Folia Pharmacotherapeutica oktober 2018

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

De maand oktober is het uitgelezen ogenblik om te herinneren aan het belang van het rationele gebruik van antibiotica bij (acute) luchtweginfecties. De algemene boodschappen van vorige Folia-artikels over dit onderwerp (telkens de oktobernummers) blijven van toepassing. Dit jaar wordt aandacht besteed aan de duur van een antibioticumbehandeling, aan het belang van restrictief gebruik van chinolonen, en aan recente publicaties over de plaats van antibiotica in de eerste lijn bij (1) acute keelpijn, (2) acute exacerbaties van COPD, (3) acute otitis media bij kinderen, en (4) community-acquired pneumonie bij kinderen.

Duur van een antibioticabehandeling

Rationeel antibioticagebruik betekent ook dat de behandelingsduur zoals aanbevolen in de richtlijnen, wordt gerespecteerd. Men moet wel bewust zijn dat de optimale duur van een antibioticumkuur niet steeds gekend is [zie Folia oktober 2017]. Althans voor acute sinusitis bij volwassenen in de Verenigde Staten blijkt de voorgeschreven behandelingsduur van het antibioticum vaak langer te zijn dan wat in de richtlijnen wordt aanbevolen.[1]

In dit Amerikaans onderzoek[2] maakten penicillines 54% van de voorschriften uit voor acute sinusitis in 2016: de voorgeschreven behandelingsduur bedroeg in 90% van de gevallen 10 dagen, in 3% van de gevallen 14 dagen (tegenover de aanbevolen behandelingsduur van 5 tot 7 dagen).
In de Belgische aanbevelingen voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk [zie BAPCOC, Antibioticagids 2012] wordt in geval van acute sinusitis waarbij een antibioticum noodzakelijk is (bij ernstig algemeen ziek zijn met veel pijn en koorts), amoxicilline gedurende 5 tot 7 dagen als eerste keuze aanbevolen.

De chinolonen

- De terugbetalingsvoorwaarden van de chinolonen zijn recent gewijzigd. Luchtweginfecties behoren daarbij niet tot de vergoedbare indicaties, tenzij het gaat om een uitzonderlijke en dringende situatie.
- Er was voor de chinolonen recent aandacht voor het risico van hypoglykemie en er zijn signalen van aorta-afwijkingen.

- Een rationeler gebruik van antibiotica bij luchtweginfecties is één van de pijlers van de aanpak van de resistentieproblematiek [zie Folia oktober 2016 en oktober 2017]. Steunend op de gegevens over het huidig gebruik in België van antibiotica bij luchtweginfecties betekent dit dat zowel een vermindering van het totale antibioticagebruik, als een vermindering van het gebruik van chinolonen en van amoxicilline + clavulaanzuur noodzakelijk zijn. De gewijzigde terugbetalingsvoorwaarden van de chinolonen sinds 1 mei 2018 moeten in dit kader worden gezien; luchtweginfecties behoren daarbij niet tot de vergoedbare indicaties, tenzij het gaat om een uitzonderlijke en dringende situatie [zie Folia juni 2018 en website RIZIV]. Bij luchtweginfecties (pneumonie, rhinosinusitis, exacerbaties van COPD) heeft volgens BAPCOC in de ambulante praktijk onder de chinolonen enkel moxifloxacine een plaats, en dit enkel in de zeldzame gevallen van IgE-gemedieerde penicilline-allergie [zie BAPCOC, Antibioticagids 2012 en Repertorium 11.1.5.].
- De chinolonen kunnen potentieel ernstige ongewenste effecten veroorzaken (o.a. peesafwijkingen, perifere neuropathie, psychische ongewenste effecten). De Amerikaanse *Food and Drug Administration* besliste recent dat er in de SKP's van de chinolonen ook meer aandacht moet zijn voor het risico van hypoglykemie, soms gaande tot coma.[2]

Gevallen van hypoglykemie, maar ook van hyperglykemie, zijn inderdaad, zij het zeer zelden, beschreven met de verschillende chinolonen, zowel bij diabetici als bij niet-diabetici (geschatte incidentie gaande van 0,1% tot minder dan 0,01%). Hypoglykemie werd vooral beschreven bij oudere patiënten, bij diabetici behandeld met hypoglykemiërende middelen en bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Recent is ook gesuggereerd dat chinolonen geassocieerd zouden zijn met aorta-afwijkingen (aneurysma en dissectie), maar meer gegevens zijn nodig om een causaal verband te bevestigen.[3]

Volgend op signalen uit observationeel onderzoek van lage kwaliteit, werd een Zweeds cohortonderzoek opgezet. De incidentie van aorta-aneurysma en -dissectie binnen de 60 dagen na starten van een chinolon werd vergeleken met de incidentie bij amoxicilline. De incidentie bleek hoger met de chinolonen dan met amoxicilline (relatief risico van 1,66; 95%BI: 1,12 tot 2,46). Volgens de studie zouden er per miljoen behandelingsepisodes 82 extra gevallen van aneurysma of dissectie optreden binnen de 60 dagen na de start van een chinolon in vergelijking met amoxicilline. Hoewel een effect van chinolonen op de aortawand biologisch wel enigszins plausibel is (negatieve effecten op het collageen), zijn er meer gegevens nodig om een causaal verband tussen chinolonen en aorta-afwijkingen te bewijzen.

Antibiotica bij acute keelpijn

Zowel in de Belgische 'Richtlijn Acute Keelpijn' (2017) als in een recente aanbeveling van het *National Institute for Health and Care Excellence* (2017, NICE, Verenigd Koninkrijk) wordt benadrukt dat antibiotica bij acute keelpijn slechts een beperkte plaats hebben.

Antibiotica zijn bij acute keelpijn (faryngitis en tonsillitis) slechts zelden aangewezen omdat de te verwachten winst zeer beperkt is [Bapcoc, 2012]. Dit is ook de conclusie van twee recente richtlijnen voor de eerste lijn over acute keelpijn: (1) de Belgische 'Richtlijn Acute Keelpijn' van 2017 [4](in opdracht van de 'Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn' van EBMPracticeNet; het gaat om een herziening van de Domus Medica-richtlijn van 1999) en (2) een aanbeveling van het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Verenigd Koninkrijk) van 2018[5]. We bespreken hier enkele kernboodschappen uit de Belgische 'Richtlijn Acute Keelpijn'.[4]

- Het beleid van acute keelpijn is in de eerste plaats gericht op het selecteren van de ernstig zieke patiënten (koorts ≥ 38,5°C en malaise; let op de alarmsymptomen zoals stridor en ernstige slikproblemen, die onmiddellijke doorverwijzing vereisen!) en van de patiënten met risico van ernstige complicaties.

  - **Alarmsymptomen** die onmiddellijke doorverwijzing vereisen, zijn: keelpijn in combinatie met ernstige stridor en/of respiratoire insufficiëntie en/of ernstige slikproblemen (onvermogen om te slikken) (wat kan wijzen op peritonsillair abces of epiglottitis).
  - **Patiënten met risico van ernstige complicaties** waarbij voorzichtigheidshalve antibiotica worden opgestart (zie verder) zijn: oncologische patiënten (chemo- of radiotherapie); patiënten met acuut reumatisch lijden in de voorgeschiedenis, verminderde algemene weerstand (door ziekte of door medicatie), recente prothese chirurgie of hartkleplijden met risico van endocarditis. Ook patiënten in een gesloten gemeenschap met groep A β-hemolytische streptokokken-epidemie worden als risicopatiënten beschouwd.

  Trachten een onderscheid te maken tussen virale of bacteriële acute keelpijn, of de verantwoordelijke kiem te definiëren, is slechts van secundair belang: bij hooguit 20% van de patiënten met acute keelpijn gaat het om een streptokokkeninfectie. Zelfs in dat geval treedt bij de meeste patiënten spontaan genezing op binnen de 7 dagen, en is de te verwachten winst met antibiotica zeer beperkt. De verwachtingen en bezorgdheden van de individuele patiënt zijn een belangrijk aandachtspunt, met nood voor correcte voorlichting over de keuze van de aanpak.
- In afwezigheid van ernstige algemene ziekteverschijnselen of van risicofactoren voor ernstige

complicaties heeft het geen zin om antibiotica voor te schrijven. Bij ernstig zieke patiënten zonder alarmsymptomen en bij patiënten met risico van ernstige complicaties kan de huisarts overwegen een antibioticum voor te schrijven. Ook hier dient rekening te worden gehouden met de beperkte winst, met de mogelijke ongewenste effecten, het toegenomen risico van resistentie en de kostprijs. Indien antibiotica geïndiceerd zijn, wordt best gestart binnen de twee dagen na het begin van de klachten. Bij patiënten zonder duidelijke indicatie voor een antibioticum, maar die bezorgd zijn voor een mogelijk ernstig verloop, is het "uitgesteld voorschrift" een mogelijkheid [zie Folia oktober 2014 en oktober 2016]. De auteurs van de "Richtlijn acute keelpijn" stellen het nut van een uitgesteld antibioticumvoorschrift evenwel in vraag wanneer het onduidelijk is hoelang de keelpijnklachten reeds aanwezig zijn, aangezien het antibioticum dan niet meer tijdig kan gestart worden om nog een effect te bekomen.

- Antibiotica hebben slechts een beperkt symptomatisch effect: 5 patiënten dienen behandeld te worden met antibiotica om op dag 3 één extra patiënt zonder keelpijnklachten te bekomen (Number Needed to Treat of NNT= 5). Antibiotica, indien gestart binnen twee dagen na het begin van de klachten, verkorten het verloop met 1 tot 2 dagen.
- Het effect op het voorkómen van purulente complicaties zoals peritonsillair abces en otitis media is zeer beperkt. De NNT om bij een patiënt met acute keelpijn met een antibioticum één abces extra te voorkomen, in vergelijking met voorzichtig afwachten, is groter dan 150. De NNT om één extra geval van acute otitis media te voorkómen is nog hoger.
- Het risico van niet-suppuratieve complicaties (acuut reuma, acute post-streptokokken-glomerulonefritis) is in onze streken zeer laag, en er is geen bewijs dat routinebehandeling met een penicilline deze complicaties kan voorkomen.

- Voor de keuze en dosering van antibiotica worden de aanbevelingen van BAPCOC gevolgd, met penicilline V (fenoxymethylpenicilline) als eerste keuze [zie BAPCOC, Antibioticagids 2012 en Repertorium 11.1.1.1.1.). Voor jonge kinderen is er geen bruikbare vorm van penicilline V op de markt, en de praktische modaliteiten laten niet toe een siroop magistraal te bereiden [zie Folia juni 2016]; een siroop op basis van cefadroxil, een cefalosporine van de eerste generatie, is in dit geval een goed alternatief.
- Indien de symptomen na 2 dagen niet verbeteren, en zeker indien er verslechtering optreedt (bv. nekstijfheid, rilkoorts (> 39°C), nachtelijk zweten, unilaterale nekzwelling), is herevaluatie aanbevolen, ook indien antibiotica waren voorgeschreven.
- Andere behandelingen:

- Ter verlichting van de symptomen zoals koorts, hoofdpijn of keelpijn, kan bij voorkeur paracetamol (zie Repertorium 8.2.1.), of eventueel ibuprofen (zie Repertorium 9.1.) worden gegeven [zie ook Folia mei 2018 in verband met paracetamol als eerste keuze, en ibuprofen als tweede keuze bij kinderen met pijn en koorts].
- Het voordeel van een korte kuur met een corticosteroïd wordt betwijfeld. Zoals besproken in de Folia van maart 2018 heeft het gebruik van een eenmalige dosis van een systemisch corticosteroïd mogelijk een beperkt symptomatisch effect bij acute keelpijn, maar dit gebruik kan niet aangemoedigd worden: het effect op de symptomen is beperkt en er zijn geen effecten op eindpunten zoals werkverlet.
- Het pijnstillend effect dat verwacht kan worden van zuigtabletten met een NSAID of lidocaïne, is beperkt. Er is geen overtuigend bewijs dat zuigtabletten of sprays met lokale antiseptica een gunstig effect hebben.

Antibiotica bij acute exacerbaties van COPD

Het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Verenigd Koninkrijk) herinnert eraan dat bij patiënten met een acute exacerbatie van COPD antibiotica slechts na goed afwegen moeten voorgeschreven worden. Dit komt overeen met de BAPCOC-aanbevelingen.

- Het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Verenigd Koninkrijk) herinnert eraan dat

antibiotica slechts na goed afwegen moeten voorgeschreven worden bij patiënten met een acute exacerbatie van COPD.[6] Zeker niet alle COPD-exacerbaties worden veroorzaakt door bacteriën, en bij patiënten met weinig ernstige exacerbaties is de winst met antibiotica beperkt, en af te wegen ten opzichte van het risico van ongewenste effecten (vooral diarree) en resistentie-ontwikkeling. Bij patiënten met ernstige exacerbaties zijn antibiotica in de regel wel aangewezen.
- Deze aanbevelingen van NICE komen overeen met de BAPCOC-aanbeveling van 2009 die werd besproken in de Folia van oktober 2010: daarin werden elementen aangereikt om een onderscheid te maken tussen een (zeer) ernstige exacerbatie en een niet-ernstige exacerbatie, en was er aandacht voor de plaats en keuze van antibiotica.
- Er is sinds jaren interesse voor continue behandeling met macroliden ter preventie van exacerbaties bij patiënten met ernstig COPD. Een dergelijke behandeling is slechts uitzonderlijk te overwegen: er blijft onduidelijkheid over de optimale dosering en behandelingsduur en over de doelgroep met de grootste winst, ongewenste effecten kunnen optreden, en het risico van ontwikkelen van bacteriële resistentie blijft een reden tot bezorgdheid [zie Folia juni 2018].

Antibiotica bij acute otitis media bij kinderen

De in maart 2018 verschenen aanbeveling van het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Verenigd Koninkrijk) over acute otitis media bij kinderen benadrukt de zeer beperkte plaats van antibiotica. Behandeling van de pijn, en een afwachtend beleid (met aandacht voor alarmsymptomen) is bij de meeste kinderen de aangewezen optie. Antibiotica zijn slechts in specifieke situaties aangewezen. Deze aanpak komt goed overeen met de BAPCOC-aanbevelingen.

- In een in maart 2018 verschenen aanbeveling van het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Verenigd Koninkrijk) wordt de zeer beperkte plaats van antibiotica bij kinderen met acute otitis media benadrukt.[7] Dit komt overeen met de BAPCOC-aanbevelingen over de aanpak van acute otitis media in de eerste lijn [zie BAPCOC, Antibioticagids 2012].
- Bij de meeste kinderen volstaan behandeling van de pijn en de koorts [n.v.d.r.: met paracetamol als eerste keuze, zie Folia mei 2018] en een afwachtend beleid, met eventueel het volgen van de strategie van het uitgesteld voorschrift. In aanwezigheid van alarmsymptomen (ernstige systemische infectie, tekenen van complicaties zoals mastoïditis of meningitis) is onmiddellijke doorverwijzing vereist.
- Acute otitis media kent bij de meeste kinderen een gunstig spontaan verloop, en de winst met antibiotica in termen van pijnreductie of voorkómen van de vrij frequente complicaties (heroptreden van de infectie, gehoorverlies, trommelvliesperforatie) is beperkt. Voor de zeldzame complicaties zoals mastoïditis, meningitis en intracranieel abces, dienen heel veel kinderen te worden behandeld om met het antibioticum één extra geval te voorkomen.

- I.v.m. trommelvliesperforatie: 2 gevallen per 100 kinderen na toediening van antibiotica versus 5 gevallen per 100 kinderen zonder antibiotica, wat neerkomt op een NNT van 33.
- I.v.m. mastoïditis: 1,8 gevallen per 10.000 kinderen na toediening van antibiotica versus 3,8 gevallen per 10.000 kinderen zonder antibiotica, wat neerkomt op een NNT van 4.831.

Antibiotica hebben vooral effect in termen van verlichting van pijn en resolutie van koorts bij kinderen jonger dan 2 jaar met bilaterale otitis en bij kinderen met otorroe.
Er worden in de NICE-aanbeveling wel een aantal situaties gedefinieerd waarin antibiotica dadelijk aangewezen zijn zoals systemisch zeer onwel zijn of hoog risico van complicaties. BAPCOC definieert de omstandigheden waarin antibiotica (met amoxicilline als eerste keuze) in de eerste lijn dadelijk aangewezen zijn als volgt:

- Kinderen jonger dan 6 maanden (vanaf het stellen van de diagnose).
- Kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar als het kind erg ziek is of het verloop afwijkend is (na 2 dagen geen verbetering en diagnose bevestigd door klinisch onderzoek).
- Kinderen ouder dan 2 jaar als er geen verbetering is na 3 dagen, bij recidief binnen de 12 maanden of als het kind erg ziek is.
- Bij bestaan van risicofactoren (verminderde algemene weerstand, syndroom van Down, palatoschisis).
- Bij persisterende otorroe.

Antibiotica bij *community acquired* pneumonie bij kinderen

Een artikel in *La Revue Prescrire* (juli 2018) over de aanpak in de eerste lijn van *community acquired* pneumonie bij kinderen herinnert eraan dat ambulante behandeling enkel aangewezen is bij kinderen zonder verhoogd risico van complicaties of zonder ernstig ziektebeeld. De keuze van het antibioticum in de eerste lijn is gericht op de pneumokok, die meestal gevoelig blijft voor amoxicilline. Deze aanpak is in overeenstemming met de BAPCOC-aanbevelingen.

In *La Revue Prescrire* (juli 2018) [8] wordt aandacht besteed aan de aanpak in de eerste lijn van *community acquired* pneumonie (CAP) bij kinderen. De diagnosestelling van CAP bij kinderen berust vooral op het klinisch beeld, en moet onderscheiden worden van bronchiolitis bij de zuigeling en van acute bronchitis bij oudere kinderen [in verband met bronchiolitis, zie Folia oktober 2016; in verband met acute bronchitis, zie Folia oktober 2017]. In de eerste lijn komt het erop aan de kinderen met CAP en met een ernstig ziektebeeld of met verhoogd risico van complicaties (bv. ernstig onderliggend lijden, zeer jonge leeftijd, onvoldoende vochtinname en braken, uitputtingsverschijnselen...) te selecteren voor directe doorverwijzing. In afwezigheid van risicofactoren of van een ernstig ziektebeeld kan het kind ambulant worden behandeld. Dit komt overeen met de BAPCOC-aanbevelingen over de aanpak van acute infecties van de lage luchtwegen bij kinderen in de eerste lijn [zie BAPCOC, Antibioticagids 2012]. De keuze van het antibioticum in de eerste lijn is gericht op de pneumokok, de meest frequente verwekker van bacteriële *community acquired* pneumonie bij kinderen in Europa. De meeste pneumokokken zijn nog steeds gevoelig voor amoxicilline, het eerstekeuzeantibioticum. In de Belgische situatie wordt door BAPCOC (2012) een dosering voorgesteld van 75 tot 100 mg amoxicilline/kg per dag in 3 à 4 doses gedurende 5 tot 7 dagen.

Specifieke bronnen

1 King LM, Sanchez GV et al. Less is more. Antibiotic therapy duration in US adults with sinusitis. JAMA Internal Medicine 2018;178:992-4

2 Fluoroquinolone antibiotics: FDA requires labeling changes due to low blood sugar levels ans mental health side effect (10/07/18). Via https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm612979.htm

3 Pasternak B, Inghammar M en Svanström. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. BMJ 2018;360:k678 (doi: 10.1136/bmj.k678), met editoriaal: Juurlink DN. Fluoroquinolones and the aorta. BMJ 2018;360:k988 (doi: 10.1136/bmj.k988)

4 Odeurs P, Matthys J, De Meyere M et al. (in opdracht van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn). Richtlijn Acute Keelpijn. (Gevalideerde versie: mei 2017). Via http://www.ebp-guidelines.be/home (publicatiedatum: 09/10/2017) of via website Domus Medica

5 NICE. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline NG84 (January 2018). Via https://www.nice.org.uk/guidance/ng84 ; zie ook BMJ 2018;360:k418 (doi:10.1136/bmj.k418) en BMJ 2018;360:k1366 (doi:10.1136/bmj.k1366)

6 NICE. Antibiotics should be restricted for COPD. Via https://www.nice.org.uk/news/article/antibiotics-should-be-restricted-for-copd?utm_medium=email&utm_source=nicenewsletter&utm_campaign=antibioticsforcopd (bericht van 9 juli 2018). Zie ook https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10115/consultation/html-content en BMJ 2018;362:k3016 (doi:10.1136/bmj.k3016)

7 NICE. Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline (NG91, maart 2018). Via https://www.nice.org.uk/guidance/ng91. Zie ook Drug and Therapeutics Bulletin 2018;56:63-7].

8 Pneumonies communautaires peu graves chez les enfants. Amoxicilline en premier choix quand un antibiotique est justifié. La Revue Prescrire 2018;38:518-23

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
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.