

Folia

Pharmaco- therapeutica Tandartsen- editie



December 2016
Volume 9
Nummer 2

Enkele reflecties en praktische informatie n.a.v. het verdwijnen van de gedrukte Folia

> **p. 10**

Opioïden bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn

> **blz. 12**

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

> **blz. 15**

Goed om te weten: de suggestie van een negatieve invloed van paracetamol op wheezing of astma bij jonge kinderen, wordt verder verzwakt

> **blz. 18**

**LAATSTE FOLIA (TANDARTSEN-EDITIE)
OP PAPIER**

> **Inschrijven voor de elektronische versie via www.bcfi.be**

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

www.bcfi.be

IN DIT NUMMER VAN DE FOLIA TANDARTSEN-EDITIE

Dit is het laatste nummer van de Folia en de Folia Tandartsen-editie dat het BCFI in gedrukte vorm verspreidt. Besparingen en ecologische overwegingen verplichten ons tot deze keuze. Zoals u in dit Foli nummer kan lezen, doen we er alles aan om toch zoveel mogelijk leescomfort te kunnen blijven bieden. Vergeet vooral niet om u te abonneren op de elektronische versie van de Folia.

Een adequate aanpak van pijn is niet zomaar via een "one fits all" formule te realiseren. Er zijn tal van factoren die in rekening moeten worden gebracht om de beste strategie van elk individueel geval te bepalen en zo nodig tijdens het verdere verloop bij te sturen. De intensiteit en de beleving van de pijn zijn daarenboven niet gemakkelijk meetbaar, wat het nog moeilijker maakt om de risico-batenverhouding van een aanpak te evalueren. De laatste decennia is er veel meer aandacht van vroeger om kankerpijn onder controle te krijgen en zo de kwaliteit van het leven van patiënten te verbeteren. Er wordt hiervoor terecht ook meer dan vroeger gebruikt gemaakt van opioïden (narcotische analgetica). Deze middelen worden echter ook meer en meer ingezet bij chronische niet-kankerpijn, in vele gevallen echter zonder duidelijke onderbouwing van een dergelijke aanpak. Het wordt steeds duidelijker dat dit dikwijls leidt tot een ongunstige risico-batenverhouding, en dat opioïden bij niet-kankerpijn restrictiever moeten worden gebruikt. Meer hierover in deze Folia.

Chinolonen moeten spaarzaam gebruikt worden: ze dreigen hun werkzaamheid te verliezen door resistentieontwikkeling, maar ze zijn van groot belang voor een aantal specifieke situaties. De resistentieontwikkeling wordt in de hand gewerkt doordat ze te frequent gebruikt worden waar ze niet geïndiceerd zijn. Ze hebben bijvoorbeeld slechts een zeer beperkte plaats in de behandeling van acute luchtweginfecties. Daarom wordt in deze Folia onder meer hieraan nogmaals aandacht geschonken naar aanleiding van recente publicaties over rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties.

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

p.a. Campus Heymans, blok B, 1^{ste} verdieping

De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

B.C.F.I.

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping

Victor Hortaplein 40, bus 40

1060 Brussel

E-mailadressen:

specialiteiten@bcfi.be (betreffende de specialiteiten in het Gecommuniceerd Geneesmiddelen-repertoire))

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en

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

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert, D. Boudry, W. Buylaert (Universiteit Gent), R. Cauwels (Universiteit Gent), P. Coessens (Verbond der Vlaamse Tandartsen), A. Crepel, P. De Paep (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamiaux, G. Laekman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), C. Spaas (Vlaamse Beroepsvereniging voor Tandartsen), J. Valembois (Chambres Syndicales Dentaires), E. Vandenoostende (Vlaamse Vereniging voor Tandheelkunde), A. Van Ermen, Th. van Nuijs (Société de Médecine Dentaire), L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond)

De Folia Pharmacotherapeutica Tandartsen-editie worden uitgegeven onder 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)

Verantwoordelijke uitgever:

T. CHRISTIAENS,
Nekkersberglaan 31,
9000 Gent

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA Tandartsen-editie mag niet overgenomen worden zonder toestemming van de redactieraad. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

ENKELE REFLECTIES EN PRAKTISCHE INFORMATIE N.A.V. HET VERDWIJNEN VAN DE GEDRUKTE FOLIA

Vanaf 1 januari 2017 verdwijnt de gedrukte versie van de Folia Pharmacotherapeutica om ecologische, maar vooral om besparingsredenen. De Folia blijven vanzelfsprekend bestaan, en blijven beschikbaar op onze website (www.bcfi.be). De praktische aspecten van deze verandering, o.a. hoe zorgen dat u op de hoogte gebracht wordt van het verschijnen op onze website van een nummer van de Folia (en van andere publicaties van het BCFI), worden hieronder gegeven.

De Folia worden, zoals het Repertorium en de Transparantiefiches, uitgegeven door het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI). Het BCFI werd in 1970 door de overheid erkend om in alle onafhankelijkheid “medisch-farmaceutische voorlichting omtrent de geneesmiddelen” te bezorgen aan artsen, apothekers en tandartsen, en wordt daarvoor door de overheid gesubsidieerd. Het editoriaal bij het eerste nummer van de Folia in juli 1974 begint met *“Een rationele therapie moet steeds gericht zijn op het gebruik van deze middelen die het meest aangepast zijn voor een bepaalde ziekte”*. Het bevorderen van het rationele gebruik van geneesmiddelen was dus toen, en is nu nog, de missie van het BCFI. Enkele kanttekeningen bij meer dan 40 jaar Folia op papier.

Het veranderde landschap. Vooral is er natuurlijk de introductie in de jaren ‘80 van de notie *“Evidence Based Medicine”*, d.w.z. de integratie van individuele klinische expertise met de best beschikbare externe evidentie, rekening houdend met de waarden en verwachtingen van de patiënt. In de Folia vindt men in de loop van de jaren de evo-

lutie van de ideeën daaromtrent terug: meer dan vroeger worden details gegeven over de onderzoeksgegevens waarop een bewering is gebaseerd, over de sterkte van de evidentie, over het onderscheid tussen evidentie-gebaseerde en opinie-gebaseerde uitspraken, over het betrekken van de patiënt bij beslissingen.

Voor wie zijn de Folia bestemd? De Folia op papier werden bezorgd aan de Belgische artsen en apothekers; voor tandartsen werd sinds enkele jaren een “Folia Pharmacotherapeutica Tandartsen-editie” verspreid. Het doelpubliek van de Folia is dus heterogeen: zowel huisartsen als arts-specialisten, apothekers in ziekenhuizen en in de officina. Dikwijls worden de Folia ook geraadpleegd door verpleegkundigen, apothekersassistenten, studenten en patiënten.

Waarover berichten we? Het BCFI is er zich van bewust dat de wensen en vereisten van de verschillende zorgverstrekkers zeer sterk uiteenlopen. Nadruk wordt gelegd op het nut van de informatie voor de eerste lijn (de huisarts en de officina-apotheker), maar ook bijvoorbeeld voor de specialist die buiten zijn specifieke expertise geneesmiddelen voorschrijft. Er wordt getracht de teksten vooral te richten op de problemen waarvoor zorgverstrekkers in de praktijk staan: wat met MIJN patiënt? Daarbij kan men zich niet beperken tot problemen waarvoor een goede onderbouwing bestaat. Voor nogal wat praktische problemen is er inderdaad onvoldoende of geen evidentie van voldoende kwaliteit, maar toch dient ook voor deze problemen dikwijls een medicamenteuze oplossing gezocht te worden. Daarbij komt nog dat, als

er dan toch sterke evidentie bestaat, bijvoorbeeld uit gerandomiseerde studies, deze dikwijls verkregen is in strikt gecontroleerde omstandigheden, meestal bij een zeer geselecteerde en nauwkeurig opgevolgde populatie die sterk kan verschillen van de patiënt zoals hij zich bij de arts of apotheker aanbiedt.

Welk advies geeft het BCFI? In verband met de medicamenteuze aanpak van vele problemen bestaan dikwijls diverse, soms tegenstrijdige opinies. Studies van goede kwaliteit, als ze al bestaan, spreken mekaar soms tegen, en systematische reviews en meta-analyses gebaseerd op dezelfde studies, komen soms tot uiteenlopende conclusies. Ook de commentaren van de geraadpleegde experts en de aanbevelingen van gerenommeerde instanties kunnen tegenstrijdig zijn. Het BCFI tracht een standpunt in te nemen, en het ingenomen standpunt zo transparant mogelijk te motiveren. Dat de positie van het

BCFI regelmatig verschilt van deze die anderen (om promotionele of andere redenen) innemen, is onvermijdelijk maar de lezer moet wel weten wat de motivatie is van het BCFI om een bepaalde uitspraak te doen.

Elke verandering vergt aanpassing. Soms zullen zeker de “Folia op papier” missen; er zal wel een printversie (PDF) ter beschikking staan. Een voordeel van de elektronische versie ten opzichte van de gedrukte versie is dat informatie in een korte of meer uitgebreide vorm kan getoond worden, wat inspeelt op de interesse en voorkeur van de gebruiker. Een elektronische versie laat ook toe directe links te geven naar andere publicaties van het BCFI en naar talrijke andere bronnen. Het Geneesmiddelenrepertorium zal wel op papier beschikbaar blijven. Reacties in verband met deze verandering, maar ook in verband met de inhoud van de BCFI-publicaties, zijn altijd welkom, per post of elektronisch.

Praktische informatie rond het stopzetten van de gedrukte versie van de klassieke maandelijkse Folia en van de Folia Tandartsen-editie

Het decembernummer 2016 is het laatste nummer van de Folia en van de Folia Tandartsen-editie dat het BCFI in een gedrukte vorm verspreidt. De klassieke, maandelijkse Folia blijven online bestaan en zijn vrij te raadplegen via onze website www.bcfi.be. Een specifieke halfjaarlijkse Folia Tandartsen-editie zal niet meer als tijdschriftnummer samengesteld worden. Wel zal de redactie de Folia-artikels die best aansluiten bij de tandartsenpraktijk voorzien van een label waardoor ze gemakkelijk te filteren zullen zijn op onze website.

Vanzelfsprekend kan elke tandarts zich abonneren op de elektronische versie van de klassieke, maandelijkse Folia via deze link: <http://www.bcfi.be/nl/fc>. Via een maandelijkse e-mail worden de abonnees op de hoogte gebracht van de inhoud van de Folia. Voor wie een voorkeur heeft voor gedrukte teksten is voorzien dat de volledige nummers en elk afzonderlijk artikel van de Folia als pdf-bestand eenvoudig kunnen worden afgedrukt. De voor de tandartsen gelabelde artikels zullen gepubliceerd worden in de tijdschriften “ConsulTand” (Nederlandstalig, geen abonnement vereist) en “L’Incisif” (Franstalig, geen abonnement vereist) en op de websites www.vbt.be van de “Vlaamse Beroepsvereniging Tandartsen” (Nederlandstalig) en www.incisif.be van de “Chambre Syndicale Dentaire” (Franstalig).

OPIOÏDEN BIJ DE BEHANDELING VAN CHRONISCHE NIET-KANKERPIJN

De pijnladder die 30 jaar geleden opgesteld werd door de WGO, is een belangrijk hulpmiddel dat geleid heeft tot een betere aanpak van kankerpijn in de palliatieve zorg. Er wordt daarbij gebruik gemaakt van onder andere de opioïden. Naast hun gebruik in de palliatieve zorg worden de opioïden ook meer en meer gebruikt bij chronische niet-kankerpijn, dit door extrapolatie van de WGO-pijnladder. Op dit ogenblik is er echter geen hard bewijs van hun doeltreffendheid op lange termijn bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn. Daarentegen zijn hun ongewenste effecten en medicamenteuze interacties talrijk en goed gedocumenteerd. De aanpak van chronische pijn moet multidisciplinair zijn; medicamenteuze behandeling vormt slechts één aspect van de aanpak. Wanneer overwogen wordt een behandeling met een opioïde te starten, moet de risico-batenverhouding zorgvuldig worden geëvalueerd.

De opioïden (vroeger narcotische analgetica genoemd) omvatten een brede waaier van moleculen met divers pijnstillend vermogen. Het betreft krachtige analgetica (buprenorfine, fentanyl, hydromorfon, methadon, morfine, oxycodon, piritramide, tapentadol), matig krachtige analgetica (pentazocine, pethidine, tilidine), maar ook weinig krachtige analgetica (codeïne, dihydrocodeïne, tramadol).

Inleiding

Dertig jaar geleden werd door de WGO een pijnladder opgesteld die geleid heeft tot een rationeler gebruik van opioïden in het kader van pijnbestrijding bij palliatieve zorg. Het principe van de WGO-pijnladder is het opioïde, in langzaam toenemende dosis en pijnstillend vermogen op te bouwen, wanneer de pijn niet meer kan gecontroleerd worden door een niet-opioïd analgeticum. Zo kunnen vele kankerpatiënten adequaat behandeld worden voor pijn en krijgen ze meer comfort rond het levenseinde.

Daarentegen wordt momenteel in de meeste ontwikkelde landen, vooral in de Verenigde Staten maar ook in Europa, een toenemend gebruik van opioïden buiten de palliatieve setting vastgesteld, wat ernstige vragen oproept. In de Verenigde Staten gaat de alar-

merende toename van het gebruik van deze geneesmiddelen gepaard met een toename van het aantal overlijdens en opnames in een spoedgevallendienst omwille van misbruik¹. Dit toegenomen gebruik is te verklaren door de extrapolatie van de WGO-pijnladder naar de behandeling van chronische niet-kankerpijn (bijvoorbeeld artrosepijn of neuropathische pijn, lage rugpijn), zonder voldoende wetenschappelijke onderbouwing voor dit gebruik. Indien beslist wordt een dergelijke behandeling te starten, moet de risico-batenverhouding hiervan zorgvuldig worden geëvalueerd en moet de patiënt duidelijk geïnformeerd worden over het beoogde doel van de behandeling; de situatie moet ook regelmatig opnieuw geëvalueerd worden.

Werkzaamheid

Er is onvoldoende bewijs dat langdurig gebruik van opioïden de controle van chronische niet-kankerpijn en het fysieke functioneren op lange termijn verbetert.¹⁻⁴ Enerzijds heeft dit te maken met het feit dat de meeste studies over de werkzaamheid van opioïden bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn minder dan 6 weken duurden, en dat de methodologische kwaliteit van de studies dikwijls onvoldoende is.² An-

derzijds kunnen de teleurstellende resultaten over de doeltreffendheid van de behandeling op lange termijn verklaard worden door het feit dat gehoopt wordt om chronische niet-kankerpijn op dezelfde manier te kunnen behandelen als kankerpijn of acute pijn, d.w.z. op basis van de WGO-pijnladder. De mechanismen betrokken bij kankerpijn of acute pijn lijken echter verschillend van deze bij chronische niet-kankerpijn. Wanneer pijn evolueert naar chroniciteit, treden veranderingen op in cerebrale verbindingen (onder andere ter hoogte van de hippocampus), en wordt de pijn eerder in verband gebracht met hersencircuits die een rol spelen in emotie en beloning, dan met deze die een rol spelen in nociceptie^{9,10}.

Veiligheid

Opioiden veroorzaken vele ongewenste effecten, alsook afhankelijkheid en tolerantie die tot misbruik kunnen leiden. De ongewenste effecten nemen toe met de dosis van het opioïde^{1-4,7}. Het gaat om cognitieve stoornissen, verminderd welzijn en vermindering van de levenskwaliteit, hormonale stoornissen en toename van het aantal ongevallen^{1,3}. Andere goed bekende ongewenste effecten zijn obstipatie, nausea en braken, slaperigheid, orthostatische hypotensie en respiratoire depressie (zie Repertorium, hoofdstuk 8.3.). Een recente retrospectieve cohortstudie⁸ toont dat het risico van *all cause* mortaliteit 1,64 maal hoger is met een langwerkend opioïde (morphine of oxycodon met vertraagde afgifte, fentanylpleisters) dan met een anti-epilepticum of een tricyclisch antidepressivum gebruikt voor dezelfde indicaties. Opioiden kunnen ook betrokken zijn bij belangrijke medicamenteuze interacties, bijvoorbeeld met alcohol of benzodiazepines. De arts moet in dat

geval waakzaam zijn bij de analyse van de risico-batenverhouding van de behandeling. Voor meer details in verband met de medicamenteuze interacties van opioïden verwijzen we naar het Repertorium (hoofdstuk 8.3.) en de Folia van mei 2016 i.v.m. serotoninesyndroom.

Aanbevelingen

- Gezien hun ongunstige risico-batenverhouding buiten het kader van de palliatieve zorg, en van de behandeling van kankerpijn en acute pijn, zijn de opioïden geen eerste keuze bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn.
- Volgens de in maart 2016 door de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)⁷ gepubliceerde aanbevelingen, is de aanpak van chronische niet-kankerpijn niet beperkt tot medicamenteuze behandeling, maar moet deze geïntegreerd worden in een globale en multidisciplinaire aanpak, met inbegrip van niet-medicamenteuze maatregelen zoals kinesithérapie, technieken voor stressmanagement of verbetering van de slaap, gewichtsverlies of cognitieve gedragstherapie.⁵⁻⁷
- Indien medicamenteuze behandeling nodig is, zijn niet-opioïde analgetica, dikwijls paracetamol of NSAID's, de eerstekeuzemiddelen. De doeltreffendheid van deze geneesmiddelen is echter soms beperkt en sommige ervan, vooral de NSAID's, veroorzaken niet te verwaarlozen ongewenste effecten [in verband met chronische pijn, zie ook hoofdstuk 8.1. in het Repertorium]⁷.
- Bij falen van de andere behandelingen, kunnen opioïden met grote voorzichtigheid gebruikt worden in het kader van ernstige aandoeningen zoals destructieve

reumatoïde artritis, sikkelcelanemie, bepaalde vormen van ernstige neuropathische pijn [zie Transparantiefiche “Neuralgie”] of ernstige collageenziekten, maar ze zijn geen eerstekeuzebehandeling.⁴

- Wanneer het pijnstillend effect niet meer voldoende is, is het belangrijk de situatie opnieuw te evalueren vooraleer te beslissen de dosis te verhogen, gezien de dosis bepalend is voor het ontstaan van ongewenste effecten, afhankelijkheid en misbruik.
- In tegenstelling tot slaperigheid, die meestal slechts optreedt gedurende de eerste dagen, is obstipatie een ongewenst effect waarvoor geen tolerantie optreedt, en starten van een preventieve laxerende behandeling is dan ook aangewezen bij de aanvang van de behandeling.

Enkele epidemiologische gegevens

De Verenigde Staten zijn de grootste verbruikers van opioïden; tussen 1999 en 2010 is de verkoop van deze geneesmiddelen verviervoudigd, met een parallele stijging van het aantal overlijdens en hospitalisaties ten gevolge van misbruik.¹

Uit een Noorse studie² blijkt dat het voorschrijven van opioïden in rusthuizen tussen 2000 en 2011 toegenomen is van 10,9% tot 23,8%. Het meest opvallende resultaat van deze studie is het voorschrijven van krachtige opioïden (buprenorfine, fentanyl, morfine, oxycodon) dat toegenomen is van 1,9% in 2000 tot 17,9% in 2011.

Op basis van cijfers van het RIZIV is er de laatste 15 jaar een sterke toename in het voorschrijven van de meeste opioïden.

Deze cijfers stemmen tot nadenken maar zijn moeilijk te interpreteren omdat men niet weet of ze overeenkomen met een toename van inadequaat gebruik of aan een toename van behandelingen voor kankerpijn.

-
- 1 Ballantyne J. et al. WHO analgesic ladder: a good concept gone astray. (Editorial) *BMJ* 2016 (doi: 10.1136/bmj.i20.)
 - 2 Reidun S. et al. Analgesic prescribing patterns in Norwegian nursing homes from 200 to 2011 : trend analyses of four data samples. *Age and Ageing* 2016; 45: 54-60 (doi: 10.1093/ageing/afv184.)
 - 3 Freynhagen R. et al. Opioids for chronic non-cancer pain. *BMJ* 2013; 346: 1-8 (doi: 10.1136/bmj.f2937.)
 - 4 Franklin G. et al. Opioids for chronic non cancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 83: 1277-84 (doi: 10.1212/WNL.0000000000000839.)
 - 5 Minerva 2015; 14: 39 (www.minerva-ebm.be/nl/article/1333)
 - 6 Thomas D. et al. Reflexion on the role of opioids in the treatment of chronic pain: a shared solution for prescription opioid abuse and pain (Editorial). *J Intern Med* 2015; 278: 92-4 (doi: 10.1111/joim.12345.)
 - 7 Dowell D. et al. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. *JAMA* 2016; 18:1-49 (doi: 10.15585/mmwr.rr6501e1.)
 - 8 Ray WA. et al. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. *JAMA* 2016; 315: 2415-23 (doi: 10.1001/jama.2016.7789.)
 - 9 Hashmi JA et al. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain*; 2013; 136: 2751-68.
 - 10 Mutso A. et al. Reorganization of hippocampal functional connectivity with transition to chronic back pain. *Journal of Neurophysiology* 2013; 111: 1065-76. (doi:10.1152/jn.00611.2013)

RATIONEEL GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ ACUTE LUCHTWEGINFECTIES IN DE EERSTE LIJN

De maand oktober is het uitgelezen moment om te herinneren aan het belang van het rationele gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de ambulante praktijk. Er is dit jaar aandacht voor de beperkte plaats van de chinolonen bij acute luchtweginfecties, en voor de beperkte plaats van antibiotica in het algemeen bij acute otitis media. Er wordt ook ingegaan op de resistentieproblematiek.

Chinolonen

Omwille van hun ongewenste effecten en om resistentie-ontwikkeling te beperken, dienen chinolonen restrictief gebruikt te worden.

De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) benadrukt dat bij de meeste patiënten met acute sinusitis, en in de meeste gevallen van acute bacteriële exacerbatie van chronische bronchitis bij COPD-patiënten, de voordelen van chinolonen niet opwegen tegen de risico's. Als risico's worden geciteerd: peesafwijkingen gaande tot peesruptuur, perifere neuropathie die soms slechts traag reversibel of soms irreversibel is, en centrale ongewenste effecten zoals hallucinaties en verwardheid. Ook in België hebben chinolonen in de ambulante praktijk slechts een beperkte plaats, en dienen ze omwille van de hierboven beschreven risico's, maar ook om het optreden van resistentie te beperken, restrictief gebruikt te worden. Bij luchtweginfecties (pneumonie, rhinosinusitis, exacerbaties van COPD) heeft onder de chinolonen enkel moxifloxacin een plaats, en dit enkel in de zeldzame gevallen van IgE-gemedieerde penicilline-allergie en, in geval van pneumonie, ook bij bewezen penicilline-resistentie van pneumokokken [zie Antibioticagids van BAPCOC, 2012 en Repertorium, hoofdstuk 11.1.5.].

Acute otitis media

De plaats van antibiotica bij acute otitis media is beperkt. Bij de meeste kinderen is een symptomatische aanpak, gepaard gaand met waakzaam afwachten, de te verkiezen optie.

Een recent artikel in *La Revue Prescrire* herinnert eraan dat acute otitis media bij de meeste kinderen spontaan gunstig evolueert binnen enkele dagen. De aanpak is in de eerste plaats gericht op de behandeling van de pijn en koorts (met paracetamol als eerste keuze), en bij zeer vele kinderen is waakzaam afwachten alvorens een antibioticum te starten de te verkiezen optie [in verband met acute otitis media, zie ook Folia oktober 2009]. Volgens BAPCOC (Antibioticagids, 2012) zijn antibiotica (met amoxicilline als eerste keuze) enkel aangewezen in volgende omstandigheden.

- 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 (o.a. verminderde algemene weerstand).

- Bij persistente otorroe.

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.

Resistentieproblematiek

De aandacht wereldwijd voor de resistentieproblematiek is groot. Hier wordt kort aandacht besteed aan drie van de pijlers van de aanpak van deze problematiek: rationeler antibioticagebruik, ontwikkeling van nieuwe antibiotica, en vermindering van antibioticagebruik bij voedselproducerende dieren.

Rationeler antibioticagebruik

- In 2014 werd door BAPCOC de doelstelling geformuleerd om in België het totale antibioticagebruik in de ambulante sector te halveren tegen 2025 [zie Folia oktober 2015]. Vooral bij acute, niet-gecompliceerde luchtweginfecties – die bijna altijd zelflimiterend zijn –, blijft het antibioticagebruik te hoog. Dit is niet alleen het geval in Europa; in een recente publicatie wordt geschat dat in de Verenigde Staten in de periode 2010–2011 ongeveer de helft van de antibioticavoorschriften omwille van acute luchtweginfectie in de ambulante praktijk mogelijk onterecht waren.
- In een recente “Infospot” van het RIZIV werden de Farmanet-gegevens van 2014 in verband met ambulant antibioticagebruik (systemisch en lokaal in het oog) bij kinderen gepubliceerd. De systemisch meest gebruikte antibiotica blijven: amoxicilline > amoxicilline + clavulaanzuur > macroliden, met voor elk een lichte daling ten opzichte van 2012 (da-

ling met resp. 8%, 15% en 6%). Deze daling is bemoedigend, maar het gebruik van amoxicilline + clavulaanzuur blijft te hoog, rekening houdend met de beperkte indicatie in de ambulante praktijk [zie Antibioticagids van BAPCOC, 2012 en Repertorium hoofdstuk 11.1.1.1.3.].

- Bij een patiënt met een acute luchtweginfectie zonder indicatie voor antibiotica, is het een goede strategie om geen voorschrift mee te geven en de patiënt te vragen terug te komen indien er geen verbetering optreedt binnen de verwachte termijn of bij verergering van de symptomen. Een andere strategie is het “uitgesteld voorschrift” [zie Folia oktober 2014]. Deze strategie laat eveneens toe het antibioticumgebruik te verminderen, en komt daarenboven tegemoet aan de eventuele angst bij de arts en de patiënt om een mogelijk ernstige infectie te missen. Een recent onderzoek toont daarenboven dat minder antibiotica voorschrijven omwille van acute luchtweginfecties niet gepaard gaat met een belangrijke toename van het aantal ernstige complicaties. Gebruik maken van de elektronische medische dossiers van patiënten in een 600-tal Britse huisartspraktijken werd onderzocht of ernstige complicaties (o.a. pneumonie, peritonsillair abces, mastoïditis, empyeem, bacteriële meningitis, intracranieel abces) frequenter waren in praktijken met een “laag” percentage antibioticavoorschriften (gedefinieerd als < 44% van de consultaties omwille van acute luchtweginfecties) dan in deze met een “hoog” aantal voorschriften (≥ 58%). Pneumonie en peritonsillair abces traden iets frequenter op, maar niet de andere

complicaties. De onderzoekers berekenen dat in een gemiddelde Britse praktijk (7.000 patiënten) er per daling met 10% van het aantal antibioticavoorschriften, één bijkomend geval van pneumonie per jaar zou optreden, en één bijkomend geval van peritonsillair abces per 10 jaar. Hoewel dit type onderzoek geen definitief bewijs kan leveren door allerlei mogelijke foutenbronnen, en de resultaten niet zomaar geëxtrapoleerd kunnen worden naar bijvoorbeeld de Belgische situatie, ondersteunen de resultaten toch dat minder antibiotica voorschrijven veilig is, mits men alert blijft voor de aanwezigheid van risicofactoren en alarmsignalen.

De ontwikkeling van nieuwe antibiotica

De laatste jaren zijn enkele nieuwe antibiotica beschikbaar gekomen (in België ceftaroline, fidaxomicine, bedaquiline), en een aantal worden verwacht (vergund maar nog niet gecommercialiseerd, bv. dalbavancin, tedizolid, oritavancin, ceftolozane + tazobactam, ceftazidim + avibactam). Hoewel nieuwe antibiotica zeker belangrijk kunnen zijn om de resistente micro-organismen de komende jaren te bestrijden, worden toch een aantal kritische kanttekeningen gemaakt bij deze recente aanwinsten. Zo wordt bijvoorbeeld opgemerkt dat de meeste van deze nieuwe antibiotica niet innovatief zijn, maar zich voegen bij reeds bestaande klassen en maar in beperkte mate een meerwaarde leveren in de strijd tegen resistente micro-organismen. Verder zijn er op dit ogenblik geen argumenten dat deze nieuwe middelen een winst opleveren in termen van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met infecties door multiresistente kiemen.

Vermindering van het gebruik van antibiotica bij voedselproducerende dieren

Grootschalig en onoordeelkundig gebruik van antibiotica bij voedselproducerende dieren (d.w.z. dieren gebruikt voor de productie van vlees, melk of eieren) kan leiden tot verspreiding van resistente kiemen, ook bij de mens (overdracht vooral via de voedselketen, bv. na eten van besmet vlees, maar ook respiratoire overdracht van resistente kiemen naar personen die in nauw contact komen met dieren, bv. veehouders, dierenartsen). Initiatieven om ook in deze sector het gebruik van antibiotica te verminderen, worden wereldwijd, ook in België genomen. Zo verbiedt een recent KB om voor de mens belangrijke antibiotica (fluorochinolonen, cefalosporines van de 3^{de} en 4^{de} generatie) aan dieren toe te dienen indien niet aangetoond kan worden dat andere antibiotica niet werkzaam zijn. Een ander voorbeeld is colistine dat de laatste jaren, onder vorm van colistimethaat, in de humane geneeskunde gebruikt wordt bij bepaalde ernstige infecties door multiresistente Gram-negatieve kiemen. In een recent advies van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) wordt opgeroepen om het gebruik van colistine in de veestapel sterk te limiteren; dit gebeurt naar aanleiding van de detectie van een nieuw (plasmide-gemedieerd) resistentie-mechanisme bij *E. coli*, met risico van snelle verspreiding van resistente stammen, ook bij de mens, en met risico van resistentie-overdracht naar andere Gram-negatieve kiemen.

Nota: de referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website.

DE SUGGESTIE VAN EEN NEGATIEVE INVLOED VAN PARACETAMOL OP WHEEZING OF ASTMA BIJ JONGE KINDEREN, WORDT VERDER VERZWAKT

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 30/08/16]

Op basis van observationeel onderzoek was gesuggereerd dat gebruik van paracetamol op jonge leeftijd het risico van wheezing en astma zou verhogen. In de Folia van december 2010 was onze conclusie dat deze studies, omwille van hun beperkingen, geen definitief antwoord boden en dat er geen argumenten zijn voor een causaal verband. Een recent gepubliceerde gerandomiseerde dubbelblinde studie levert nu goede evidentie dat paracetamol even veilig is als ibuprofen in termen van astmacontrole, althans bij kinderen met mild persisterend astma die omwille van pijn of koorts een analgeticum nodig hebben. Hoewel het hier niet ging over paracetamol en het ontstaan van astma, wordt met deze studie de suggestie dat paracetamol wheezing of astma bij jonge kinderen negatief beïnvloedt, verder verzwakt.

Er is reeds jaren discussie of gebruik van paracetamol bij jonge kinderen het risico van wheezing of astma verhoogt. Deze discussie is gebaseerd op gegevens verkregen uit observationele studies, met tegenstrijdige resultaten, en de conclusie tot nu toe is dat er onvoldoende argumenten zijn voor een causaal verband. De observationele studies hebben immers hun beperkingen, en in de studies waarin een verband wordt gezien, speelt *confounding by indication* een verstorende rol: kinderen die frequent paracetamol gebruiken, verschillen immers van kinderen die minder of geen paracetamol gebruiken. Ze hebben frequenter koorts en malaise (indicaties voor paracetamol) omdat ze bijvoorbeeld vatbaarder zijn voor infecties, en virale luchtweginfecties zijn zelf een belangrijke oorzaak van wheezing [zie ook Folia december 2010].

Wegens de beperkingen van observationele studies werd een gerandomiseerde, dubbelblinde studie opgezet bij kinderen met mild persisterend astma. Deze studie levert goede evidentie dat bij kinderen met mild persisterend astma die omwille van pijn of koorts een analgeticum nodig hebben, paracetamol en ibuprofen even veilig zijn wat betreft astmacontrole. Het ge-

bruik van paracetamol moet bij deze kinderen dus niet vermeden worden omwille van de vrees van slechtere astmacontrole. Of deze aanbeveling ook geldt bij kinderen met ernstiger astma kan uit deze studie niet besloten worden. Omwille van praktische en ethische redenen was er geen placebogroep, en het kan dus niet uitgesloten worden dat òn paracetamol òn ibuprofen de astmacontrole negatief beïnvloeden. Dit laatste wordt door de auteur van het editoriaal echter weinig aannemelijk geacht aangezien het aantal astma-exacerbaties overeenkwam met de verwachte incidentie in deze populatie.

Ook bij kinderen die *in utero* aan paracetamol werden blootgesteld is een verhoogd risico van wheezing en astma gesuggereerd. Ook hier kan op basis van onze bronnen [Drugs in Pregnancy and Lactation (Briggs et al.), Martindale] aangenomen worden dat er onvoldoende evidentie is voor een causaal verband.

Het BCFI besluit, zoals in de Folia van december 2010, dat paracetamol nog steeds de eerste keuze blijft bij de aanpak van koorts bij het kind.

- 1 Sheehan WJ et al. Acetaminophen versus ibuprofen in young children with mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2016;375:619-30 (doi:10.1056/NEJMoa1515990)
Litonjua AA (editorial). Acetaminophen an asthma – a small sigh of relief? *N Engl J Med* 2016;375:684-5 (doi:10.1056/NEJMe1607629)

