOI: 10.1136/bmj.n2253
17. Boere TM, El Alili M, van Buul LW, et al. Cost-effectiveness and return-on-investment of C-reactive protein point-of-care testing in comparison with usual care to reduce antibiotic prescribing for lower respiratory tract infections in nursing homes: a cluster randomised trial. *BMJ Open* 2022;12:e055234. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-055234