

## Antibiotica bij kinderen met koorts

### Samenvatting

Elshout G, Kool M, Van der Wouden JC, Moll HA, Koes BW, Berger MY. Antibiotica bij kinderen met koorts. *Huisarts Wet* 2013;56(2):58-61.

**INLEIDING** Huisartsen schrijven vaak antibiotica voor aan kinderen met koorts. Patiëntkenmerken en symptomen die gerelateerd zijn aan antibioticavoorschriften geven zicht op de overwegingen van de huisarts. Wij onderzochten de hoeveelheid antibioticavoorschriften bij kinderen die de huisartsenpost bezochten met koorts en bekeken welke patiëntkenmerken en symptomen hieraan gerelateerd zijn.

**METHODE** Kinderen (3 maanden tot 6 jaar) kwamen in aanmerking voor inclusie wanneer de ouders contact opnamen met de huisartsenpost met koorts als belangrijkste reden. Symptomen en antibioticavoorschriften werden op gestandaardiseerde wijze genoteerd.

**RESULTATEN** Van de 443 geïncludeerde kinderen kregen er 121 telefonisch advies en 322 een consult op de huisartsenpost. Bij deze laatste groep schreef de huisarts 117 kinderen (36,3%) antibiotica voor; dit was 26,5% (117/443) van de totale onderzoekspopulatie. In de multivariate analyse waren de volgende kenmerken en symptomen positief gerelateerd aan een antibioticavoorschrift: ongeruste ouders (OR 2,02; 95%-BI 1,06-3,58), zieke indruk (OR 3,26; 95%-BI 1,30-8,20), oorspijn resulterend in veranderd gedrag of slaappatroon (OR 2,59; 95%-BI 1,06-6,30), tekenen van een keelontsteking (OR 2,37; 95%-BI 1,35-4,15) en verminderde urineproductie (OR 2,00; 95%-BI 1,17-3,41). Voor de leeftijd van 3 tot 6 maanden en de hoogte van de rectale temperatuur vonden we een negatieve associatie (respectievelijk OR 0,17; 95%-BI 0,03-0,74 en OR 0,52; 95%-BI 0,37-0,71).

**CONCLUSIE** Een op de vier kinderen met koorts kreeg op de huisartsenpost antibiotica voorgeschreven. De patiëntkenmerken en symptomen geassocieerd met een antibioticavoorschrift verklaren slechts voor een klein deel de afwegingen van de huisarts.

### INLEIDING

Koorts bij kinderen is een veelvoorkomende reden om contact op te nemen met de huisarts.<sup>1</sup> Koorts wordt vaak veroorzaakt door milde infecties en medische interventie is zelden nodig. In de eerste lijn zijn ernstige infecties zeldzaam.<sup>2</sup> Huisartsen baseren hun behandeling op de NHG-Standaard Kinderen met koorts.<sup>3</sup> Bij een duidelijke focus van de koorts

verwijst deze standaard naar de ziektespecifieke NHG-Standaarden, waarin onder andere aanbevelingen voor het gebruik van antibiotica staan.<sup>4,7</sup> Preventie van onnodige antibioticavoorschriften is echter wenselijk, omdat deze een belangrijke oorzaak vormen van het ontstaan van antibioticaresistentie.<sup>8,9</sup>

We beschrijven de frequentie van antibioticavoorschriften bij kinderen met koorts die een huisartsenpost (HAP) bezoeken, en onderzoeken welke patiëntkenmerken en symptomen gerelateerd zijn aan deze antibioticavoorschriften.

### METHODE

We hebben dit cohortonderzoek uitgevoerd op HAP-Zuid in Rotterdam (adherentiegebied ongeveer 300.000 inwoners). We includeerden alle kinderen – in leeftijd variërend van 3 maanden tot 6 jaar – voor wie men in verband met koorts contact met de HAP zocht, tussen december 2004 tot januari 2006 (van maandag- tot en met donderdagavonden). Koorts moest de hoofdreden van het consult zijn, maar kinderen mochten bijkomende klachten hebben (bijvoorbeeld oorspijn, hoesten, enzovoort). We excludeerden kinderen voor deze analyse als ze in de voorgaande twee weken al geïncludeerd waren ( $n = 11$ ), onmiddellijk na consultatie van de HAP werden opgenomen ( $n = 19$ ), op het moment van consultatie al antibiotica kregen ( $n = 44$ ), de ouders niet goed Nederlands spraken ( $n = 151$ ) of de ouders geen informed consent gaven ( $n = 618$ ).

Wanneer de ouders contact opnamen met de HAP, voerde men daar de triage op gebruikelijke wijze uit aan de hand van de NHG-triagewijzer.<sup>10</sup> Voor dit onderzoek vroegen we tevens een gestructureerde triagelijst in te vullen. De ouders kregen op basis van de triage telefonisch advies, of een consult of visite aangeboden. Ten tijde van dit onderzoek had de huisarts op de HAP nog geen inzage in de medische dossiers van de eigen huisarts van de patiënt. Alle kinderen in het onderzoek kregen binnen 24 uur een aanvullend huisbezoek van een ge-

### Wat is bekend?

- Koorts is bij kinderen een veelvoorkomend symptoom, maar behoeft vaak geen medische interventie.

### Wat is nieuw?

- Meer dan 25% van de kinderen die met koorts de huisartsenpost bezoeken krijgt antibiotica voorgeschreven.
- De aan deze voorschriften gerelateerde patiëntkenmerken en symptomen wijzen erop dat huisartsen aan de ene kant de ernst en duur van de infectie willen verminderen, en aan de andere kant een ernstige bacteriële infectie willen voorkomen.
- Slechts een klein deel van de antibioticavoorschriften is te verklaren door de gevonden kenmerken en symptomen. In de beslissing van de huisarts om antibiotica voor te schrijven lijken andere (niet-medische) overwegingen een rol te spelen.

Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam: G. Elshout, aiotho; M. Kool, aiotho; prof.dr. B.W. Koes, hoofd onderzoek Huisartsgeneeskunde. Afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde, EMGO+, VUmc, Amsterdam: dr. J.C. van der Wouden, senior onderzoeker. Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, afdeling Kindergeneeskunde, Rotterdam: prof.dr. H.A. Moll, hoofd Algemene Kindergeneeskunde. Universiteit Groningen, UMC Groningen, afdeling Huisartsgeneeskunde; prof.dr. M.Y. Berger, hoofd afdeling Huisartsgeneeskunde • Correspondentie: g.elshout@erasmusmc.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: dit onderzoek ontving subsidie van ZonMw, Programma Alledaagse Ziekten, dossiernummer: 4200012.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Elshout G, Kool M, Van der Wouden JC, Moll HA, Koes BW, Berger MY. Antibiotic prescription in febrile children: a cohort study during out-of-hours primary care. *J Am Board Fam Med* 2012;25:810-8. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

trainde onderzoeksassistente. Deze noteerde met behulp van een gestructureerde vragenlijst de symptomen van het kind op het moment van consultatie van de HAP. Tevens verrichtte ze een gestructureerd lichamenlijk onderzoek.

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) heeft het onderzoek goedgekeurd.

### Statistische analyse

De ouders rapporteerden de uitkomstmaat antibioticavoorschrift van de huisarts op de HAP (ja/nee) en de onderzoeksassistente controleerde dit bij het huisbezoek. In een multivariate logistische regressieanalyse includeerden we alle potentieel gerelateerde patiënt- en ziektekenmerken, naast variabelen die bivariaat een statistische relatie van  $p < 0,10$  lieten zien.

Potentieel gerelateerde patiënt- en ziektekenmerken selecteerden we op basis van een literatuuronderzoek naar aanbevelingen in nationale en internationale richtlijnen.<sup>3-7,11</sup> Ontbrekende gegevens werden multipel geïmputeerd.<sup>12</sup>

In de multivariate analyse was het afkappunt voor statistische significantie  $p < 0,05$ . De proportie van de variabiliteit in de gegevensset die verklaard werd door het statistische model bepaalden we aan de hand van Nagelkerke's  $R^2$ .

## RESULTATEN

### Beschrijving van de populatie

We includeerden 443 kinderen in onze analyse. De mediane leeftijd was 20,0 (spreiding 3-70) maanden. De gemiddelde rectale temperatuur op het moment van het huisbezoek ( $< 24$  uur na het bezoek op de HAP) was  $37,6$  °C (sd 0,90). In totaal kregen 117 kinderen (26,5%) op de HAP een antibioticavoorschrift. De mediane tijd tussen het moment van consultatie van de HAP en het huisbezoek was 14,5 uur (spreiding 5,42-25,4). De patiëntkenmerken staan vermeld in [tabel 1]. Alleen kinderen die de HAP bezochten kregen antibiotica voorgeschreven ( $n = 322$ ); dit gebeurde in 36,3% (117/322) van de gevallen.

### Bivariate logistische regressie

In de bivariate logistische regressie waren de volgende variabelen statistisch geassocieerd met een antibioticavoorschrift: leeftijd drie tot zes maanden, ongeruste ouders bij het huisbezoek, hoeveelheid kinderen in het gezin, duur van de ziekte, eerder koorts in de afgelopen zes maanden, gevaccineerd in de afgelopen week, verminderde urineproductie, hoogte van de rectale temperatuur, zieke indruk, hogere Yale Observation Scale-score, oorpijn resulterend in veranderd gedrag of slaappatroon, tekenen van een keelontsteking en een loopneus [tabel 2].

### Multivariate logistische regressie

De volgende symptomen waren positief gerelateerd aan het voorschrijven van antibiotica: ongeruste ouders, zieke indruk, oorpijn resulterend in veranderd gedrag of slaappatroon, tekenen van een keelontsteking en verminderde urineproductie. We vonden een negatieve associatie voor leeftijd en toegenomen

men rectale temperatuur [tabel 2]. De mediaan van Nagelkerke's  $R^2$  was 0,26 (spreiding 0,24-0,28).

## BESCHOUWING

Een op de vier kinderen met koorts waarvoor contact werd gezocht met de huisartsenpost kreeg een antibioticum voorgeschreven. Wij vinden het percentage voorgeschreven antibiotica aanzienlijk, zeker omdat we 44 kinderen excludeerden die reeds antibiotica gebruikten op het moment van het bezoek. In Nederland schrijven huisartsen relatief weinig antibiotica voor.<sup>8,13</sup> Verschillende onderzoeken beschrijven het percentage antibioticavoorschriften bij kinderen, maar door verschillen in de patiëntkenmerken van de onderzoeks-populaties is een vergelijking lastig (bijvoorbeeld: niet alleen kinderen met koorts, ook consulten binnen kantooruren).<sup>13-17</sup>

Een mogelijke verklaring voor de aanzienlijke hoeveelheid voorgeschreven antibiotica is dat wij voor ons onderzoek alleen kinderen hebben geïncludeerd die contact hadden met de HAP. Deze kinderen zijn mogelijk zieker dan de kinderen die binnen kantooruren bij de huisarts komen en hebben misschien meer redenen om antibiotica te krijgen.

Ook kan hebben meegespeeld dat de kinderen die de huisarts op de HAP ziet over het algemeen niet zijn eigen patiënten zijn. De verwachtingen van de patiënt zijn dan lastiger in te schatten en het maken van adequate vervolgfafspraken is moeilijker. Dit kan leiden tot een meer defensieve behandeling en daarmee meer antibioticavoorschriften. We kozen voor de HAP-setting, omdat wij daar het grootste aanbod aan kinderen met koorts verwachtten. Een op de vijf consultaties op een huisartsenpost betreft een kind tussen de drie maanden en vijf jaar, en bij bijna de helft van deze kinderen heeft de ouder een hulpvraag over koorts (niet gepresenteerde gegevens).

Tekenen van keelontsteking en oorpijn die tot veranderd gedrag en slaappatroon leidden waren in de multivariate analyse significant gerelateerd aan het voorschrijven van antibiotica. Deze symptomen kunnen we relateren aan de NHG-Standaarden voor tonsillitis en OMA.<sup>4,7</sup> De rationale voor het voorschrijven van antibiotica is in deze standaarden voornamelijk gebaseerd op de mogelijke vermindering van de duur en de ernst van de ziekte.<sup>18,19</sup> Daarom lijkt dit een overweging in de besluitvorming van de huisarts.

Ongerustheid van de ouders was bivariaat en multivariaat significant geassocieerd met meer antibioticavoorschriften. Dit is een belangrijke rode vlag voor het identificeren van kin-

Tabel 1 Patiëntkenmerken ( $n = 443$ )

Karakteristieken	Aantal patiënten/totaal aantal patiënten
Leeftijd: 3 tot 6 maanden	35/443
6 tot 12 maanden	87/443
> 12 maanden	321/443
Mannelijk geslacht	247/443
Rectale temperatuur > 38,0 °C	135/419
Zieke indruk	42/436
Mediane duur van de koorts in dagen (spreiding)	1,00 (0-43)

**Tabel 2** Multivariate analyse van variabelen gerelateerd aan het voorschrijven van antibiotica

Variabelen	Percentage antibiotica-voorschriften		Bivariate analyse		Multivariate analyse		
	Aanwezig	Afwezig	OR	95%-BI	Selectie	OR	95%-BI
<b>Karakteristiek</b>							
<b>Patiëntkarakteristieken</b>							
Leeftijd: 3 tot 6 maanden	nvt	nvt	0,15	0,03-0,63	VA	<b>0,17</b>	0,03-0,74
6 tot 12 maanden			0,71	0,41-1,23		1,03	0,55-1,94
>12 maanden (referentie)							
Ongeruste ouders bij huisbezoek	36,1	25,1	1,70	0,99-2,91	VA	<b>2,02</b>	1,06-3,58
Aantal kinderen in gezin	nvt	nvt	1,25	1,00-1,56	SS	1,16	0,90-1,48
<b>Anamnese</b> (Symptomen aanwezig op moment van consultatie HAP)							
Duur van koorts bij presentatie (dagen)	nvt	nvt	1,08	1,02-1,14	VA	1,05	0,99-1,12
Koorts in afgelopen week	35,5	24,4	1,58	0,82-3,04	VA	1,15	0,52-2,57
Koorts in afgelopen 6 maanden	29,6	20,3	1,67	1,04-2,66	SS	1,33	0,78-2,26
Vaccinatie in afgelopen week	10,7	27,6	0,32	0,10-1,10	SS	0,34	0,08-1,38
Verminderde urineproductie	35,7	22,6	1,84	1,16-2,91	SS	<b>2,00</b>	1,17-3,41
<b>Lichamelijk onderzoek</b>							
Tachypneu	19,1	27,4	0,71	0,36-1,40	VA	0,84	0,41-1,75
Hoogte rectale temperatuur	nvt	nvt	0,61	0,46-0,80	VA	<b>0,52</b>	0,37-0,71
Zieke indruk	47,6	24,4	2,79	1,46-5,35	VA	<b>3,26</b>	1,30-8,20
Yale Observation Scale-score	nvt	nvt	1,08	0,99-1,18	VA	1,02	0,91-1,15
Oorpijn resulterend in veranderd gedrag of slaappatroon	43,3	25,1	2,27	1,08-4,79	SS	<b>2,59</b>	1,06-6,30
Tekenen van keelontsteking	36,4	17,3	2,50	1,50-4,18	SS	<b>2,37</b>	1,35-4,15
Loopneus (anamnese)	32,6	23,2	1,59	1,02-2,49	SS	1,57	0,94-2,60

Vetgedrukt: multivariaat  $p < 0,05$ ; nvt = niet van toepassing; VA = verwachte associatie; SS = bivariate statistische significantie

De formulieren voor anamnese en lichamelijk onderzoek bevatten ook categorische variabelen, met als mogelijke antwoorden: 'niet', 'beetje', 'erg' en 'heel erg.' Deze variabelen hebben we gedichotomiseerd met de cut-off tussen 'beetje' en 'erg'.

Verminderde urineproductie hebben we gedefinieerd als veel minder mictie dan normaal of totaal geen mictie meer.

deren met een ernstige infectie in de eerste lijn.<sup>20</sup> Daarom lijkt het rationeel om antibiotica voor te schrijven aan deze groep kinderen.

Verminderde urineproductie was biviaat en multivariaat geassocieerd met antibioticavoorschrift. Dit symptoom wijst op dehydratie, maar geen enkele Nederlandse (of internationale) richtlijn beschrijft dehydratie bij kinderen als een indicatie voor behandeling met antibiotica.<sup>11,21</sup> Daarom lijkt het erop dat huisartsen in ieder geval in één subgroep antibiotica niet juist voorschrijven.

Een leeftijd van 3 tot 6 maanden en een verhoogde rectale temperatuur waren geassocieerd met minder antibioticavoorschriften. Om logistieke redenen hebben we geen kinderen geïncludeerd die direct na het bezoek van de HAP in het ziekenhuis zijn opgenomen (n = 19). Dit heeft mogelijk selectiebias geïntroduceerd. De kinderen die direct in het ziekenhuis zijn opgenomen waren jonger (mediane leeftijd 15 maanden, spreiding 3-66, versus 20 maanden van de kinderen die we in onze analyse includeerden, spreiding 3-70). Mogelijk kregen de verwezen kinderen allemaal antibiotica en hadden ze een hogere rectale temperatuur (gegevens onbekend).

Van 618 kinderen hebben de ouders geen informed consent gegeven, wat geleid zou kunnen hebben tot selectieve inclusie, waardoor we de resultaten minder goed kunnen generaliseren. De geïncludeerde en geëxcludeerde kinderen zijn echter

vergelijkbaar voor wat betreft leeftijd, geslacht en verwijsperscentage, waardoor deze steekproef voldoende representatief lijkt voor de populatie kinderen die buiten kantooruren een huisarts consulteert.

Van de geïncludeerde kinderen had 68% (149/219) bij het huisbezoek een rectaal gemeten temperatuur onder de 38,0 °C. De onderzoeksassistente verrichtte de rectale temperatuursmeting meestal 's ochtends. Ander onderzoek binnen ditzelfde cohort laat zien dat er 0,1-0,3 °C verschil zit tussen de ochtend- en de avondtemperatuur in de follow-up (ongepubliceerde gegevens). Dit kan enige misclassificatie veroorzaken, maar die is waarschijnlijk niet de oorzaak voor het lage aantal kinderen met koorts in onze populatie. Voor de inclusie in het onderzoek was door ouders gerapporteerde koorts als consultreden voldoende. Uit eerder onderzoek blijkt dat de inschatting van de verzorger van het kind een goede sensitiviteit heeft voor het daadwerkelijk aanwezig zijn van koorts (er zijn weinig fout-negatieven). De specificiteit is echter minder goed (meer fout-positieven).<sup>22</sup> Bij triage beschouwt men dit als een goed screeningsinstrument. Als men kinderen met een rectale temperatuur van  $\leq 38,0$  °C uitsluit, zou dat ertoe leiden dat we de resultaten niet meer kunnen generaliseren naar de dagelijkse praktijk van de huisarts.

Een mogelijke tekortkoming van de onderzoekopzet is dat de onderzoeksassistente pas een dag nadat de patiënt contact

met de HAP had, anamnese en lichamenlijk onderzoek verricht heeft. De onderzoeksassistente vroeg echter specifiek naar de symptomen op het moment van consultatie van de HAP. Daarbij was de mediane verstreken tijd tussen moment van consultatie en het huisbezoek slechts 14,5 uur. Aangezien het onwaarschijnlijk is dat de gestarte antibiotica binnen deze korte duur effect heeft gehad op de symptomen van de kinderen,<sup>23</sup> mag verwacht worden dat verschillen tussen consultatie en het huisbezoek in beide groepen gebaseerd zijn op natuurlijk beloop. Dit betekent mogelijk een minder precieze, maar geen vertekende schatting van de relatie.

Slechts een klein deel van de antibioticavoorschriften konden we verklaren aan de hand van de gerelateerde symptomen. Het lijkt erop dat de huisarts andere, onbekende factoren meeweegt in de beslissing om antibiotica voor te schrijven. Onderzoek heeft aangetoond dat andere, niet-medische afwegingen een rol spelen bij het voorschrijven van antibiotica (bijvoorbeeld de aanname dat de ouders antibiotica verwachten).<sup>24-26</sup> De nationale en internationale richtlijnen baseren hun aanbevelingen voor antibiotische behandeling echter alleen op medische overwegingen.<sup>4,7,19</sup>

### CONCLUSIE

Concluderend lijkt het erop dat het vóórkomen van een ernstige infectie en het verminderen van duur en ernst van de ziekte overwegingen zijn om antibiotica voor te schrijven. Slechts een klein deel van de antibioticavoorschriften kunnen we verklaren aan de hand van de gevonden gerelateerde symptomen. In de beslissing om antibiotica voor te schrijven hebben andere overwegingen meegespeeld. Omdat ernstige infecties in de eerste lijn zelden voorkomen<sup>2</sup> en de meeste koortsende ziekten zelflimiterend zijn, zouden huisartsen moeten nadenken over de legitimiteit van hun overwegingen om antibiotica te geven. Verder zou men de strategieën om de hoeveelheid antibioticavoorschriften te verminderen verder moeten onderzoeken.

### DANKWOORD

De auteurs bedanken de ouders van de kinderen die deelnamen aan dit onderzoek, de doktersassistentes van de Huisartsenpost Rotterdam-Zuid, Berth J. Broekman (manager Huisartsenpost Rotterdam-Zuid) en Eef van Dijk (directeur Huisartsenposten Rijnmond). ■

### LITERATUUR

- 1 Bruijnzeels MA, Foets M, Van der Wouden JC, Van den Heuvel WJ, Prins A. Everyday symptoms in childhood: occurrence and general practitioner consultation rates. *Br J Gen Pract* 1998;48:880-4.
- 2 Van den Bruel A, Bartholomeeusens S, Aertgeerts B, Truysers C, Buntinx F. Serious infections in children: an incidence study in family practice. *BMC Fam Pract* 2006;7:23.
- 3 Berger MY, Boomsma LJ, Albeda FW, Dijkstra RH, Graafmans TA, Van der Laan JR, et al. NHG-Standaard Kinderen met koorts. *Huisarts Wet* 2008;51:287-96.
- 4 Damoiseaux RAMJ, Van Balen FAM, Leenheer WAM, Kolnaar BGM. NHG-Standaard Otitis media acuta bij kinderen: tweede revisie. *Huisarts Wet* 2006;49:615-21.
- 5 De Sutter A, Burgers JS, De Bock GH, Dagnelie CF, Labots-Vogelans SM, Oosterhuis WW, et al. NHG-Standaard Rhinosinusitis: tweede revisie. *Huisarts Wet* 2005;48:615-24.
- 6 Verheij TIM, Salome PL, Bindels PI, Chavannes AW, Ponsioen BP, Sachs APE, et al. NHG-Standaard Acuut hoesten. *Huisarts Wet* 2003;46:496-506.
- 7 Zwart S, Dagnelie CF, Van Staaï BK, Balder FA, Boukes FS, Starreveld JS. NHG-Standaard Acute keelpijn: tweede revisie. *Huisarts Wet* 2007;50:59-68.
- 8 Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
- 9 Jacobs MR, Dagan R. Antimicrobial resistance among pediatric respiratory tract infections: clinical challenges. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:5-20.
- 10 Telefoonwijzer. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-TelefoonWijzer: een leidraad voor triage en advies. Utrecht: NHG, 2007. [www.nhg.org](http://www.nhg.org).
- 11 Richardson M, Lakhanpaul M. Assessment and initial management of febrile illness in children younger than 5 years: summary of NICE guidance. *BMJ* 2007;334:1163-4.
- 12 Donders AR, Van der Heijden GJ, Stijnen T, Moons KG. Review: a gentle introduction to imputation of missing values. *J Clin Epidemiol* 2006;59:1087-91.
- 13 Rossignoli A, Clavenna A, Bonati M. Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:1099-106.
- 14 Otters HB, Van der Wouden JC, Schellevis FG, Van Suijlekom-Smit LW, Koes BW. Trends in prescribing antibiotics for children in Dutch general practice. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:361-6.
- 15 Lusini G, Lapi F, Sara B, Vannacci A, Mugelli A, Kragstrup J, et al. Antibiotic prescribing in paediatric populations: a comparison between Viareggio, Italy and Funen, Denmark. *Eur J Public Health* 2009;19:434-8.
- 16 Plasschaert AI, Rovers MM, Schilder AG, Verheij TJ, Hak E. Trends in doctor consultations, antibiotic prescription, and specialist referrals for otitis media in children: 1995-2003. *Pediatrics* 2006;117:1879-86.
- 17 Finkelstein JA, Merlay JP, Davis RL, Rifas-Shiman SL, Dowell SE, Platt R. Antimicrobial use in defined populations of infants and young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:395-400.
- 18 Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4):CD000023.
- 19 Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet* 2006;368:1429-35.
- 20 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;57:538-46.
- 21 Brühl PC, Lamers HJ, Van Dongen AM, Lemmen WH, Graafmans D, Jamin RH, et al. NHG-Standaard Acute diarree. *Huisarts Wet* 2007;50:103-13.
- 22 Whybrew K, Murray M, Morley C. Diagnosing fever by touch: observational study. *BMJ* 1998;317:321.
- 23 Spurling GKP, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD004417.
- 24 Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(suppl):1-45.
- 25 Wong DM, Blumberg DA, Lowe LG. Guidelines for the use of antibiotics in acute upper respiratory tract infections. *Am Fam Physician* 2006;74: 956-66.
- 26 Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr., Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2002;35:113-25.