

**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER
2025**

VOOR U GELEZEN

Nieuw hulpmiddel voor een rationeler gebruik van antibiotica bij kinderen. De Belgische ARON-studie

Bij acuut zieke kinderen in de ambulante zorg worden nog te vaak onnodig antibiotica voorgeschreven. Kan een *clinical decision tool*, ontwikkeld door Belgische onderzoekers, artsen ondersteunen om te bepalen wanneer antibiotica wel of niet nodig zijn?

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Stopzettingen van commercialisatie

- ketoprofen systemisch (Rofenid®)
- mivacurium (Mivacron®)
- terazosine 2 mg (Terazosab®)

Nieuw hulpmiddel voor een rationeler gebruik van antibiotica bij kinderen. De Belgische ARON-studie

Bij acuut zieke kinderen in de ambulante zorg worden nog te vaak onnodig antibiotica voorgeschreven. Verder inzetten op rationeel gebruik van antibiotica is dan ook cruciaal. Een Belgische studie, gefinancierd door het KCE en gepubliceerd in *The Lancet*, onderzocht of een *clinical decision tool* artsen kan ondersteunen om te bepalen wanneer een antibioticum wel of niet nodig is.

Kernboodschappen

- De studie werd uitgevoerd bij Belgische huisartsen en pediaters in de ambulante zorg en includeerde kinderen van 6 maand tot 12 jaar met een acute ziekte-episode.
- Gebruikelijke zorg (*controlegroep*) werd vergeleken met toepassing van een *clinical decision tool* (*interventiegroep*) die gebaseerd was op:
 - (1) een gevalideerde diagnostische beslisboom om ernstige infecties uit te sluiten (niet-pluisgevoel bij de arts, kortademigheid, koorts > 40°C),
 - (2) een gerichte *point-of-care* CRP-test en
 - (3) vangnetadvies (*safety-netting* advies).
- Resultaat: minder kinderen in de interventiegroep kregen een antibioticumvoorschrift, zonder dat de risico's toenamen.** In de interventiegroep kreeg 16% van de kinderen een voorschrift tijdens de consultatie versus 22% in de controlegroep (*adjusted* absolute risicoreductie van 5,1%, *Number Needed to Treat* van ongeveer 20). Toepassing van de *clinical decision tool* leidde niet tot een langere ziekte duur, of tot meer bijkomende onderzoeken, raadplegingen of antibioticumvoorschriften tijdens de follow-up-periode van 30 dagen.
- De auteurs van de bijhorende commentaar in *The Lancet* benadrukken de zeer degelijke opzet en uitvoering van de studie en het klinische belang ervan. Of de *clinical decision tool* op brede schaal succesvol kan geïmplementeerd worden, hangt onder andere af van de mate waarin artsen kunnen afgaan op hun klinische inschatting (niet-pluisgevoel), van de toegang tot CRP-sneltesten, en van de kosteneffectiviteit van de *clinical decision tool*.

Waarom is deze studie belangrijk?

- Antibioticaresistentie is een wereldwijd gezondheidsprobleem**, verantwoordelijk voor miljoenen/honderdduizenden sterftegevallen per jaar.

Er werd geschat dat in 2019 ongeveer 5 miljoen sterftegevallen (604 000 in hoge-inkomstlanden) geassocieerd waren met bacteriële resistentie, waarvan ongeveer 1,3 miljoen (141 000 in hoge-inkomstlanden) direct te wijten aan bacteriële resistentie (zie Folia november 2022). Met andere woorden, ongeveer 5 miljoen sterftes zijn het gevolg van infecties die niet zouden voorgekomen zijn mocht er geen resistente kiem geweest zijn (bv. ziekenhuisinfecties), en 1,3 miljoen doden die niet zouden voorgekomen zijn mocht de resistente kiem een niet-resistente kiem geweest zijn.

- Het verband tussen **antibioticagebruik** en antibioticaresistentie staat vast. Bij **kinderen met acute ziekte in de ambulante zorg** worden nog te vaak onnodig antibiotica voorgeschreven. Verder inzetten op rationeel gebruik van antibiotica is dan ook cruciaal.
- Huisartsen geven vaak **diagnostische onzekerheid** aan als reden om antibiotica voor te schrijven. Een Cochrane review (2022)¹ toonde al dat *point-of-care* CRP-testen artsen mogelijk helpen om minder antibiotica voor te schrijven bij patiënten met acute luchtweginfecties. De auteurs van de review pleitten voor bijkomend onderzoek bij kinderen en voor studies naar gevalideerde CRP-afkapwaarden. De onderzoekers van de Belgische ARON-studie onderzochten of een ***clinical decision tool*** artsen kan **ondersteunen** bij hun beslissing om bij acuut zieke kinderen in de ambulante zorg wel of niet antibiotica voor te schrijven.² De *clinical decision tool* combineerde een gevalideerde beslisboom om ernstige infecties uit te sluiten met een gerichte point of care CRP-test en vangnetadvies. De studie werd gefinancierd door het KCE.

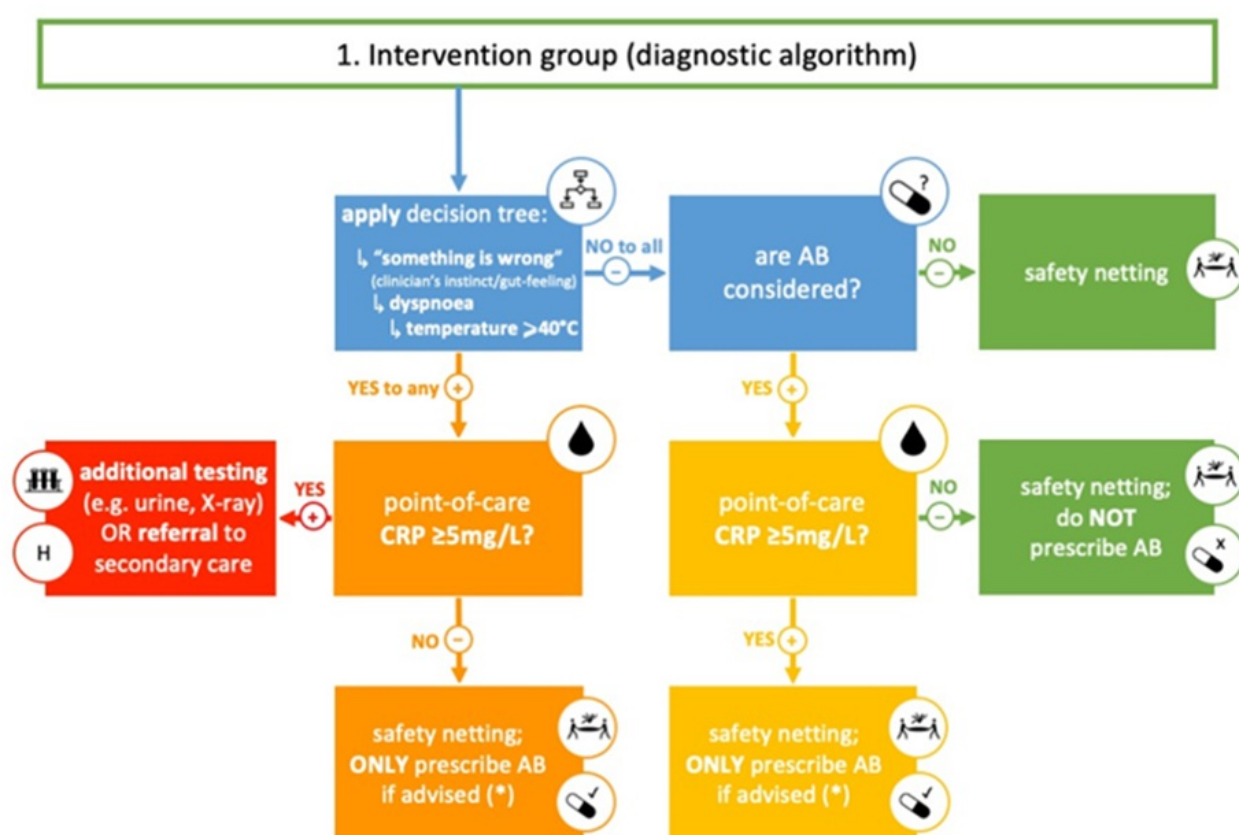
Opzet van de studie

- Multicenter, pragmatische, cluster-gerandomiseerde gecontroleerde studie (periode 2021-2023) bij Belgische huisartsen en pediaters in de ambulante zorg. De deelnemers aan de studie waren kinderen van 6 maand tot 12 jaar met een acute ziekte-episode (d.w.z. ≤ 10 dagen).
- 171 praktijken werden gerandomiseerd ofwel tot het gebruik van ***clinical decision tool*** (82 praktijken, met **2988 kinderen**: de *interventiegroep*) ofwel tot **gebruikelijke zorg** (89 praktijken, met **3762 kinderen**: de *controlegroep*). Vóór de start van de studie kregen artsen in beide groepen training over de geldende aanbevelingen rond rationeel voorschrijven van antibiotica bij kinderen in de ambulante zorg (BAPCOC-gids, op ogenblik van studie versie november 2019, en RIZIV-consensusvergadering van 2016 over rationeel antibioticagebruik bij kinderen).

- De **clinical decision tool** in de interventiegroep bestond uit volgende elementen:
 - Een *gevalideerde diagnostische beslisboom* om ernstige infecties met nood voor hospitalisatie uit te sluiten: niet-pluisgevoel bij de arts, kortademigheid, koorts > 40°C.
 - Een *gerichte point-of-care CRP-test*: CRP-test via vingerprik (resultaat binnen de 4 minuten), met als afkapwaarde 5 mg/L.
 - Vangnetadvies (*safety-netting advies*): schriftelijke informatie die de ouders toelaat in te schatten wanneer hulp te zoeken als de aandoening niet verbetert of verslechtert.

Figuur 1 toont het diagnostisch algoritme van de *clinical decision tool*. Elke interventie begint met het scoren van de vragen van de beslisboom. Op basis van de antwoorden wordt de arts naar een andere vraag of actie geleid. Indien de arts besliste om antibiotica voor te schrijven, diende dit in lijn te zijn met de geldende aanbevelingen. De figuur (Engelstalig) is overgenomen vanuit de website artrial.be, met toestemming van de eerste auteur van de *The Lancet*-publicatie.

Figuur 1. diagnostisch algoritme van de *clinical decision tool* [(*) BAPCOC-gids en RIZIV-consensusvergadering over rationeel antibioticagebruik bij kinderen in de ambulante zorg]



- Primair eindpunt** (superioriteitsanalyse): aantal kinderen met een voorschrift voor antibiotica (zowel voor onmiddellijke antibioticumbehandeling als een uitgesteld voorschrift) tijdens de indexconsultatie (= dag 0, met follow-up van 30 dagen).
- Co-primaire eindpunten** (non-inferioriteitsanalyse): aantal dagen tot volledig herstel; aantal kinderen met bijkomende onderzoeken (bv. medische beeldvorming, bloed- of urinetest) tijdens de indexconsultatie en/of follow-up; aantal vervolgspraken tijdens de follow-up; aantal kinderen bij wie tijdens de follow-up antibiotica werden voorgeschreven.
- Exploratoire eindpunten** (geen statistische power om deze uitkomsten te toetsen): onder andere aantal doorverwijzingen naar het ziekenhuis of ziekenhuisopnames, sterftegevallen.

Resultaten in het kort

- 92% van de kinderen werd geïncludeerd door een huisarts.
- De mediane leeftijd van de kinderen bedroeg **3,8 jaar** [6m-1j.: 29%; 2-6j.: 45%; 7-12j.: 26%]. 51% waren jongens.
- Artsen in de interventiegroep gaven aan dat ze zich voor 95% van de kinderen aan de *clinical decision tool* hielden.

- **Primair eindpunt: minder kinderen in de interventiegroep kregen een antibioticumvoorschrift** tijdens de indexconsultatie dan in de controlegroep: 16% versus 22% respectievelijk: *adjusted* absolute risicoreductie van 5,1%, met een Number needed to treat van ongeveer 20; *adjusted* odds-ratio van 0,72. De resultaten waren statistisch significant.

- Adjusted odds-ratio **0,72** (95%-BI van 0,55 tot 0,94). Adjusted absolute risicoreductie **5,1%** (95%-BI van 1,0 tot 8,5).
- NB: 75% van de voorschriften betrof amoxicilline, met weinig verschil tussen de groepen.

- **Co-primaire eindpunten:** de clinical decision tool leidde **niet** tot een langere ziekteduur, noch tot meer bijkomende onderzoeken, raadplegingen of antibioticumvoorschriften tijdens de follow-up-periode.

Interventiegroep versus controlegroep:

- gemiddeld aantal dagen tot volledig herstel: 4,6 versus 4,7 (*non-inferior*);
- aantal kinderen met bijkomende onderzoeken tijdens de indexconsultatie en/of follow-up: 11% versus 14% (*non-inferior*);
- aantal herhaalde raadplegingen gedurende de follow-up: 26% versus 26% (*non-inferior*);
- aantal kinderen bij wie gedurende de follow-up antibiotica werden voorgeschreven: 10% versus 11% (*non-inferior*).

- **Exploratoire eindpunten:** er waren geen verschillen tussen de groepen wat betreft ziekenhuisverwijzingen of bijkomende onderzoeken tijdens de opvolgperiode, noch in ziekenhuisopnames bij de indexconsultatie. Er overleden geen kinderen tijdens de studie.
- Een **ongewenst event** werd gerapporteerd bij 102 kinderen; 90 van deze kinderen werden gehospitaliseerd (“ernstig” event): 30 (1%) in de interventiegroep, 60 (2%) in de controlegroep. De events werden door de behandelende arts niet causaal gelinkt aan de studieprocedures.

Beperkingen van de studie

- Enkel praktijken die bereid waren een voorafgaande training te volgen, namen deel aan de studie. Dit kan het voorschrijfgedrag in zowel de controlegroep als de interventiegroep hebben beïnvloed. De vrijwillige deelname kan er voor hebben gezorgd dat vooral de meer gemotiveerde praktijken deelnamen aan de studie.
- Selectiebias in de recrutering van de kinderen kan niet uitgesloten worden.

Enkele commentaren

- Deze studie in Belgische praktijken van huisartsen en pediaters in de ambulante zorg toont aan dat de onderzochte *clinical decision tool* leidde tot minder antibioticumvoorschriften bij acuut zieke kinderen tussen 6 maand en 12 jaar: absolute risicoreductie van 5,1%, Number Needed to Treat van ongeveer 20. De bevinding dat artsen de *clinical decision tool* bij 95% van de kinderen toepasten, ondersteunt de haalbaarheid en aanvaardbaarheid ervan in de dagelijkse praktijk. Wel gaat het in de studie om gemotiveerde artsen die de BAPCOC-aanbevelingen volgen, en er kan gesteld worden dat in de controlegroep ‘optimale gebruikelijke zorg’ werd gegeven.
- De auteurs van de **bijhorende commentaar in *The Lancet***³ benadrukken dat de studie erg degelijk is opgezet en uitgevoerd, en dat ze belangrijk is omdat ze een relevante klinische vraag behandelt. Volgens hen ligt de **grootste sterkte** van de studie in het sequentieel gebruik van de diagnostische beslisboom, gevolgd door een *point-of-care* CRP-test bij de kinderen die positief scoorden op de beslisboom. Hierdoor werden mogelijk minder antibiotica “voor de zekerheid” voorgeschreven, wat dan een mogelijke verklaring is voor het verminderd antibioticumvoorschrijven.³
- Of de *clinical decision tool* op brede schaal succesvol kan **geïmplementeerd** worden, hangt onder andere af van de mate waarin artsen kunnen afgaan op hun klinische inschatting (niet-pluisgevoel), van de toegang tot CRP-sneltesten, en van de kosteneffectiviteit van de *clinical decision tool* (de kosten-effectiviteit zal onderwerp zijn van een latere publicatie). Ook moeten bijkomende studies de klinische effectiviteit, veiligheid en kosten-bateneffectiviteit in andere landen onderzoeken alvorens de *clinical decision tool* daar kan geïmplementeerd worden.²

Bronnen

1 Smedemark SA, Aabenhus R, Llor C, Fournaise A, Olsen O, Jørgensen KJ. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in people with acute respiratory infections in primary care. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 10. Art. No.: CD010130. DOI: 10.1002/14651858.CD010130.pub3.

2 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. *The Lancet* 2025;406:1599-610 (doi:10.1016/S0140-6736(25)01239-5). Zie ook website KCE. Protocol van de studie beschreven in BMJ Open (doi:10.1136/bmjopen-2021-058912).

3 Hay AD, Brown E. Comment. Reducing just-in-case primary care antibiotic prescribing in children. *The Lancet* 2025;406:1538-40 (doi:10.1016/S0140-6736(25)01336-4).

Nieuwigheden geneesmiddelen november 2025

Stopzettingen van commercialisatie

- ketoprofen systemisch (Rofenid®)
- mivacurium (Mivacron®)
- terazosine 2mg (Terazosab®)

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

: geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities: RMA*) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min/1,73 m²).

contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m² of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 30 oktober 2025 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van december.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 21 november 2025 aangepast.

Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.

De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

ketoprofen systemisch (Rofenid®)

De orale vorm van ketoprofen (Rofenid®), een niet-steroïde anti-inflammatoir middel, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Rofenid had als indicaties in de SKP de behandeling van verschillende osteo-articulaire aandoeningen en de behandeling van pijn (tandpijn, primaire dysmenorroe en hoofdpijn). Er bestaan geen specialiteiten meer op basis van systemisch ketoprofen. Cutaan ketoprofen is nog beschikbaar, maar geeft meer kans op allergische reacties en fotosensibiliteit dan de andere lokale NSAID's, zie 9.1.2.1. NSAID's voor lokaal gebruik. Er zijn systemische alternatieven beschikbaar, zie 9.1.1.2. Arylpropionzuurderivaten. Gezien de frequente ongewenste effecten van NSAID's is een evaluatie van de risico-batenverhouding belangrijk voor elk gebruik.

mivacurium (Mivacron®)

Mivacurium (Mivacron®, oplossing voor injectie, voor gebruik in het ziekenhuis), met als indicatie relaxatie van de spieren bij anesthesie, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Er zijn geen specialiteiten meer op basis van mivacurium. Andere curarisantia zijn beschikbaar als alternatieven, zie 18.1.3. Curarisantia (neuromusculaire blokkers).

terazosine 2 mg (Terazosab®)

Terazosine 2 mg (Terazosab®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Terazosine heeft als indicaties in de SKP de behandeling van hypertensie (alleen gebruikt of in combinatie met een ander geneesmiddel) en de behandeling in monotherapie van symptomen van benigne prostaathyperplasie. Terazosine is nog beschikbaar in de sterktes van 5 en 10 mg. Om ernstige hypotensie te vermijden wordt aangeraden te starten met 1 mg, wat niet meer mogelijk is met de sterktes die in België beschikbaar zijn.

Het is mogelijk om terazosine 2 mg in deelbare tabletten in te voeren, zie Inleiding 2.11.15.1. De tabletten van 5 en 10 mg kunnen worden geplet, dus een magistrale bereiding met de gewenste sterkte kan worden overwogen als alternatief.

Bronnen

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.