FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER 2022

Focus

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute lage luchtweginfecties in de eerste lijn

De herfstmaanden zijn het uitgelezen moment om te herinneren aan het belang van rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties. De algemene boodschappen van vorige Folia-artikels over dit onderwerp (telkens de oktobernummers) blijven van toepassing.
In dit artikel komen volgende items kort aan bod:

- Resistentieproblematiek wereldwijd en in België.
- Behandeling otitis media in de eerste lijn bij kinderen en volwassenen: ebpracticenet richtlijn versus BAPCOC.
- Update Cochrane review rond behandeling van acute keelpijn: beperkte plaats voor antibiotica.
- Kinderen met ongecompliceerde acute bronchitis: meer evidentie voor minder antibiotica.

Resistentieproblematiek wereldwijd en in België

- Antibioticaresistentie is **wereldwijd** een belangrijke doodsoorzaak. Een recente systematische analyse, gepubliceerd in de Lancet, heeft de wereldwijde resistentieproblematiek proberen in kaart te brengen[1,2].
  - De onderzoekers schatten, op basis van zeer complexe berekeningen en statistische modellen, dat in 2019 ongeveer 5 miljoen sterftes geassocieerd waren met antibacteriële resistentie, waarvan ongeveer 1,3 miljoen direct te wijten aan bacteriële resistentie. 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. Dit maakt bacteriële resistentie één van de belangrijkste doodsoorzaken wereldwijd[1,2].
  - Infecties van de onderste luchtwegen, sepsis en intra-abdominale infecties waren de belangrijkste oorzakelijke infecties van deze mortaliteit.
  - De zes antibiotica-resistente bacteriën die het meest sterfte veroorzaakten, waren:*Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Acinetobacter baumannii en Pseudomonas aeruginosa*[2].
- Eind 2021 publiceerde **België** zijn eerste uitgebreide rapport over antibioticagebruik en resistentie: hetBELMAP rapport[3].
  - In de humane ambulante sector was er in 2020 een reductie in gebruik van antibiotica, mede door de uitzonderlijke situatie wegens de COVID-19 pandemie. In vergelijking met 2019 was er een reductie van 20% in gebruik van antibiotica.
  - De beoogde reductie in fluoroquinolonegebruik in de ambulante praktijk werd in 2019 niet bereikt.
  - In de ziekenhuissector was er een sterke reductie in fluoroquinolonegebruik (-27 % tussen 2011 en 2020) en was er een sterkte stijging in piperacilline+tazobactam-gebruik (+ 48% tussen 2011 en 2020).
  - Qua problematische resistente bacteriën was er algemeen gezien een duidelijke afname van methicilline-resistente *Staphyloccocus aureus* (MRSA) en een lichte stijging van carbapenem-resistente*Klebsiella pneumoniae* (10%).
  - Bij seksueel overdraagbare bacteriële ziekten, zoals Neisseria gonorrhoeae, is er toenemende resistentie tegen macroliden en ciprofloxacine. De richtlijnen van BAPCOC die bij urethritis en *pelvic inflammatory disease* (PID) nog standaard een adjuvante behandeling met neomacroliden aanraden zullen nog in 2022 aangepast worden en het macrolide wordt weggelaten.

Commentaar van het BCFI. De resistentieproblematiek is een wereldwijd gezondheidsprobleem. De geschatte wereldwijde sterftecijfers ten gevolge van resistente bacteriën laten ons inzien hoe groot en belangrijk deze kwestie is. In België merkt men een dalende trend op qua gebruik van antibiotica in de ambulante en ziekenhuissector tijdens de COVID-19 periode; de vraag is of dit zal aanhouden. Bij seksueel overdraagbare aandoeningen tonen een toenemende resistentie met impact op de behandelstrategie aan hoe belangrijk permanente opvolging van antibioticaresistentie is. Deze gegevens tonen nogmaals dat we verder moeten inzetten op oordeelkundig gebruik van antibiotica.

Richtlijn ebpracticenet voor de behandeling van otitis media in de eerste lijn bij kinderen en volwassenen

De in 2021 verschenen herziening van de richtlijn van ebpracticenet over acute otitis media bij kinderen en volwassenen in de eerste lijn benadrukt de zeer beperkte plaats van antibiotica[4]. Behandeling van de pijn en een afwachtend beleid (met aandacht voor alarmsymptomen) zijn bij de meeste kinderen en volwassenen de aangewezen optie. Antibiotica zijn slechts in specifieke situaties aangewezen. De richtlijn geeft een aantal nuanceringen bij de BAPCOC-aanbevelingen (Zie 11.5. BAPCOC, 2021).

Behandeling van een acute otitis media bij kinderen

- Conform BAPCOC raadt de ebpracticenet-aanbeveling aan om bij kinderen zonder risicofactoren op complicaties en die geen ernstige ziektetekenen vertonen, geen antibiotica voor te schrijven. Een uitgesteld antibioticavoorschrift wordt afgeraden.
- In tegenstelling met BAPCOC wordt niet systematisch een antibioticum aanbevolen bij kinderen tussen 3-6 maanden, kinderen met anatomische afwijkingen in het NKO-gebied of het syndroom van Down en na minder recente ooroperaties: deze situaties worden in de ebpracticenet-aanbeveling beschouwd als mineure risicofactoren waarbij goede opvolging cruciaal is. In aanwezigheid van majeure risicofactoren zoals cochleair implantaat, recente ooroperaties (uitgezonderd trommelvliesbuisjes) of immunodeficiëntie dient er onmiddellijk een antibioticum gestart te worden.
- Conform BAPCOC kan een oraal antibioticum (amoxicilline als eerste keuze) overwogen worden bij kinderen van 6 maanden tot 2 jaar met een dubbelzijdige acute otitis media, of bij een kind ouder dan 6 maanden dat zich presenteert met een acute otitis media en een loopoor ten gevolge van een spontane trommelvliesperforatie.
- Conform BAPCOC wordt een oraal antibioticum (hooggedoseerd amoxicilline als eerste keuze) gegeven bij kinderen met een acute otitis media waarbij na 3 dagen pijnstilling in adequate dosering en frequentie geen verbetering is opgetreden van de koorts en/of de pijn. Indien 48 uur na start van de behandeling met een antibioticum geen verbetering is opgetreden, raadt ebpracticenet aan clavulaanzuur toe te voegen volgens de BAPCOC aanbevelingen of het kind door te verwijzen naar een NKO specialist.

Behandeling van een acute otitis media bij volwassenen

In tegenstelling met BAPCOC wordt niet systematisch een antibioticum aanbevolen bij aanwezigheid van risicofactoren zoals anatomische afwijkingen in het NKO-gebied, syndroom van Down, minder recente ooroperaties: deze situaties worden in de ebpracticenet-aanbeveling beschouwd als mineure risicofactoren waarbij goede opvolging cruciaal is. Bij volwassenen moet ook onmiddellijk gestart worden met een antibioticumbehandeling (hooggedoseerd amoxicilline als eerste keuze) in het geval van een majeure risicofactor zoals cochleair implantaat, ooroperaties in de recente voorgeschiedenis (uitgezonderd trommelvliesbuisjes) of immunodeficiëntie.
Indien 48 uur na start van de behandeling met een antibioticum geen verbetering is opgetreden, raadt ebpracticenet aan clavulaanzuur toe te voegen volgens de BAPCOC aanbevelingen of de volwassene door te verwijzen naar een NKO specialist.

Doorverwijzing naar een spoedgevallendienst bij een acute otitis media

De ebpracticenet-aanbeveling geeft ook richtlijnen rond criteria voor doorverwijzing naar een spoedgevallendienst.

Wanneer moet men een kind doorverwijzen:

- leeftijd < 3 maanden;
- aanwezigheid van alarmsymptomen:
  - ernstige ziektetekenen;
  - vermoeden van: een ernstige systemische infectie, complicaties, zoals meningitis en mastoïditis;
- aanwezigheid van een acute otitis media bij een kind met IgE-gemedieerde penicilline-allergie in geval van ernstige algemene symptomen.

Wanneer moet men een volwassene doorverwijzen:

- aanwezigheid van alarmsymptomen:
  - tekenen van een ernstige systemische infectie;
  - tekenen/symptomen die een acute complicatie van acute otitis media suggereren, zoals meningitis en mastoïditis.

Commentaar van het BCFI. Acute otitis media is in de meeste gevallen een zelflimiterende aandoening. De geüpdatete richtlijn van ebpracticenet adviseert een afwachtend en ondersteunend beleid bij de meeste patiënten. De richtlijn komt grotendeels overeen met de BAPCOC richtlijnen. De richtlijn zegt wel dat een afwachtend beleid ook verantwoord is bij anatomische afwijkingen in het NKO-gebied, syndroom van Down, minder recente ooroperaties, die als mineure risicofactoren beschouwd worden.

Update *Cochrane review* rond behandeling van acute keelpijn: beperkte plaats voor antibiotica

Antibiotica zijn bij acute keelpijn (faryngitis en tonsillitis) slechts zelden aangewezen omdat de te verwachten winst zeer beperkt is [BAPCOC, 2021]. Een update van 2021 van de *Cochrane review* rond de behandeling van acute keelpijn bevestigt deze stelling[5]. De geïncludeerde studies onderzochten 15 337 patiënten met acute keelpijn. De leeftijd van de patiënten varieerde van 1 jaar tot meer dan 50 jaar. De conclusie is dat antibiotica het ontstaan van zeer zeldzame complicaties (met blijvende onduidelijkheid over acute glomerulonefritis (zie "+ meer info")) en de duur van de symptomen verminderen, maar dat het effect zeer bescheiden is. Hierdoor is een afwachtende houding te verantwoorden. De plaats van antibiotica in de behandeling van acute keelpijn is beperkt.

In de *Cochrane review* werd de invloed van behandeling met antibiotica op de incidentie van suppuratieve en niet-suppuratieve complicaties nagegaan bij patiënten met acute keelpijn, zowel van virale als bacteriële oorsprong. Niet-suppuratieve complicaties van streptokokken faryngitis zijn acuut gewrichtsreuma en acute poststreptokokken glomerulonefritis. Suppuratieve complicaties van een faryngitis zijn een peritonsillair abces, acute otitis media en een acute sinusitus.

- De incidentie van een **peritonsillair abces** binnen 2 maanden na de initiële infectie was gedaald in vergelijking met de controlegroep: odds-ratio 0,16 (95 %-BI van 0,07 tot 0,35; 7 studies, 2 376 deelnemers; 23 gevallen in de placebogroep versus 2 gevallen in de behandelingsgroep).
- De incidentie van een **acute otitis media** binnen 14 dagen na de initiële infectie was gedaald in vergelijking met de controlegroep: odds-ratio 0,21 (95%-BI van 0,11 tot 0,40; 10 studies, 3 646 deelnemers; 28 gevallen in de placebogroep versus 10 gevallen in de behandelingsgroep).
- De incidentie van **acute sinusitus** binnen 14 dagen na de initiële infectie was niet significant verschillend in vergelijking met de controlegroep: odds-ratio 0,46 (95%-BI van 0,10 tot 2,05; 7 studies, 2 270 deelnemers).
- Er waren slechts 10 studies die **acute glomerulonefritis** als eindpunt hadden geïncludeerd en in totaal waren er enkel 2 gevallen van acute glomerulonefritis in de controlegroep. Bijgevolg is het zeer moeilijk om te bepalen of er al dan niet een effect was van de behandeling op de incidentie van acute glomerulonefritis: odds-ratio 0,07 (95%-BI van 0,00 tot 1,32; 10 studies; 5 147 deelnemers; 2 gevallen in de placebogroep versus 0 gevallen in de behandelingsgroep).
- De incidentie van **acuut gewrichtsreuma** was lager in de groep die behandeld werd met antibiotica tegenover de controlegroep: odds-ratio 0,36 (95%-BI van 0,26 tot 0,50; 17 studies, 12 132 deelnemers; 74 gevallen in de placebogroep versus 37 gevallen in de behandelingsgroep). De gedocumenteerde gevallen van acuut gewrichtsreuma waren allemaal afkomstig van studies voor 1975. In de studies na 1975 werden geen gevallen van acuut gewrichtsreuma meer gedetecteerd.

Commentaar van het BCFI. De resultaten van de *Cochrane review* liggen in lijn met de BAPCOC-aanbevelingen. Bij ernstig zieke patiënten of patiënten met risicofactoren (immunogecompromitteerde patiënten, oncologische patiënten, patiënten met een voorgeschiedenis van acute gewrichtsreuma, patiënten met recente prothesechirurgie, patiënten met hartkleplijden) stelt BAPCOC dat antibiotica wel kunnen geïndiceerd zijn.

Kinderen met ongecompliceerde acute bronchitis: meer evidentie voor minder antibiotica

Een placebo-gecontroleerde RCT (ARTIC PC-studie) uit 2021 onderzocht de werkzaamheid van amoxicilline bij ongecompliceerde acute bronchitis. De studie werd uitgevoerd in Britse huisartspraktijken bij 432 kinderen van 6 maanden tot 12 jaar oud (gemiddeld 3 jaar). De resultaten tonen geen voordeel van amoxicilline op de duur van de symptoomlast (zoals hoesten (met slijmen), kortademigheid, wheezing, verstopte of loopneus, verstoorde slaap, algemeen onwel gevoel, koorts, en verstoring van dagelijkse activiteiten.)[6]. Ook bij subgroepen van kinderen, o.a. met wheezing, crepitaties, sputum of koorts, werd geen voordeel op de duur van de symptoomlast gevonden.

Commentaar van het BCFI. BAPCOC (2021) stelt dat antibiotica niet geïndiceerd zijn bij acute bronchitis bij vooraf gezonde kinderen. De ARTIC PC-studie levert bijkomende evidentie dat minder antibiotica voorschrijven veilig is bij kinderen met acute bronchitis zonder klinisch vermoeden van pneumonie [zie klinische criteria BAPCOC in Repertorium 11.5.2.6. voor onderscheid acute bronchitis en bacteriële pneumonie].
Alert blijven voor de aanwezigheid van risicofactoren en alarmsignalen is vanzelfsprekend belangrijk. Deze alarmsymptomen moeten ook gecommuniceerd worden naar de ouders of de verzorgenden. Zoals de auteur van het bijbehorend editoriaal benadrukt, dient bijzondere aandacht te gaan naar kinderen met hoog risico van ernstig verloop (bv. kinderen met onderliggende respiratoire of cardiale aandoeningen of met immuundeficiëntie, kinderen met laag geboortegewicht) en mag bij deze kinderen niet te snel worden afgezien van een antibioticumvoorschrift[7].

Bronnen

1 Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet 2022;399(10325):629-655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0

2 Résistances aux antibiotiques : une menace croissante. Rev. Presc. Juin 2022; 42(464):456

3 One Health Report on Antibiotic Use and Resistance 2011-2020
(https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/rapport_annuel_amr_2021.pdf)

4 Mokrane S, Keijzer J-H, Van Royen P, Dekker N, Goossens M, Vanderveken O, De Sutter A, Mehta R, Ducène C, Sousa A, Boulad M. Richtlijnen voor de aanpak van acute otitis media in de eerste lijn. Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (Worel); 2022.

5 Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 12. Art. No.: CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub5.

6 Little P, Francis NA, Stuart B et al. Antibiotics for lower respiratory tract infection in children presenting in primary care in England (ARTIC PC): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 22/09/21. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01431-8

7 Jankauskaite L, Oostenbrink R. Comment. Childhood lower respiratory tract infections: more evidence to do less. Lancet 22/09/21. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01955-3

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.