Data-analyse van vooropgestelde werkdiagnosen en voorschrijven van antibiotica bij acuut zieke kinderen in de ambulante zorg.

Debbie Waelkens, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Dr. An De Sutter, Universiteit Gent

Co-promotor: Dr. Marieke Lemiengre, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2017 – 2019

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u zich tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

I. INHOUDSTAFEL

I. INHOUDSTAFEL **3**

II. DANKWOORD **4**

III. ABSTRACT **5**

IV. INLEIDING **6**

V. LITERATUURSTUDIE **7**

a. Methodologie

b. Resultaten

"Welke werkdiagnosen worden bij acuut zieke kinderen vooropgesteld bij de huisarts en de pediater?"

"Hoe vaak en voor welke pathologie worden bij acuut zieke kinderen antibiotica opgestart door de huisarts en de pediater?"

VI. PROSPECTIEF OBSERVATIONEEL ONDERZOEK **12**

a. Methodologie

i. Verzameling van gegevens

ii. Coderen van gegevens

iii. Data-analyse

b. Resultaten

i. Aanmeldingsklacht

ii. Werkdiagnosen

iii. Voorschrijven van antibiotica

VII. DISCUSSIE **19**

VIII. CONCLUSIE **22**

IX. LITERATUURLIJST **23**

X. BIJLAGEN **25**

II. DANKWOORD

Ik zou graag enkele mensen bedanken die mij ontzettend goed begeleid hebben in het hele proces van de masterproef: van beginnende brainstorming tot de finale versie.

In de eerste plaats wil ik mijn promotor Prof. Dr. An De Sutter en mijn co-promotor Dr. Marieke Lemiengre bedanken voor de aanzet voor deze thesis en hun hulp doorheen de verschillende stadia. Ik apprecieer de manier waarop ze mij feedback hebben gegeven en er mede hebben voor gezorgd dat dit het eindresultaat werd.

Graag wil ik ook mijn stagecoördinator Dr. Marc Lemiengre bedanken voor zijn aanmoedigingen tijdens de seminaries en zijn wijze raad.

Daarnaast wil ik mijn collega's in de praktijk bedanken, omdat zij door af en toe te vragen hoe het met mijn thesis gesteld was, mij telkens dat duwtje in de rug gaven om er het beste uit te halen en er met volle moed weer tegenaan te gaan.

Ook mijn collega-huisarts-in-opleiding Charlotte Amandt wil ik bedanken voor de uiterst fijne samenwerking. We hebben heel wat uurtjes achter onze computers doorgebracht om de verschillende files te kunnen coderen en te vergelijken. Dit verliep bijzonder vlot en we waren goed op elkaar ingespeeld. Wanneer de ene het iets minder zag zitten, was de andere er om moed in te spreken. We hebben ongetwijfeld het beste in elkaar naar boven gehaald.

Tot slot wil ik mijn verloofde Hein bedanken, mijn steun en toeverlaat. Hij heeft me telkens met raad en daad bijgestaan en heeft ervoor gezorgd dat het opmaken van de statistiek efficiënt verliep door mij zeer bruikbare tips te geven. Hij was het ook die de rust in mij naar boven haalde wanneer het wat minder goed vooruitging en me dan weer positief bekrachtigde wanneer iets goed gelukt was.

III. ABSTRACT

Inleiding. Acute ziekte is een vaak voorkomend probleem bij kinderen die gezien worden in de huisartsenpraktijk. In de meeste gevallen gaat het om minder ernstige, zelflimiterende infecties. Ernstige infecties zoals pneumonie, sepsis, meningitis, pyelonefritis, osteomyelitis en cellulitis zijn zeldzaam in de eerste lijn, maar kunnen een nefast verloop hebben. De angst voor de mogelijk ernstige gevolgen van een infectie bij kinderen en de onzekerheid bij ouders en artsen zorgen voor een defensief voorschrijven van antibiotica. Het doel van deze thesis was om, op basis van de gegevens uit de ERNIE2-studie, een analyse te maken van de werkdiagnosen en het voorschrijven van antibiotica bij acuut zieke kinderen in de ambulante zorg.

Methodologie. In de literatuur werd nagegaan welke diagnosen bij acuut zieke kinderen het meest frequent zijn en hoe vaak en voor welke pathologie antibiotica worden voorgeschreven in de ambulante zorg. Daarna werden de gegevens uit de databank van de ERNIE2-studie betreffende de werkdiagnosen en het voorschrijven van antibiotica door twee huisartsen-in-opleiding gecodeerd en geanalyseerd. De coderingen werden door de twee huisartsen-in-opleiding afzonderlijk opgemaakt volgens de ICPC 2 en daarna vergeleken in het statistisch programma 'SPSS Statistics'. Mismatches in codering werden uitvoerig besproken en aangepast.

Resultaten. In totaal werden 8664 consultaties van acuut zieke kinderen bij de huisarts en de pediater gecodeerd. Hiervan waren 3147 consultaties (36,3%) bij de huisarts en 5517 (63,7%) bij de pediater. Bovenste luchtweginfecties (24,9%), andere virale infecties (15,8%), bronchitis (12,5%), acute otitis media (11,0%) en gastro-intestinale infecties (8,3%) waren de meest voorkomende werkdiagnosen. In 25,2% van de consultaties werd minstens één antibioticum voorgeschreven. Huisartsen schreven in 29,4% van de gevallen een antibioticum voor, pediaters in 22,9% van de consultaties. In ongeveer een derde van de gevallen schreven huisartsen uitgesteld antibiotica voor, bij de pediaters werd het uitgesteld voorschrift in 20% van de consultaties gehanteerd. Penicillines waren met 78,6% het meest voorgeschreven antibioticum. De werkdiagnose waarvoor in verhouding de meeste antibiotica werden voorgeschreven was pneumonie (85,5%), gevolgd door otitis media (69,8%) en urineweginfecties (57,5%).

Conclusie. Bovenste luchtweginfecties, virale infecties, bronchitis, otitis media en gastro-intestinale infecties bleken de meest frequent vooropgestelde werkdiagnosen in de ERNIE2-databank. Antibiotica werden voorgeschreven in iets meer dan een kwart van de consultaties. Penicillines werden het vaakst gebruikt. Er waren voor zowel de vooropgestelde werkdiagnosen als het voorschrijven van antibiotica slechts kleine verschillen te zien als er vergeleken werd met de gegevens uit de literatuur. Ook bleken de vooropgestelde werkdiagnosen en het voorschrijven van antibiotica gelijkaardig bij de huisartsen en de pediaters in de ERNIE 2-studie, met mogelijks een iets beperkter voorschrijfgedrag bij de pediaters.

IV. INLEIDING

Tijdens de zoektocht naar een onderwerp voor mijn manamathesis was het al snel duidelijk dat ik iets wou doen rond consultaties bij kinderen. Doorheen mijn opleiding merkte ik op dat ik graag met alle leeftijdsgroepen werk, maar dat kinderen nog net iets meer mijn interesse genieten. Bovendien vormen kinderen een belangrijke groep in de algemene patiëntenpopulatie, zo ook in de praktijk waar ik als huisarts-in-opleiding werkzaam ben.

In de huisartspraktijk komen ouders meestal op consultatie met hun kind(eren) omwille van een acuut ontstaan ziektebeeld. In de meeste gevallen gaat het om zogenaamde zelflimiterende infecties. Ernstige infecties bij kinderen zoals pneumonie, sepsis, meningitis, pyelonefritis, osteomyelitis en cellulitis zijn zeldzaam in de eerste lijn (incidentie van ongeveer 1% per jaar), maar kunnen een nefast verloop hebben (1). De angst voor de mogelijk ernstige gevolgen van een infectie bij kinderen en de onzekerheid bij ouders en artsen zorgen voor een defensief voorschrijven van antibiotica, vooral bij bovenste luchtweginfecties (2).

Ik kwam in contact met Dr. Marieke Lemiengre en leerde via haar de ERNIE 2-studie kennen, een prospectief doctoraatsonderzoek uitgaande van de diensten huisartsgeneeskunde en kindergeneeskunde van UZ/KU Leuven en UZ/UGent. Deze studie liep tussen februari 2013 en februari 2014 en zocht aan de hand van bijna 9000 consultaties bij huisartsen en pediaters uit welke factoren in anamnese en klinisch onderzoek bij kinderen tussen 1 maand en 16 jaar oud met een acuut ontstane infectie (minder dan 5 dagen) een ernstig verloop zouden kunnen voorspellen. Alle gegevens (reden voor consultatie, anamnese, klinisch onderzoek, bijkomende technische onderzoeken, voorschrift, voorlopige diagnose) verkregen uit deze studie werden ingegeven in een databank (3,4).

Het idee kwam naar boven om met deze manamathesis op basis van de databank van de ERNIE 2-studie een overzicht te maken van de redenen van consultatie, de werkdiagnosen en het voorschrijven van antibiotica bij acuut zieke kinderen in de ambulante zorg en na te gaan of er al dan niet verschillen bestonden tussen kinderen die op consultatie kwamen bij de huisarts en kinderen die door de pediater werden gezien. We formuleerden de volgende drie onderzoeksvragen:

“Met welke aanmeldingsklacht(en) komen acuut zieke kinderen naar de huisarts of pediater?”

“Welke werkdiagnosen worden bij acuut zieke kinderen vooropgesteld bij de huisarts en de pediater?”

“Hoe vaak en voor welke pathologie worden bij acuut zieke kinderen antibiotica opgestart door de huisarts en de pediater?”

In deze manamathesis werd op de laatste twee onderzoeksvragen verder ingegaan. Voor de eerste onderzoeksvraag verwijs ik naar de manamathesis van mijn collega-huisarts-in-opleiding Charlotte Amandt.

V. LITERATUURSTUDIE

a. Methodologie

Op basis van bovenstaande onderzoeksvragen werden eerst artikels opgezocht via PubMed, een medische databank. De volgende MeSH-termen (*Medical Subject Headings*) werden onder andere gebruikt: *"child", "infant", "fever", "acute disease", "general practice", "pediatrician"* en *"anti-bacterial agents"*. Artikels werden geselecteerd op basis van een relevante abstract. Er werden hiervoor een aantal inclusiecriteria gehanteerd: de publicatiedatum van het artikel mocht niet meer dan 20 jaar oud zijn en het moest gaan om kinderen met een leeftijd tussen 1 maand en 16 jaar die gezien werden op consultatie bij de huisarts, bij de pediater of op de spoedgevallen. De taalvoorkeur voor de artikels was Engels, Frans of Nederlands. In de referentielijst van de gevonden artikels werd nog gezocht naar andere mogelijke relevante artikels die via de bovengenoemde zoekcriteria niet gevonden werden. Op basis hiervan werden uiteindelijk 17 artikels weerhouden.

Tenslotte werden de meest recente gegevens van Intego, een databank uitgaande van het Academisch Centrum voor Huisartsengeneeskunde (ACHG) in Leuven, bekeken (5). Er werd een overzicht gemaakt van de gestelde diagnoses bij acuut zieke kinderen tussen 0 en 14 jaar. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de incidentiegegevens per ICPC 2-code en per leeftijdscategorie. Het uiteindelijke incidentiecijfer werd bekomen door een derde te nemen van de optelsom van de incidentiecijfers van de drie aparte leeftijdscategorieën (0-4 jaar, 5-9 jaar en 10-14 jaar). Met incidentie wordt het aantal nieuwe gevallen met een bepaalde diagnose per 1000 patiënten per jaar bedoeld. De gegevens werden nagekeken voor het jaar 2015, recentere gegevens zijn op heden nog niet beschikbaar.

b. Resultaten

"Welke diagnosen worden bij acuut zieke kinderen vooropgesteld bij de huisarts en de pediater?"

Een Britse studie van *Fleming et al*. uit 2002 (6) bekeek de incidentie van acute infecties in de algemene populatie in de eerste lijn. De onderzoekers stelden dat de incidentie van acute infecties hoog is, met ongeveer 40% van de consultaties. Acute bovenste luchtweginfecties werden in alle leeftijdsgroepen als frequentste diagnose gesteld, tot soms de helft van de consultaties voor acute infectie. De incidentie bleek het hoogst te zijn bij kinderen jonger dan 1 jaar. Ernstige infecties leken dan weer veel minder voor te komen.

Een Vlaams onderzoek van *Van den Bruel et al*. uit 2007 (7) wou nagaan wat de waarde van verschillende signalen en symptomen is om een ernstige infectie bij acuut zieke kinderen te voorspellen. Hiervoor werden tussen januari 2004 en november 2004 ongeveer 4000 episodes van acute ziekte (ziekte ontstaan sinds maximaal vijf dagen) bij kinderen met een leeftijd tussen 1 maand en 16 jaar geregistreerd. Het ging om kinderen die op consultatie kwamen bij de huisarts of kinderen die bij de pediater kwamen zonder eerdere doorverwijzing. Aan de hand hiervan werd een beslissingsboom opgemaakt bestaande uit vier belangrijke symptomen: het 'niet-pluisgevoel' van de arts, 'dyspnoe', 'temperatuur hoger dan 39,95°C' en 'diarree bij kinderen tussen 1 en 2,5 jaar oud'. Zowel in deze studie van *Van den Bruel et al.* als in deel A van de ERNIE 2-studie uit 2014 (3) werd de

waarde van de beslissingsboom gevalideerd. Beide studies kwamen tot een negatief voorspellende waarde van 100% in de huisartsensetting. Met andere woorden: een afwezigheid van alle bovengenoemde symptomen sluit een ernstige infectie zo goed als zeker uit. De schrijvers maakten een overzicht van de werkdiagnosen die weerhouden werden in hun studie. *Tabel 1* geeft een overzicht van deze werkdiagnosen, in volgorde van frequentie. De meest frequente werkdiagnoses hier waren, in dalende volgorde: bovenste luchtweginfectie, virale infectie en virale gastro-enteritis. Onder de ernstige infecties werd pneumonie het frequentst aangetroffen.

Werkdiagnose	**Aantal ziekte-episodes (n = 3981)**	**Percentage**
Bovenste luchtweginfectie	2083	52,3%
Virale infectie	880	22,1%
Virale gastro-enteritis	632	15,9%
Andere	211	5,3%
Pneumonie*	53	1,3%
Pyelonefritis*	48	1,2%
Bronchiolitis	15	0,4%
Sepsis/meningitis*	8	0,2%
Bacteriële gastro-enteritis	6	0,2%
Cellulitis*	3	0,1%
Geen ziekte aanwezig	2	0,1%
Geen diagnose	40	1,0%

*Tabel 1: Frequentie in aantal en in percentage van werkdiagnosen in de studie van Van den Bruel et al. (2007 (7)). Ernstige infecties worden aangeduid met een *.*

Een eerder onderzoek van *Van den Bruel et al*. uit 2006 (8) bekeek de incidentie van ernstige infecties bij kinderen in de huisartsenpraktijk in Vlaanderen aan de hand van de Intego-cijfers tussen 1998 en 2002. De Intego-databank bestond toen uit registraties van 51 huisartsen in Vlaanderen. Incidenties werden berekend in een doelpopulatie van 0 tot 14 jaar. Dit was goed voor 45.654 patiëntjaren in deze tijdsspanne. Met incidentie wordt het aantal gevallen per 1000 patiënten per jaar bedoeld. In deze studie werd geconcludeerd dat ernstige infecties bij kinderen zeldzaam zijn, met een incidentie van zo'n 1% per jaar. *Tabel 2* geeft een overzicht van de gestelde diagnoses bij acuut zieke kinderen, weergegeven onder hun ICPC 2-code, en hun totale incidentie (kolom 2, per 1000 patiënten per jaar) in dalende volgorde. Een totale incidentie van 1107 acute infecties per 1000 kinderen per jaar werd in deze tijdsspanne bekomen, wat neerkomt op ongeveer 1,1 infectie per kind per jaar. De incidentie van ernstige infecties (aangeduid met een *) was 12,3 per 1000 kinderen per jaar, wat overeenkomt met ongeveer 1%. De hoogste incidentie werd, in dalende volgorde, gezien voor: acute bovenste luchtweginfectie, griep, acute otitis media, bronchitis/bronchiolitis en veronderstelde gastro-intestinale infectie. Onder de ernstige infecties had pneumonie de hoogste incidentie.

Analoog met het hierboven vermelde onderzoek van *Van den Bruel et al*. uit 2006 (8), werden de gegevens uit de Intego-databank (5) geanalyseerd voor het jaar 2015 (kolom 3 van *tabel 2*). Incidentiegegevens worden ook hier weergegeven per 1000 patiënten (van 0-14 jaar) per jaar. De diagnoses die gedurende het jaar 2015 gesteld werden bij kinderen in de huisartsenpraktijk in Vlaanderen waren gelijkaardig aan de bevindingen uit de studie uit 2006. De top vijf zag eruit als

volgt: acute bovenste luchtweginfectie, acute otitis media, veronderstelde gastro-intestinale infectie, griep en bronchitis. Onder de ernstige infecties had pneumonie de hoogste incidentie, gevolgd door pyelonefritis.

Diagnose volgens ICPC 2	**Totale incidentie 1998-2002** (Van den Bruel et al. 2006) (per 1000 patiëntjaren)	**Totale incidentie 2015** (eigen analyse) (per 1000 patiëntjaren)
R74 – acute bovenste luchtweginfectie	417,8	386,4
R80 – griep	118,1	103,8
H71 – otitis media acuta	117,7	112,2
R78 – bronchitis/bronchiolitis	106,9	67,3
D73 – veronderstelde gastro-intestinale infectie	100,5	104,1
R76 – tonsillitis	70,7	48,0
R77 – tracheïtis/laryngitis	54,6	17,6
A72 – windpokken	22,4	16,4
R75 – sinusitis	17,2	7,1
R83 – andere respiratoire infectie	16,0	2,7
A03 – koorts	14	14,7
A77 – andere virale infectie	13,7	13,7
R81 – pneumonie*	10,2	15,4
U71 – cystitis	9,7	11,0
D70 – gastro-intestinale infectie	5,1	7,0
A78 – andere infectie	4,9	5,5
A76 – virale huiduitslag	1,9	2,9
A75 – klierkoorts	1,6	0,9
N71 – meningitis/encefalitis en sepsis*	0,7	0,3
U70 – pyelonefritis*	0,7	1,2
D71 – bof	0,5	0,6
L70 – osteomyelitis*	0,42	0,1
R72 – streptokokkenangina	0,39	0,6
R71 – kinkhoest	0,07	0,4

*Tabel 2: Jaarlijkse incidentie van acute infecties bij kinderen van 0 tot 14 jaar gebaseerd op de analyse van de gegevens uit de Intego-databank tussen 1998 en 2002 (kolom 2, Van den Bruel et al. (8)) en de gegevens uit 2015 (kolom 3, eigen analyse). Ernstige infecties worden aangeduid met een *.*

In de bovengenoemde studie van *Van den Bruel et al*. uit 2006 (8) werd naast het onderzoek van de Intego-databank een vergelijking gemaakt met de incidentie van acute infecties in Nederland en het Verenigd Koninkrijk. Volgens de schrijvers ligt deze in dezelfde lijn als de bevindingen uit de Intego-databank in Vlaanderen.

Een Australische studie van *Craig et al.* uit 2010 (9) voerde een prospectieve cohortstudie uit bij kinderen met een leeftijd jonger dan 5 jaar die zich op de spoedgevallen aanmeldden met koorts gedurende een tijdsspanne van twee jaar. Na exclusie van storende factoren (vroegtijdig de spoedgevallen verlaten, geen werkdiagnose, tweede aanmelding voor eenzelfde ziekte, …) werden in deze studie bijna 16.000 ziekte-episodes geïncludeerd bij zo'n 13.000 kinderen. *Tabel 3* geeft een overzicht van de werkdiagnoses die vooropgesteld werden, de frequentste waren: virale infectie,

bovenste luchtweginfectie en gastro-enteritis. De ernstige infecties bedroegen in deze spoedgevallensetting in totaal 7,2% van het totaal aantal ziekte-episodes, wat een pak hoger ligt dan de 1% in de huisartsenpraktijk. Pneumonie werd opnieuw het meest gediagnosticeerd.

Werkdiagnose	**Aantal ziekte-episodes (n = 15.781)**	**Percentage**
Virale infectie	3191	20,2%
Bovenste luchtweginfectie	2611	16,5%
Gastro-enteritis	2186	13,9%
Koorts (zonder focus)	1285	8,1%
Andere	974	6,2%
Tonsillitis	852	5,4%
Bronchitis/Bronchiolitis	799	5,1%
Astma of wheezing	712	4,5%
Pneumonie*	630	4,0%
Kroep	614	3,9%
Otitis media	486	3,1%
Koortsstuipen	420	2,7%
Urineweginfectie*	295	1,9%
Allergie	244	1,5%
Cellulitis* en impetigo	158	1,0%
Virale stomatitis	138	0,9%
Lymfadenitis	62	0,4%
Sepsis*	38	0,2%
Meningitis*	22	0,1%
Klierkoorts	18	0,1%
Ziekte van Kawasaki	13	0,1%
Mycoplasmapneumonie	11	0,1%
Kinkhoest	10	0,1%
Meningokokkeninfectie	7	0,0%
Osteomyelitis*	5	0,0%

*Tabel 3: Frequentie in aantal en in percentage van werkdiagnosen in de studie van Craig et al. (2010) (9). Ernstige infecties worden aangeduid met een *.*

"Hoe vaak en voor welke pathologie worden bij acuut zieke kinderen antibiotica opgestart?"

Bij het nakijken van de literatuur werden vooral gegevens teruggevonden over voorschrijfgedrag van huisartsen en pediaters bij bovenste luchtweginfecties. Een overzicht wordt hieronder gegeven in chronologische volgorde.

Een Amerikaanse studie van *Mainous et al.* uit 1998 (10) bekeek het voorschrijfgedrag van zowel huisartsen als pediaters bij kinderen van 0 tot 18 jaar met een verkoudheid. Ze maakten een onderverdeling in twee categorieën: artsen met een hoog voorschrijfgedrag, die tot 80% van de verkoudheden behandelde met antibiotica, en artsen met een laag voorschrijfgedrag, die gemiddeld slechts in 16% van de gevallen een antibioticum voorschreven. Vooral huisartsen behoorden tot de groep van de grote voorschrijvers. De onderzoekers suggereerden dat de onzekerheid en de hogere

drempel voor het aanvragen van technische onderzoeken redenen zouden kunnen zijn voor het hogere voorschrijfgedrag bij huisartsen.

Een onderzoek van *Watson et al.* uit 1999 (11) bekeek het voorschrijfgedrag van antibiotica bij pediaters in Georgië. Het betrof een onderzoek van meer dan 7500 consultaties bij 25 pediaters. In totaal werd in 43% van de consultaties een antibioticum voorgeschreven. De kinderartsen in deze studie schreven antibiotica voor bij 83% van de kinderen met bronchitis, ongeacht de duur van de hoest, en in het geval van een verkoudheid werd door 42% van de pediaters een antibioticum opgestart.

Een onderzoek uit 2014 van *Truyers et al.* (12) uitgevoerd op de gegevens van huisartsen uit de Intego-database in Vlaanderen tussen 1999 en 2012 toont aan dat antibiotica nog al te vaak worden voorgeschreven. Zowat 45% van alle kinderen met een bovenste luchtweginfectie kregen een antibioticum voorgeschreven door de huisarts.

De hierboven reeds vermelde Australische studie van *Craig et al.* uit 2010 (9) bekeek het voorschrijfgedrag bij kinderen jonger dan 5 jaar die met koorts op de spoedafdeling kwamen. Bij kinderen waar geen bacteriëmie werd aangetoond, werd in 20% van de gevallen toch een antibioticum voorgeschreven. In tegenstelling werd bij de kinderen waar wel een bacteriëmie werd vastgesteld soms pas bij het tweede contact een antibioticum meegegeven. Antibiotica werden vooral opgestart bij bewezen bacteriële infecties, zoals urineweginfecties en pneumonie (samen goed voor 67%).

In een Nederlandse studie van *de Bont et al.* uit 2010 (13) werd aan de hand van een database met gegevens van huisartsen het voorschrijven van antibiotica bij acuut zieke kinderen jonger dan 12 jaar bekeken tussen 2000 en 2010. Hier werd vastgesteld dat één kind op zes minstens één maal een antibioticum werd voorgeschreven per jaar. Vooral bovenste luchtweginfecties, oorontstekingen en urineweginfecties scoorden hoog. De meest frequent voorgeschreven antibiotica waren penicillines (86%), macroliden (18%) en trimethoprim (3%).

Een Australisch onderzoek van *Henderson et al.* uit 2016 (14) bekeek aan de hand van een databank de antibioticavoorschriften door huisartsen bij kinderen jonger dan 15 jaar met otitis media. Tot 80% van de casussen werd behandeld met een antibioticum.

Een Nederlandse studie van *Ivanovska et al.* uit 2016 (15) bestudeerde tussen 2010 en 2012 het voorschrijfgedrag van huisartsen bij acuut zieke kinderen jonger dan 18 jaar aan de hand van gegevens uit een databank. De meeste antibiotica werden voorgeschreven in geval van pneumonie (65%) en verkoudheid (ongeveer de helft).

Bovenstaande studies zijn het er over eens dat er te veel antibiotica worden voorgeschreven, zeker als we rekening houden met de neveneffecten, het kostenplaatje en de dreigende antibioticaresistentie. Deel B van de ERNIE 2-studie (4) suggereert, in navolging van twee studies uit 1997 van *Palmer et al.* (16) en van *Britten et al.* (17), als mogelijke oorzaken de onzekerheid bij de voorschrijvende arts, de angst voor een ernstige infectie of het potentieel ernstig verloop van een infectie (vooral bij jonge kinderen) en het niet durven weigeren aan ouders die effectief een antibioticumvoorschrift verwachten.

VI. PROSPECTIEF OBSERVATIONEEL ONDERZOEK

a. Methodologie

i. Verzameling van gegevens

De ERNIE 2-studie, een doctoraatsonderzoek georganiseerd vanuit de diensten huisartsgeneeskunde en kindergeneeskunde van UZ/KU Leuven en UZ/UGent, includeerde tussen 15 februari 2013 en 28 februari 2014 kinderen waarvan de ouders de huisarts of de pediater hadden geconsulteerd omwille van een acuut ontstane infectie bij hun kind. De kinderen hadden een leeftijd tussen 1 maand en 16 jaar en hadden een infectie sinds maximaal 5 dagen. Een belangrijke bijkomende voorwaarde voor inclusie was dat de kinderen die bij de pediater op consultatie kwamen niet mochten verwezen zijn door de huisarts. Voor overige inclusie- en exclusiecriteria verwijs ik naar de publicatie van *Verbakel et al.* uit 2015 (18). Alle gegevens uit de consultaties (aanmeldingsklacht, anamnese, klinisch onderzoek, technische onderzoeken, werkdiagnose en voorschriften) werden in een databank ondergebracht. Met de gegevens uit de ERNIE 2-database gingen we in deze manamathesis aan de slag.

ii. Coderen van gegevens

Met twee huisartsen-in-opleiding werden tussen juli 2018 en september 2018 eerst in het bestand van de “reasons for encounter” alle consultaties overlopen. Een selectie van mogelijke ICPC 2-codes waarin we de aanmeldingsklachten zouden kunnen onderbrengen werd in onderling overleg vooraf gemaakt, met ruimte voor de nodige toevoegingen tijden het codeerproces. Er werd per code een aparte kolom opgemaakt, waarin per rij een ‘1’ werd gezet als de aanmeldingsklacht aanwezig was in de betreffende consultatie en een ‘0’ als dit niet het geval was.

In de file met de werkdiagnoses was er ten tijde van de ERNIE 2-studie al een codering volgens de ICPC 2 gebeurd voor de consultaties bij de huisarts. De consultaties bij de pediater werden in september en oktober 2018 op een gelijkaardige manier gecodeerd als de “reasons for encounter”. Waar nodig werden extra kolommen toegevoegd voor de ICPC 2-codes die nog niet in het document met diagnoses bij de huisarts waren opgenomen.

Voor elke consultatie werd in het bestand met de werkdiagnosen aangeduid of de arts in kwestie de aandoening benoemde als een virale dan wel een bacteriële infectie. Voor sommige consultaties waren er verschillende werkdiagnoses, deze werden ondergebracht in de kolom ‘meerdere’. Andere werkdiagnosen waren dan weer niet zomaar onder te brengen in de categorie ‘benoemd als viraal’ of ‘benoemd als bacterieel’ en werden bestempeld als ‘niet expliciet’. De werkdiagnosen die bij de omschrijving werden gevolgd door een vraagteken of de consultaties waarbij veel differentiaaldiagnosen vernoemd werden, kregen het label ‘onzeker’. Voor de volledigheid werd in het bestand ook nog een kolom ‘mycotisch/parasiet’ voorzien. Voor enkele consultaties werd geen werkdiagnose ingevuld, ook hiervoor werd een aparte kolom opgemaakt.

Daarnaast werd voor het bestand met de voorgeschreven antibiotica een overzicht gemaakt per stofnaam. Er werd eerst een lijst opgesteld van de verschillende stofnamen die teruggevonden werden. Via de site van het Belgische Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI, www.bcfi.be) werd nagekeken welke merknamen bij een bepaalde stofnaam hoorden. Daarna werden de antibiotica in hun verschillende klassen onderverdeeld. Bij sommige consultaties werden twee antibiotica voorgeschreven, hiervoor werd een aparte kolom 'dubbel' voorzien.

Tenslotte werd voor de top vijf van vooropgestelde werkdiagnosen in de ERNIE 2-databank het voorschrijfgedrag van antibiotica bij de huisarts en de pediater in kaart gebracht. Ook voor de twee meest voorkomende ernstige infecties werd een overzicht van het voorschrijven van antibiotica gemaakt.

iii. Data-analyse

Na het coderen werden de files van de twee huisartsen-in-opleiding met elkaar vergeleken via het statistisch programma 'SPSS Statistics'. Voor het bestand met de antibiotica werd de vergelijking gemaakt in Excel. De coderingen die niet met elkaar overeenkwamen, werden besproken en aangepast waar nodig. Uiteindelijk werd voor elke werkdiagnose een consensus over het coderen bereikt. Hiervoor werd één file volledig aangepast en als finaal bestand voor de statistische analyse gebruikt. In Excel werd per ICPC 2-code (en dus per kolom) een opstelsom gemaakt. Zo werd een overzicht bekomen van de aantallen per werkdiagnose volgens ICPC 2 bij de huisarts, bij de pediater en in totaal. Nadien werd in een tabel een overzicht gemaakt van de meest frequente aanmeldingsklachten en werkdiagnoses. Tenslotte werd het voorschrijven van antibiotica door de huisartsen en de pediaters voor de vijf meest frequente infecties en de twee meest voorkomende ernstige infecties geanalyseerd. Voor dit alles werd nagegaan of er een verschil bestond tussen de kinderen die bij de huisarts op consultatie kwamen en de kinderen die door een pediater werden gezien.

b. Resultaten

i. Aanmeldingsklacht

Voor de resultaten betreffende de eerste onderzoeksvraag *"Met welke aanmeldingsklacht(en) komen acuut zieke kinderen naar de huisarts of pediater?"* verwijs ik graag naar de manamathesis van mijn collega-huisarts-in-opleiding Charlotte Amandt.

ii. Werkdiagnosen

Een totaal van 8664 ziekte-episodes bij 7355 kinderen bij de huisarts en de pediater werd gecodeerd op werkdiagnose. Hiervan waren 3147 consultaties bij de huisarts (36,3%) en 5517 bij de pediater (63,7%). 2622 ziekte-episoden werden via de spoedgevallen door een pediater opgevolgd, 2895 gevallen werden op consultatie bij de pediater gezien. De huisartsen en pediaters die aan de studie

deelnamen hadden een gemiddelde werkervaring van 13 jaar. De mediaanleeftijd van de kinderen die op consultatie kwamen bij de huisarts was 3,2 jaar (interquartile range 1,2-6,9), bij de kinderen die door de pediater werden gezien was deze 1,5 jaar (interquartile range 0,8-3,1). 53% waren jongens en 47% meisjes (18). Er werden 104 verschillende werkdiagnosen weerhouden. Deze werden, zoals hierboven beschreven, gecodeerd volgens de ICPC 2-code.

De vergelijking in 'SPSS Statistics' van de twee bestanden met werkdiagnosen van de twee huisartsen-in-opleiding resulteerde in een mismatch van codering in 25,1% van de consultaties. Bij nakijken waren de verschillen in codering vooral te vinden in de volgende gelijkaardige ICPC 2-codes: 'adenitis' versus 'klierzwelling', 'pharyngitis' versus 'angina' versus 'tonsillitis', 'otitis media acuta' versus 'otitis media serosa', 'griepaal syndroom' versus 'viraal syndroom' en 'huidsymptoom' versus 'huiduitslag'. Na bespreking met de twee huisartsen-in-opleiding werd voor elke term één specifieke eindcodering gekozen, naar analogie met de reeds gecodeerde werkdiagnosen bij de huisarts. Een veel voorkomende mismatch was de term 'niet expliciet'. We besloten om deze term uit de eindanalyse te houden.

Tabel 4 toont een overzicht van de aard van de ziektes: 'benoemd als viraal', 'benoemd als bacterieel', 'benoemd als mycotisch/parasiet', 'meerdere werkdiagnosen', 'onzeker' en 'niet ingevuld'. Eerst wordt een overzicht gegeven van de totale database. In de kolommen ernaast wordt dan een overzicht gegeven van het percentage van de consultaties met dat specifieke label bij de huisarts respectievelijk bij de pediater.

Aard van de ziektes	**Percentage totale database**	**Percentage huisarts**	**Percentage pediater**
Benoemd als viraal	46,6	41,2	49,7
Benoemd als bacterieel	5,9	5,5	6,2
Benoemd als mycotisch/parasiet	0,1	0,2	0,0
Meerdere werkdiagnosen	9,6	12,0	8,2
Onzeker	7,2	9,3	6,0
Niet ingevuld	6,9	6,7	7,0

Tabel 4: Overzicht van de aard van de ziektes in de ERNIE2-studie.

In *tabel 5* worden de tien meest frequent gestelde diagnosen opgelijst voor de totale database. Bovenste luchtweginfecties (24,9%), andere virale infecties (15,8%), bronchitis (12,5%), otitis media (11,0%) en gastro-intestinale infecties (8,3%) waren de meest voorkomende werkdiagnosen.

	Werkdiagnose	Percentage totale database
1	R74 – acute bovenste luchtweginfectie	24,9
2	A77 – andere virale infectie	15,8
3	R78 – bronchitis/bronchiolitis	12,5
4	H71 – otitis media	11,0
5	D73 – gastro-intestinale infectie	8,3
6	R76 – tonsillitis	4,5
7	R80 – griep	4,0
8	R81 – pneumonie	4,0
9	R77 – tracheïtis/laryngitis	2,4
10	U71 – cystitis	1,7

Tabel 5: Overzicht van de tien meest frequente diagnosen voor de totale database van de ERNIE2-studie.

Tabel 6 toont de tien meest frequent gestelde diagnosen over de totale database met de percentages bij de huisarts (kolom 2) en de totale percentages bij de pediater (kolom 3). De vooropgestelde diagnosen bij de consultaties door pediaters op spoed of op de polikliniek waren gelijkaardig. Alleen voor otitis media werd een opmerkelijk verschil gezien: de pediaters op de polikliniek schoven deze werkdiagnose dubbel zo veel naar voren als de pediaters op spoedgevallen. Het verschil in percentage tussen huisartsen en pediaters wordt weergegeven in kolom 4. Percentages werden berekend ten opzichte van het totaal aantal werkdiagnosen bij de huisarts of bij de pediater.

	Werkdiagnose	Percentage huisarts	Percentage pediater	Verschil in percentage
1	R74 – acute bovenste luchtweginfectie	30,1	21,7	8,3
2	A77 – andere virale infectie	11,0	18,4	7,4
3	R78 – bronchitis/bronchiolitis	7,7	15,3	7,6
4	H71 – otitis media	14,4	9,0	5,4
5	D73 – gastro-intestinale infectie	9,2	7,8	1,4
6	R81 – pneumonie	2,8	4,6	1,8
7	R76 – tonsillitis	6,5	3,4	3,1
8	R80 – griep	5,8	3,0	2,8
9	R77 – tracheïtis/laryngitis	2,2	2,5	0,3
10	U71 – cystitis	1,8	1,7	0,1

Tabel 6: Overzicht in percentage van de tien meest frequent gestelde diagnosen bij de huisartsen (kolom 2) en de pediaters (kolom 3) in de ERNIE 2-databank. In kolom 4 wordt het verschil in percentage tussen beide artsengroepen weergegeven.

Naar analogie met de literatuur werd in totaal en per discipline ook nog een overzicht gemaakt van de ernstige infecties: pneumonie, pyelonefritis, meningitis, sepsis, cellulitis en osteomyelitis (*tabel 7*). In de database van de ERNIE 2-studie was pneumonie de frequentst gestelde werkdiagnose onder de ernstige infecties, zowel bij de huisarts als bij de pediater. Pyelonefritis stond op de tweede plaats. Wat betreft het voorkomen van ernstige infecties, waren er slechts geringe verschillen bij kinderen die door een pediater op de spoedgevallen werden gezien of op consultatie kwamen op de polikliniek.

	Ernstige infectie	Percentage totale database	Percentage huisarts	Percentage pediater	Verschil in percentage
1	R81 – pneumonie	3,9	2,7	4,6	1,9
2	U70 – pyelonefritis	0,7	0,4	1,0	0,6
3	N71 – meningitis	0,4	0,3	0,4	0,1
4	W70 – sepsis	0,3	0,03	0,6	0,57
5	S76 – cellulitis	0,3	0,1	0,4	0,3
6	L70 – osteomyelitis	0,03	0	0,05	0,05

Tabel 7: Overzicht van de ernstige infecties in de ERNIE 2-database.

iii. Voorschrijven van antibiotica

Voor de 8664 consultaties werd in totaal 2213 keer antibiotica voorgeschreven. In 26 consultaties werden twee verschillende antibiotica voorgeschreven. Na aftrek hiervan bekomen we het totaal aantal consultaties waarvoor antibiotica werd voorgeschreven: 2187. Dit komt neer op 25,2% van het totaal aantal consultaties. Er werd geen antibioticum voorgeschreven in 62,8% van de consulten. In 12% van de gevallen werd niet aangegeven of er al dan niet een antibioticum werd voorgeschreven. De onderverdeling tussen huisarts en pediater wordt weergegeven in *tabel 8*. De huisartsen in de ERNIE 2-studie schreven in 29,4% van de consultaties minstens één antibioticum voor, de pediaters deden dit in 22,9% van de gevallen. Er waren bij de pediaters slechts geringe verschillen tussen het voorschrijven van antibiotica op de spoedgevallen en de polikliniek, met een iets groter voorschrijfgedrag op de spoedgevallen.

Antibiotica voorgeschreven?	Totaal (n = 8664) %	Huisarts (n = 3147) %	Pediater (n = 5517) %
ja	2187 25,2%	925 29,4%	1262 22,9%
neen	5439 62,8%	1982 63,0%	3457 62,7%
ongekend	1038 12,0%	240 7,6%	798 14,4

Tabel 8: Resultaten van voorschrijfgedrag van antibiotica bij de huisarts en de pediater in de ERNIE 2-databank.

De artsen die deelnamen aan de ERNIE 2-studie gaven aan of de antibiotica meteen dan wel uitgesteld werden voorgeschreven. Voor de totale database werden antibiotica in 72,7% van de gevallen meteen voorgeschreven, in 27,3% van de casussen werd een uitgesteld voorschrift meegegeven. Opmerkelijk is dat de pediaters minder uitgesteld voorschreven (20%) dan huisartsen (37,3%). Een compleet overzicht met bijhorende percentages wordt weergegeven in *tabel 9*. Als opmerking hierbij willen we graag meegeven dat in 21 consultaties 'neen' werd geantwoord op de vraag of antibiotica werden toegediend, maar er toch een naam van een antibioticum werd vermeld. Voor de volledigheid werden deze meegerekend en bij de uitgestelde antibioticumvoorschriften opgeteld.

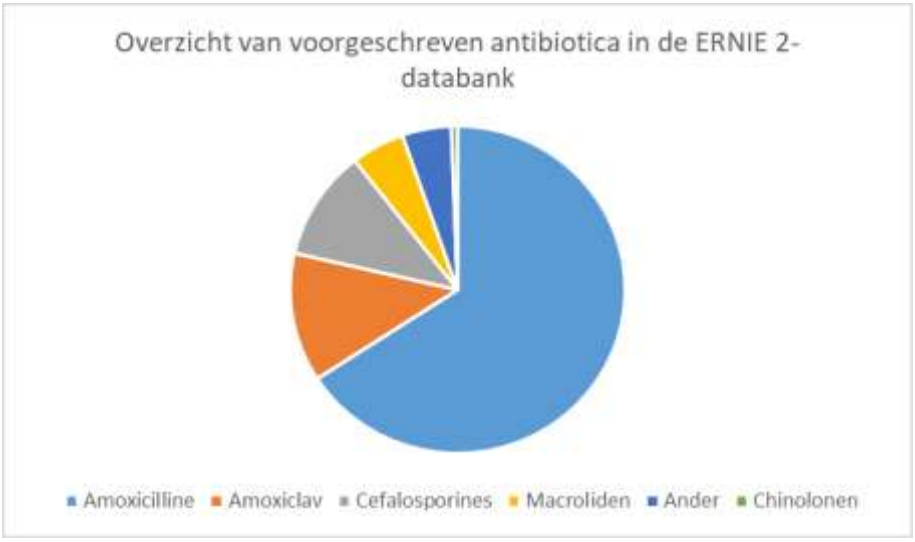
Antibiotica	Totaal (n = 2187) %	Huisarts (n = 925) %	Pediater (n = 1262) %
Meteen	1589 72,7%	580 62,7%	1009 80,0%
Uitgesteld	598 27,3%	345 37,3%	253 20,0%

Tabel 9: Resultaten van al dan niet uitgesteld voorschrijven van antibiotica bij de huisarts en de pediater in de ERNIE 2-databank.

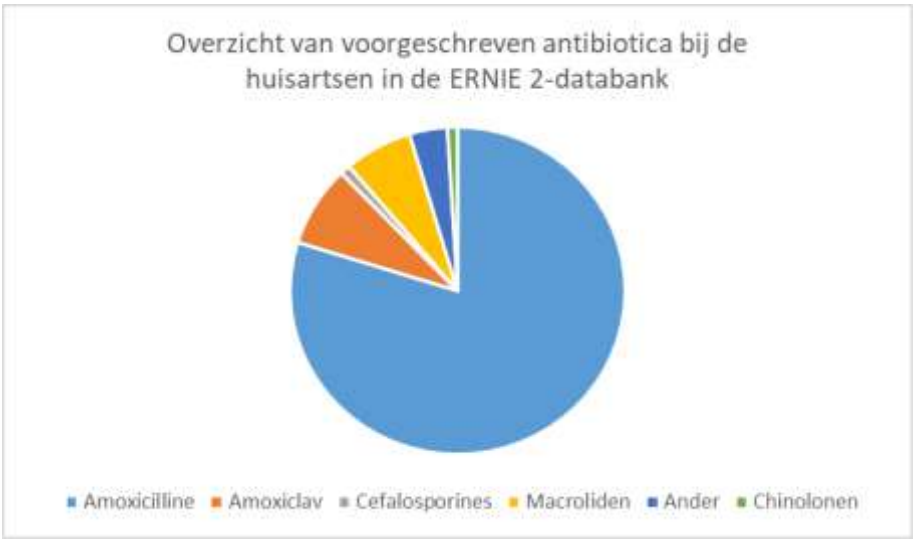
Er werden op basis van stofnaam 22 verschillende antibiotica weerhouden. Voor consultaties waarbij geen specifieke naam van een antibioticum werd gegeven, werd de kolom 'ander' ingevoegd. Van de 22 soorten antibiotica werden vier soorten enkel door pediaters voorgeschreven (ceftriaxone, vancomycine, clindamycine en cefotaxime) en twee soorten enkel door huisartsen (fosfomycine en miocamycine). De overige 16 antibiotica werden door beide artsengroepen voorgeschreven. Gezien het hoge aantal stofnamen, werden deze nog eens onderverdeeld in aparte klassen: 'amoxicilline', 'amoxicilline-clavulaanzuur', 'cefalosporines', 'macroliden', 'chinolonen' en 'ander' (*tabel 10*). Amoxicilline was met 65,8% het meest voorgeschreven antibioticum in de totale database, gevolgd door amoxicilline-clavulaanzuur (12,8%) en cefalosporines (10,9%). *Figuur 1* toont een volledig overzicht. Bij de huisartsen zag de top drie er als volgt uit: amoxicilline werd voor 79,8% voorgeschreven, gevolgd door amoxicilline-clavulaanzuur met 8,0% en macroliden met 6,6%. Bij de pediater opent amoxicilline de top drie met 55,6%, gevolgd door de cefalosporines met 18,1% en amoxicilline-clavulaanzuur met 16,2%. *Figuur 2* en *3* geven een overzicht per klasse.

Amoxicilline	Amoxiclav	Cefalosporines	Macroliden	Chinolonen	Ander
Amoxicilline	Amoxiclav	Cefadroxil	Azithromycine	Ciprofloxacine	Co-trimoxazole
		Cefotaxime	Clarithromycine	Ofloxacine	Flucloxacilline
		Cefuroxime	Clindamycine		Neobacitracine
		Ceftriaxone	Erythromycine		Nitrofurantoïne
			Tobramycine		Thiamfenicol
			Vancomycine		Fusidinezuur
			Miocamycine		Fosfomycine

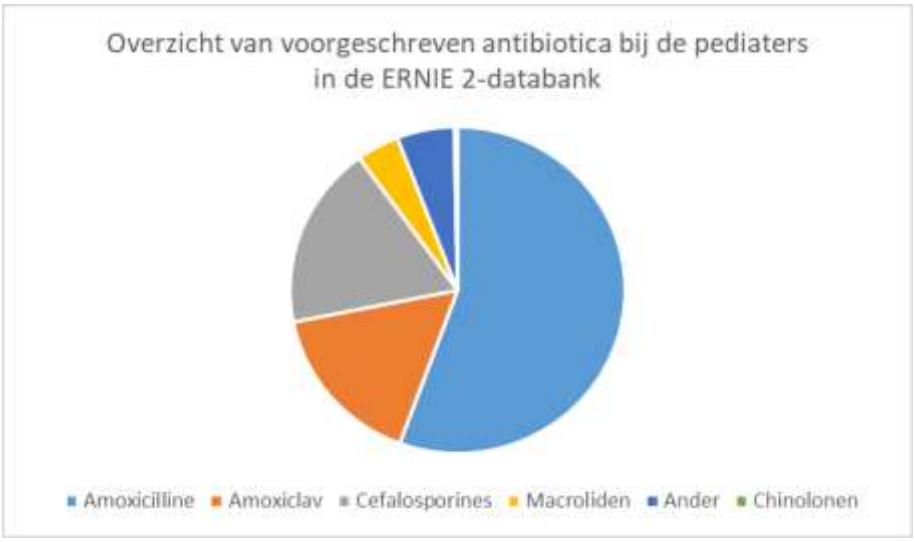
Tabel 10: Overzicht per klasse van de stofnamen van antibiotica voorgeschreven door de artsen in de ERNIE2-studie.



Figuur 1: Overzicht van de voorgeschreven antibiotica in de ERNIE 2-databank.



Figuur 2: Overzicht van voorgeschreven antibiotica bij de huisartsen in de ERNIE 2-databank.



Figuur 3: Overzicht van voorgeschreven antibiotica bij de pediaters in de ERNIE 2-databank.

Voor de top vijf van vooropgestelde werkdiagnosen en de twee meest frequente ernstige infecties werd het voorschrijven van antibiotica bekeken. De resultaten worden weergegeven in *tabel 11*. Het percentage geeft weer voor welk aandeel van elke werkdiagnose antibiotica werden voorgeschreven over de gehele database, bij de huisarts en bij de pediater.

Werkdiagnose	Percentage AB totale database	Percentage AB huisarts	Percentage AB pediater
R74 – acute bovenste luchtweginfectie	16,3	16,7	16,0
A77 – andere virale infectie	12,8	16,2	11,6
R78 – bronchitis/bronchiolitis	39,6	54,7	35,2
H71 – otitis media	69,8	63,4	75,7
D73 – gastro-intestinale infectie	7,5	8,0	7,2
R81 – pneumonie	85,5	87,6	84,8
U71 – urineweginfectie	57,5	58,0	57,2

Tabel 11: Overzicht van het voorschrijven van antibiotica per werkdiagnose in de ERNIE 2-database.

VII. DISCUSSIE

Uit de databank van de ERNIE 2-studie bekwamen we een top vijf van werkdiagnosen bij acuut zieke kinderen: bovenste luchtweginfectie werd vastgesteld in 24,9% van de consultaties, een andere virale infectie in 15,8%, bronchitis in 12,5% van de gevallen, acute otitis media in 11,0% en tenslotte een gastro-intestinale infectie in 8,3% van de consultaties. Daarnaast verkregen we een overzicht van voorgeschreven antibiotica. In 25,2% van de consultaties werd minstens één antibioticum voorgeschreven. Amoxicilline was het meest voorgeschreven antibioticum met 65,8%, gevolgd door amoxicilline-clavulaanzuur met 12,8% en cefalosporines met 10,9%. Voor de top vijf van vooropgestelde werkdiagnosen en de twee frequentste ernstige infecties werd tenslotte het voorschrijfgedrag van antibiotica bekeken. Voor consultaties waarbij pneumonie (één van) de werkdiagnose(s) was, werd in 85,5% van de gevallen een antibioticum voorgeschreven. Dit is het hoogste voorschrijfpercentage. De tweede plaats was voor otitis media met 69,8%, gevolgd door urineweginfecties met 57,5%.

Deze manamathesis, die voortbouwt op de ERNIE2-studie en de databank die hieruit verkregen werd, is waardevol omdat een analyse gemaakt kon worden op een relatief grote databank van 8664 consultaties. De gegevens werden onafhankelijk door twee huisartsen-in-opleiding gecodeerd en op mismatches bekeken via het statistisch programma 'SPSS Statistics', wat de kans op fouten relatief klein maakt. Voor wat we uit de literatuur konden opmaken, zijn er geen echt recente gegevens van diagnosen en het voorschrijven van antibiotica bij acuut zieke kinderen. Dit kan een meerwaarde zijn van dit onderzoek, omdat in de toekomst hierop eventueel kan worden verder gebouwd. Ook de onderverdeling in huisartsen en pediaters en de vergelijking van beide artsengroepen lijkt een positief element van deze studie te zijn, aangezien in de literatuur meestal ofwel de ene groep, ofwel de andere groep werd onderzocht.

Toch zijn er ook beperkingen aan deze manamathesis. Zo bevat de ERNIE2-databank enkel mogelijke werkdiagnosen en geen definitieve einddiagnosen. Bovendien werden in heel wat consultaties meerdere werkdiagnosen vooropgesteld, waar voor andere dan weer geen diagnose werd weerhouden of de werkdiagnose als onzeker werd bestempeld. De absolute aantallen zullen dus nooit helemaal accuraat zijn. Voor wat de resultaten met betrekking tot het voorschrijven van antibiotica betreft, moeten we ook wat reserves inbouwen. Aangezien het om mogelijke werkdiagnosen gaat, kunnen we nooit met zekerheid zeggen voor welke werkdiagnose een antibioticum werd voorgeschreven. Dit kan verklaren waarom bij infecties die als viraal werden benoemd, toch een voorschrift werd opgemaakt. Bovendien waren er soms conflicten in de registratie: in 9,6% van de consultaties waar de artsen aangaven een antibioticum te hebben voorgeschreven werd niet vermeld om welk antibioticum het ging. In zeldzame gevallen (0,2%) verklaarden artsen geen antibioticum te hebben voorgeschreven, maar werd toch een antibioticumnaam vermeld. Ook werd in bijna één op acht consultaties zelfs niets ingevuld bij de vraag of er al dan niet een antibioticum werd voorgeschreven. Hierdoor zou het aantal antibioticavoorschriften mogelijks nog hoger kunnen liggen. Tenslotte werd gebruikgemaakt van het zogenaamde uitgestelde antibioticavoorschrift, maar er is niet geweten wat de waarde hiervan is. Welk advies werd door de voorschrijvende arts gegeven en hoe hebben de ouders hiermee omgesprongen? Het voorschrijven van antibiotica kan dus maar als een soort schatting gezien worden van het effectieve antibioticagebruik. Valt nog te vermelden dat de artsen in de ERNIE2-studie zich bewust waren van de studiesetting waarin ze zich bevonden, wat ertoe geleid kan hebben dat ze een bewuster en beperkter voorschrijfgedrag hanteerden. Dit noemen we het zogenaamde 'Hawthorne effect' (19). De resultaten moeten, rekening houdend met dit alles, uiteraard met een kritische blik bekeken worden.

Wanneer we de resultaten vergelijken met de gegevens uit de literatuurstudie, zien we dat deze grotendeels gelijklopend zijn. De top vijf van vooropgestelde werkdiagnosen is vergelijkbaar met de resultaten die in de studie van *Van den Bruel et al.* (2006) (8) verkregen werden uit de Intego-databank tussen 1998 en 2002, met een omwisseling van plaats drie en vier. Ook de daaropvolgende studie van *Van den Bruel et al.* uit 2007 (7) kwam tot een top vijf. Deze was toch iets verschillend van de twee vorige. Opvallend hier was het overwicht van de bovenste luchtweginfecties (52,3%), de afwezigheid van otitis media en bronchitis en het verschijnen van pneumonie (1,3%) in de top vijf. Een reden hiervoor zou kunnen zijn dat otitis media en bronchitis als 'ander' en/of als 'viraal' werden bestempeld, twee termen die we wel in deze top vijf zien verschijnen. De Australische studie van *Craig et al.* uit 2010 (9) was de enige die virale infectie als nummer één had. De bovenste luchtweginfectie die in de andere studies en ook in de ERNIE 2-databank de meest frequente was, stond hier op de tweede plaats. Het eigen onderzoek van de Intego-databank uit 2015 (5) tenslotte toonde een gelijkaardige top vijf als deze in de ERNIE 2-database, met het grootste verschil op plaats drie en vijf: gastro-intestinale infectie en acute otitis media zijn van plaats gewisseld. Voor de ernstige infecties was pneumonie in alle studies, inclusief deze analyse van de ERNIE 2-databank, de meest frequent gestelde diagnose.

In deze manamathesis werd daarnaast ook een onderscheid gemaakt in kinderen die door de huisarts dan wel door de pediater werden gezien. In beide groepen werd bovenste luchtweginfectie als meest frequente werkdiagnose gezien, gelijkaardig aan de bevindingen hierboven en in de literatuur. De top vijf bestond in beide gevallen uit dezelfde werkdiagnosen, met een iets andere

volgorde. Opvallend is dat huisartsen frequenter de diagnose ‘acute otitis media’ stelden dan dat pediaters dit deden. De huisartsen in de ERNIE 2-databank schreven in totaal (meteen en uitgesteld) meer antibiotica voor (29,4%) dan de pediaters (22,9%). Beide groepen schreven in de meeste gevallen een penicilline voor. Een verklaring voor het verschil in het voorschrijven van antibiotica kan zijn dat huisartsen een hogere drempel ervaren om over te gaan tot technische onderzoeken en daarom een defensiever voorschrijfgedrag hanteren.

Uit alle bovenstaande bevindingen kunnen we besluiten dat verder onderzoek zeker nuttig kan zijn om nog meer info te verzamelen over diagnose en het voorschrijven van antibiotica bij acuut zieke kinderen. Hiervoor kan een beroep gedaan worden op bestaande databanken of kan ook een nieuwe studie worden opgezet. Een andere mogelijkheid is dat met de, nu gecodeerde, gegevens uit de ERNIE 2-databank nog verder onderzoek kan gebeuren naar werkdiagnosen en het voorschrijven van antibiotica per leeftijdscategorie, aangezien nu een overzicht van alle kinderen tussen 1 maand en 16 jaar oud opgemaakt werd. Het kan tenslotte ook een tool zijn om een audit in de individuele huisartsenpraktijk of een pediatrische dienst uit te voeren en zo de hiermee bekomen gegevens te vergelijken met de resultaten in deze manamathesis.

VIII. CONCLUSIE

In deze manamathesis werd een overzicht gemaakt van de werkdiagnoses en het voorschrijven van antibiotica bij acuut zieke kinderen die op consultatie werden gezien bij de huisarts en de pediater, zonder eerdere doorverwijzing. Bovenste luchtweginfecties, virale infecties, bronchitis, otitis media en gastro-intestinale infecties bleken de meest frequent gestelde diagnosen. Antibiotica werden in iets meer dan een kwart van de consultaties voorgeschreven, vooral voor pneumonie, otitis media en urineweginfecties. Penicillines werden het vaakst gebruikt. Er waren voor zowel de vooropgestelde werkdiagnosen als het voorschrijven van antibiotica slechts kleine verschillen te zien als we de vergelijking maakten met de gegevens uit de literatuur. Ook bleken de gestelde diagnosen en het voorschrijven van antibiotica bij de huisartsen en de pediaters gelijkaardig, met mogelijks toch een groter totaal voorschrijfgedrag van antibiotica (meteen en uitgesteld) bij huisartsen dan bij pediaters. Onzekerheid, een grotere drempel voor het hanteren van technische onderzoeken en angst voor een ernstig verloop van een acute infectie bij vooral jonge kinderen werden in eerdere studies als mogelijke redenen aangehaald om een defensief voorschrijfgedrag te verklaren.

De databank van de ERNIE2-studie bleek waardevol om aanmeldingsklachten, werkdiagnosen en het voorschrijven van antibiotica bij acuut zieke kinderen te coderen en te analyseren. Het werk uit deze manamathesis kan in de toekomst gebruikt worden om andere analyses uit te voeren of een vergelijking te maken met andere gegevens uit een individuele praktijk of ziekenhuisdienst. Ook een inclusie van de leeftijd van de kinderen, de subspecialisatie van pediaters of een onderscheid tussen huisartsen die vaak acuut zieke kinderen op consultatie krijgen en degene waarbij dit niet het geval is, zouden in de toekomst leerrijke analyses kunnen opleveren. Verder zou kunnen nagekeken worden of het voorschrijven van antibiotica volgens de richtlijnen gebeurt. Bij huisartsen werd hiervoor al nazicht gedaan op basis van de BAPCOC-richtlijnen (19), voor pediaters zou in verschillende ziekenhuizen in Vlaanderen kunnen nagegaan worden of er specifieke richtlijnen zijn en of deze overal gelijkaardig zijn. Uit deze mogelijke onderzoeken zou dan kunnen bekeken worden welke acties ondernomen kunnen worden om het voorschrijven van antibiotica terug te dringen.

IX. LITERATUURLIJST

1. Bleeker SE, Moons KGM, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Moll HA: **Predicting serious bacterial infection in young children with fever without apparent source.** *Acta Paediatrica* 2001, 90(11):1226-1231.

2. Coenen S, Van Royen P, Vermeire E, Hermann I, Denekens J: **Antibiotics for coughing in general practice: a qualitative decision analysis.** *Fam Pract* 2000, 17(5):380-385.

3. Verbakel JY, Lemiengre MB, De Burghgraeve T, De Sutter A, Bullens DMA, Aertgeerts B, Buntinx F: **Diagnosing serious infections in acutely ill children in ambulatory care (ERNIE 2 study protocol, part A): diagnostic accuracy of a clinical decision tree and added value of a point-of-care C-reactive protein test and oxygen saturation**. *BMC Pediatrics* 2014, 14:207.

4. Lemiengre MB, Verbakel JY, De Burghgraeve T, Aertgeerts B, De Baets F, Buntinx F, De Sutter A, on behalf of the ERNIE 2 collaboration: **Optimizing antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care (ERNIE 2 study protocol, part B): a cluster randomized, factorial controlled trial evaluating the effect of a point-of-care C-reactive protein test and a brief intervention combined with written safety net advice.** *BMC Pediatrics* 2014, 14:246.

5. Intego-tool: https://intego.gbiomed.kuleuven.be/intego-apps/inc_prev_v0/

6. Fleming DM, Smith GE, Charltoon JR, et al. **Impact of infections on primary care – greater than expected.** *Commun Dis Public Health* 2002, 5:7-12.

7. Van den Bruel A, Aertgeerts B, Bruyninckx R, Aerts M, Buntinx F: **Signs and symptoms for diagnosis of serious infections in children: a prospective study in primary care.** *Br J Gen Pract* 2007, 57:538-546.

8. Van den Bruel A, Bartholomeeusen S, Aertgeerts B, Truyers C, Buntinx F: **Serious infections in children: an incidence study in family practice.** *BMC Fam Pract* 2006, 7:23-23.

9. Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayen A, Irwig I, Fitzgerald DA, Isaacs D, McCaskill M: **The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses.** BMJ 2010, 349:c1594.

10. Mainous AG, Hueston WJ, Love MM: **Antibiotics for colds in children. Who are the high prescribers?** *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998, 152:349-352.

11. Watson RL, Dowell SF, Jayaraman M, Keyserling H, Kolczak M, Schwartz B: **Antimicrobial use for pediatric upper respiratory tract infections: reported practice, actual practice, and parent beliefs.** *Pediatrics* 1999, 104(6):1251-1257.

12. Truyers C, Goderis G, Dewitte H, Akker MV, Buntinx F: **The Intego database: background, methods and basic results of a Flemisch general practice-based continuous morbidity registration project.** *BMC Med Inform Decis Mak* 2014, 14(1):48.

13. de Bont EGPM, van LOO IHM, Dukers-Muijrers NHTM, Hoeve CJPA, Bruggeman CA, Dinant GJ, Cals JWL: **Oral and topical antibiotic prescriptions for children in general practice.** *Arch Dis Child* 2013, 98:228-231.

14. Henderson J, Valenti L, Miller GC: **General practice antibiotic prescribing for management of otitis media in children.***The Royal Australian College of General Practitioners* 2016, 45(6):363-365.

15. Ivanovska V, Hek K, Mantel Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Nielen MMJ, van Dijk L: **Antibiotic prescribing for children in primary care and adherence to treatment guidelines.** *J Antimicrob Chemother* 2016, 71:1707-1714.

16. Palmer DA, Bauchner H: **Parents' and physicians' views on antibiotics.** *Pediatrics* 1997, 99(6).

17. Britten N, Ukoumunne O: **The influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' perceptions and the decision to prescribe: a questionnaire survey.** *BMJ (Clinical research ed)* 1997, 315(7121):1506-1510.

18. Verbakel JY, De Burghgraeve T, Lemiengre MB, De Sutter A: **Validating a decision tree for serious infection: Diagnostic accuracy in acutely ill children in ambulatory care.** *BMJ Open* 2015, 5(8):e008657.

19. Lemiengre M: **Tackling inappropriate antibiotic prescribing to acutely ill children in primary care.** Hoofdstuk 3: **Point-of-care CRP matters: normal CRP levels reduce immediate antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care: a cluster randomized controlled trial**. PhD-thesis 2018.

X. BIJLAGEN

Bijlage 1: Goedgekeurd studieprotocol

Kinderen vormen een belangrijke groep in de algemene patiëntenpopulatie. In de huisartspraktijk komen ouders in de meeste gevallen op consultatie met hun kind(eren) omwille van een acuut ontstaan ziektebeeld. Ernstige infecties bij kinderen zoals sepsis, meningitis, pyelonefritis, osteomyelitis en cellulitis zijn zeldzaam, maar kunnen een ernstig verloop hebben (Bleeker SE et al., 2011). De angst voor de mogelijk ernstige gevolgen van een infectie bij kinderen en de onzekerheid bij ouders en artsen zorgen voor een defensief voorschrijfgedrag van antibiotica (Coenen S et al, 2000). Het is belangrijk om ernstige infecties bij kinderen vroegtijdig te herkennen in de eerste lijn en adequaat door te verwijzen naar de tweede lijn om complicaties te voorkomen.

De ERNIE 2-studie, een prospectief doctoraatsonderzoek uitgaande van de diensten huisartsgeneeskunde en kindergeneeskunde van UZ/KU Leuven en UZ/UGent, zocht uit welke factoren in anamnese en klinisch onderzoek bij kinderen tussen 1 maand en 16 jaar oud met een acuut ontstane infectie (minder dan 5 dagen) op consultatie bij de huisarts en de pediater een ernstig verloop zouden kunnen voorspellen. Alle informatie (reden voor consultatie, anamnese, klinisch onderzoek, bijkomende technische onderzoeken, voorschrift, voorlopige diagnose) verkregen vanuit deze consultaties werd ingegeven in een databank. Een beslisboom met 4 parameters (gevoel van "hier klopt iets niet", kortademigheid, temperatuur > 39,95°C en diarree bij kinderen tussen 1 en 2,5 jaar) opgemaakt door Van den Bruel A et al. (2007) vormde de basis van deze studie. Met een gevoeligheid en een negatief voorspellende waarde van bijna 100% is deze beslisboom een nuttige tool om een ernstig verloop van infecties te voorspellen of uit te sluiten. In deel A van de ERNIE 2-studie werd bij alle kinderen die op één of meerdere parameters van de beslisboom positief scoorden via een vingerprik de ontstekingswaarde in het bloed nagegaan. Door de vergelijking te maken met kinderen die negatief scoorden op de beslisboom, kon de voorspellende waarde van deze ontstekingsparameter onderzocht worden (Verbakel JY, et al., 2014). In deel B van de studie werd nagegaan hoe enerzijds de waarde van ontsteking in het bloed en anderzijds een goede communicatie tussen arts en ouders ervoor zouden kunnen zorgen dat antibiotica niet onnodig worden voorgeschreven (Lemiengre MB et al., 2014).

Het is de bedoeling om met deze manamathesis de reden voor consultatie ("reason for encounter") bij de huisarts en de pediater te coderen. Ook de voorlopige diagnoses die bij de pediater gesteld werden, zullen gecodeerd worden. Voor de consultaties bij de huisarts werd dit reeds uitgevoerd. De codering van de diagnoses zal gebeuren volgens de ICPC (International Classification of Primary Care). Dit werk zal onder twee HAIO's verdeeld worden. Daarna zal het onderzoek in twee delen worden opgesplitst: enerzijds zal onderzocht worden hoe de "Reason for encounter" uiteindelijk in een werkdiagnose wordt omgezet, anderzijds zal worden nagekeken hoe vaak antibiotica werden voorgeschreven voor bepaalde werkdiagnosen en waar mogelijk of dit gebeurde volgens de richtlijnen. Voor beide onderdelen zal nagekeken worden of er een verschil bestaat tussen huisartsen en pediaters.

Bijlage 2: Goedkeuring Ethisch Comité UZ Gent

Afz.: Commissie voor Medische Ethiek

UZ Gasthuisberg
Commissie Med. Ethiek van de UZ KULeuven
Herestraat 49
3000 LEUVEN

contact
Muriel Fouquet
Commissie voor Medische Ethiek

telefoon
+32 (0)9 332 33 36
+ 32 (0)9 332 66 13
(secretariaat)

e-mail
Muriel.fouquet@uzgent.be
Ethisch.comite@uzgent.be

ons kenmerk
2018/0309

Uw kenmerk

datum
19 maart 2018

pagina
1/1

Betreft: Opmerkingen van Ethisch Comité UZ Gent in hoedanigheid van lokaal ethisch comité voor project met als titel:
MaNaMa Debbie Waelkens: Data-analyse van het voorschrijven van antibiotic bij acuut zieke kinderen: welke antibiotic worden voorgeschreven en verlcopt dit volgens de richtlijnen
Belgisch Registratienummer: ???

Geachte

Met betrekking tot bovenvermeld project kan het Ethisch Comité UZ Gent het volgende meedelen:

1. Betreffende het protocol zijn er geen opmerkingen
2. Prof. dr. A. DE SUTTER en medewerkers hebben de bekwaamheid en beschikken over de nodige faciliteiten om aan het onderzoek deel te nemen.
3. Betreffende het informatie - en toestemmingsformulier zijn er volgende opmerkingen:
   - Gelieve te vermelden dat de goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan UZ KULeuven gebeurde na consultatie van de Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan UGent/ UZ Gent.
4. Er zijn ten slotte nog de volgende aanpassingen noodzakelijk aan het lokale adviesaanvraagformulier:
   - Sectie 5: kopie van goedkeuring lopend onderzoek werd niet toegevoegd
   - Sectie 6: startdatum in het verleden, dit kan niet, graag aanpassen aub
   - Sectie 11: er kan slechts één opdrachtgever zijn (Leuven?)
   - Sectie 12c: gelieve de vraag te beantwoorden aub
   - Sectie 16: graag de no-fault verzekering aanvullen aub (Leuven?)
   - Sectie 17: in te vullen aub

Bij uw eventueel positief advies, en om dit lokaal te kunnen bevestigen, ontvingen wij graag eventuele aanpassingen van het patiënteninformatie- en toestemmingsformulier.

Met hoogachting,

Muriel Fouquet
Stafmedewerker
I.o.v. Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter Commissie voor Medische Ethiek UGent/UZ Gent

ALGEMENE DIRECTIE
Commissie voor Medische Ethiek

VOORZITTER
Prof.dr. D. Matthys

SECRETARIS
Prof.dr. J. Decruyenaere

STAFMEDEWERKER
Sabine Van de Moortele
T +32(09) 332 66 54
Muriel Fouquet
T +32(09) 332 33 36

SECRETARIAAT
Wendy Van de Velde
T +32(09) 332 56 23
Sandra De Paepe
T +32(09) 332 28 88
Davina Verbeke
T +32(09) 332 41 61
Ann Hennebicke
T +32(09) 332 22 66

INGANG 75
ROUTE 7522

Afz.: Commissie voor Medische Ethiek

Prof. dr. An DE SUTTER
Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg
Kliniekgebouw 3 - 1ste Verdieping
ALHIER

contact	telefoon	e-mail	
Sandra De Paepe Commissie voor medische Ethiek	+32 (0)9 332 26 88	Ethisch.comite@uzgent.be sandra.depaepe@uzgent.be	
Ons kenmerk	Uw kenmerk	datum	pagina
2018/0309		3-apr-18	1/2

Betreft :

Advies voor monocentrische studie met als titel:

Data-analyse van het voorschrijven van antibiotica bij acuut zieke kinderen: welke antibiotica worden voorgeschreven en verloopt dit volgens de richtlijnen?
(MaNaMa Debbie Waelkens)

Belgisch Registratienummer: B670201836057

* Adviesaanvraagformulier dd. 28/02/2018 (volledig ontvangen dd. 07/03/2018)
* Informatie- en toestemmingsformulier voor de ouders
* Informatie- en toestemmingsformulier voor het kind jonger dan 12 jaar
* Informatie- en toestemmingsformulier voor het kind ouder dan 12 jaar
* Antwoord onderzoekers
  via mail dr. M. Lemiengre dd. 28/03/2018 op opmerkingen EC dd. 27/03/2018

Advies werd gevraagd door:
Prof. dr. A. DE SUTTER ; Hoofdonderzoeker

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD. ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 28/03/2018. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 28/03/2019, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.
Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 28/03/2018. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 28/03/2019, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.
Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 17/04/2018

THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 17/04/2018

ALGEMENE DIRECTIE
Commissie voor Medische Ethiek

VOORZITTER
Prof.dr. D. Matthys

SECRETARIS
Prof.dr. J. Demuyenaere

STAFMEDEWERKER
Muriel Fougaert
T +32(09) 332 33 35
Sabine Van de Moortele
T +32(09) 332 66 54

SECRETARIAAT
Wendy Van de Velde
T +32(09) 332 56 23
Sandra De Paepe
T +32(09) 332 26 88
Ann Haenabalcke
T +32(09) 332 22 66
Gavine Verbeke
T +32(09) 332 22 66

INGANG 75
ROUTE 7022

UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT
Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
www.uzgent.be

- *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
- *Het Ethisch Comité bekrachtigt dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
- *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers ervoor te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
- *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
- *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
- *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*

- *The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
- *The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*
- *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.*
- *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
- *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
- *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee

Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

CC: De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimetra Clinics
UZ Gasthuisberg - Commissie Med. Ethiek van de UZ KULeuven: Herestraat 49, 3000 LEUVEN
FAGG - Research & Development; Victor Hortaplein 40, postbus 40, 1060 Brussel
Prof. dr. A. DE SUTTER - UZ Gent - Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg

UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT
Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
www.uzgent.be