

---

## RATIONEEL GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ ACUTE LUCHTWEGINFECTIES IN DE EERSTE LIJN: EEN UPDATE

- Recente gegevens over het gebruik van antibiotica bij acute middenoorontsteking wijzigen de BAPCOC-aanbevelingen niet: voor de beperkte groep kinderen waarbij antibiotica aangewezen zijn, is amoxicilline gedurende 5 à 7 dagen de eerste keuze. De associatie amoxicilline + clavulaanzuur kan overwogen worden wanneer er met amoxicilline alleen geen verbetering gezien wordt binnen de 3 dagen.
- Bij faryngitis is, naar aanleiding van de terugtrekking van de markt van Rixapen® (clometocilline), fenoxymethylpenicilline (synoniem penicilline V) de eerste keuze wanneer antibiotica aangewezen zijn.
- Bij banale verkoudheid zijn antibiotica niet gerechtvaardigd. Er is onvoldoende evidentie over de doeltreffendheid en veiligheid van een behandeling op basis van planten (Pelargonium sidoides, Echinacea). Zink kan de duur en ernst van de symptomen verminderen maar de studies zijn te heterogeen om een aanbeveling te formuleren.
- Bij “community acquired” pneumonie moeten antibiotica steeds onmiddellijk worden gestart. Een studie stelde dat toevoegen van glucocorticoïden de hospitalisatieduur verkort, maar bijkomende studies zijn nodig om tot een uitspraak te komen.

Het rationele gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn werd besproken in een themanummer in de Folia van oktober 2004 en wordt sindsdien elk jaar geüpdatet. In dit artikel worden enkele aanvullingen gegeven; deze wijzigen de tot nu toe gepubliceerde basisaanbevelingen niet.

### Acute middenoorontsteking

- In 2010 verscheen een Cochrane review in verband met de duur van een antibiotica-behandeling bij acute middenoorontsteking (AMO) bij kinderen. Daaruit blijkt dat bij behandeling gedurende 7 dagen of meer, er een lager risico is van therapiefalen dan bij behandeling korter dan 7 dagen (therapiefalen werd gedefinieerd als afwezigheid van klinische genezing of een hervat

of recidief van AMO binnen de maand na starten van de antibioticabehandeling). Er was 18% falen met de langere behandelingsduur versus 21% falen met de korte behandelingsduur. Het risico van gastro-intestinale ongewenste effecten was echter beduidend lager bij kortdurende behandeling. Daarenboven was er in de Cochrane review slechts één studie met amoxicilline, het eerstekeuze-antibioticum, geïncludeerd, waarbij geen significant verschil gezien werd tussen de korte behandelingsduur (3 dagen) en de langere behandelingsduur (10 dagen). [*Cochrane Database Syst Rev* 2010, issue 9 (doi:10.1002/14651858.CD001095.pub2)]

- In twee gerandomiseerde gecontroleerde studies werd de doeltreffendheid onderzocht van een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur t.o.v. placebo bij jonge

kinderen met een bij otoscopie vastgestelde AMO.

- In de eerste studie, uitgevoerd in de Verenigde Staten bij kinderen tussen 6 en 23 maanden, werd een nipt statistisch significant voordeel gezien met de associatie amoxicilline + clavulaanzuur (90 mg/kg/dag amoxicilline in 2 giften gedurende 10 dagen) qua verbetering van de symptomen en qua evolutie van het beeld bij otoscopie. [*N Engl J Med* 2011;364:105-15 (doi:10.1056/NEJMoa0912254)].
- In de tweede studie, uitgevoerd in Finland bij kinderen tussen 6 en 35 maanden, was er statistisch significant minder therapiefalen (gedefinieerd als afwezigheid van de algemene verbetering of verergering van de toestand van het kind) in de groep behandeld met amoxicilline + clavulaanzuur (40 mg amoxicilline/kg/dag in 2 giften gedurende 7 dagen). Er was 18,6% falen in de antibioticumgroep versus 44,9% in de placebogroep. [*N Engl J Med* 2011;364:116-26 (doi:10.1056/NEJMoa1007174)].

De keuze van het antibioticum (amoxicilline + clavulaanzuur) in deze studies wordt niet gemotiveerd door de auteurs. Het associëren van clavulaanzuur aan amoxicilline biedt geen bijkomende bescherming tegen de pneumokok, de potentieel meest gevaarlijke kiem bij AMO. Daarenboven kunnen, omwille van verschillen in resistentieprofiel, de resultaten van deze Amerikaanse en Finse studies niet geëxtrapoleerd worden naar de Belgische situatie. Evenmin werden de langetermijneffecten, in het bijzonder de frequentie van recidieven van AMO na stoppen van de antibiotica, geëvalueerd.

Deze recente gegevens wijzigen de BAPCOC-aanbevelingen niet: voor de beperkte groep kinderen waarbij antibiotica

aangewezen zijn, is amoxicilline (75 à 100 mg/kg/dag) gedurende 5 à 7 dagen de eerste keuze; de associatie amoxicilline + clavulaanzuur moet voorbehouden blijven voor het geval er geen verbetering optreedt met amoxicilline alleen binnen de 3 dagen [zie Folia oktober 2009].

## Faryngitis

Wanneer een antibioticabehandeling aangewezen is bij acute faryngitis, d.w.z. in ernstige gevallen (zeer slechte algemene toestand) of bij risicopatiënten (bv. antecedenten van acuut gewrichtsreuma, immuundepressie, valvulopathie), is clometocilline (Rixapen®) een van de eerstekeuzemiddelen. Clometocilline werd echter in mei 2011 van de markt teruggetrokken, blijkbaar omwille van commerciële redenen [zie Folia juli 2011]. Penicilline V (synoniem fenoxymethylpenicilline) is een alternatief maar de toedieningsmodaliteiten moeten gerespecteerd worden: bij de volwassenen, 3.000.000 IE per dag, in 3 giften; bij het kind 50.000 IE/kg/dag in 3 of 4 giften, liefst buiten de maaltijd [zie Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium]. Fenoxymethylpenicilline is beschikbaar in comprimés (Peni-Oral®) maar kan ook in siroopvorm voorgeschreven worden [zie Therapeutisch Magistraal Formularium via [www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/distributie\\_aflevering/Therapeutisch\\_Magistraal\\_Formularium](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/distributie_aflevering/Therapeutisch_Magistraal_Formularium) of het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium voor de volledige formule]. Wanneer penicilline V niet beschikbaar is of bij allergie aan penicilline (niet IgE-gemedieerd), kan een cefalosporine van de eerste groep overwogen worden; bij IgE-gemedieerde allergie kan een neomacrolide overwogen worden.

## Banale verkoudheid

Een banale verkoudheid is een weinig ernstige virale aandoening, waar antibiotica geen plaats hebben. Volgens de *Food and Drug Administration* in de Verenigde Staten zijn tal van geneesmiddelen die worden voorgesteld bij banale verkoudheid (preparaten op basis van antitussiva, antihistaminica, vasoconstrictoren en expectorantia) evenmin gerechtvaardigd, zeker niet bij kinderen jonger dan 2 jaar [zie Folia maart 2008]. De antitussiva zijn daarenboven gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar, en ze zijn af te raden bij kinderen tussen 6 en 12 jaar.

- Geneesmiddelen op basis van planten worden frequent gebruikt bij banale verkoudheid. Twee perorale specialiteiten op basis van planten zijn beschikbaar: Kaloban® (*Pelargonium sidoides*, droog extract) en Echinacin® (*Echinacea purpurea*, sap). Voor geen van deze specialiteiten, is de doeltreffendheid en veiligheid voldoende bewezen [zie Folia oktober 2007, oktober 2010 en april 2011].

De gegevens over de doeltreffendheid van Echinacea zijn tegenstrijdig en moeilijk te interpreteren [zie Folia oktober 2007]. In een placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie bij 719 patiënten met banale verkoudheid, werd met Echinacea (gedroogde wortel, 10,2 g de eerste dag, nadien 5,1 g p.d. gedurende 4 dagen) een niet-significant voordeel gezien op de ernst en de duur van de verkoudheid. Er bestaan tal van preparaten op basis van Echinacea met variabele samenstelling (bereid uit verschillende delen van de plant, en volgens verschillende extractiemethoden). Het preparaat op basis van Echinacea-wortel, gebruikt in bovenvermelde studie, komt niet overeen met het preparaat dat in België gecommmercialiseerd

is. Deze studie levert dus geen bijkomende argumenten om Echinacea te gebruiken bij banale verkoudheid. [*Ann Intern Med* 2010;153:769-77 (doi: 10.1059/0003-4819-153-12-201012010-00003)]

- Preparaten op basis van *zink* worden eveneens voorgesteld bij banale verkoudheid. Uit een Cochrane review blijkt dat zink bij personen die voor de rest in goede gezondheid zijn, de duur en de ernst van de symptomen van banale verkoudheid kan verminderen wanneer het toegediend wordt binnen de 24 uur na optreden van de eerste symptomen [*Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 2 (doi:10.1002/14651858.CD001364.pub3)]. Preventief toegediend gedurende minstens 5 maanden vermindert zink de incidentie van banale verkoudheid, het schoolverlet en het voorschrijven van antibiotica bij kinderen met banale verkoudheid. Er dient echter rekening te worden gehouden met het risico van ongewenste effecten, vooral met de zinkttabletten die nausea en een slechte smaak kunnen veroorzaken. Gezien ook de heterogeniteit van de studies is het volgens de auteurs van de Cochrane review niet mogelijk om aanbevelingen te formuleren.

## “Community acquired” pneumonie

Men is het erover eens dat onmiddellijke behandeling met antibiotica steeds noodzakelijk is bij “community acquired” pneumonie [zie Folia oktober 2010 voor de keuze van het antibioticum]. In hoeverre toevoegen van glucocorticoïden de evolutie van de ziekte kan beïnvloeden werd onderzocht in een recente gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij 304 immunocompetente patiënten met “community acquired” pneumonie die geen opname in een intensieve afdeling vereiste. Door toediening

van dexamethason (5 mg p.d. intraveneus gedurende 4 dagen van bij de opname) kon de duur van de opname met 13% verkort worden ( $p=0,048$ ) maar er was geen effect op de secundaire eindpunten, met name mortaliteit, aantal opnames in een intensievecareafdeling, pulmonaire complicaties, aantal heropnames in het ziekenhuis binnen de 30 dagen [*The Lancet* 2011;377:2023-30 (doi:10.1016/S0140-6736(11)60607-7)]. Dit voordeel moet afgewogen worden tegen het risico van ongewenste effecten van glucocorticoïden zoals hyperglykemie, hypertensie en surinfectie. De studie was daarenboven onderwerp van kritiek in verband met de methodologie en de analyse van de resultaten [*The Lancet* 2011;378:979-81 (doi:10.1016/S0140-6736(11)61440-2 en 61439-6)]. Op dit ogenblik zijn de gegevens onvoldoende duidelijk om de risico-batenverhouding van glucocorticoïden in deze indicatie te bepalen.

### **Seizoensgebonden influenza**

Voor de preventie en behandeling van influenza verwijzen we naar de Folia van februari 2010 (neuraminidase-inhibitoren) en augustus 2011 (vaccinatie).

We herinneren eraan dat de plaats van de neuraminidase-inhibitoren bij seizoensgebonden influenza beperkt is. Het preventief effect is enkel bewezen bij blootstelling aan door laboratoriumonderzoek bevestigde influenza. Ze hebben slechts een effect op

de symptomen van influenza indien ze ingenomen worden binnen de 48 uur na het optreden van de symptomen; een effect op het voorkómen van complicaties van influenza is onvoldoende bewezen.

### **Exacerbatie van COPD**

De aanpak van exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk was onderwerp van een artikel in de Folia van oktober 2010. Er bestaat reeds lang interesse voor het gebruik van antibiotica ter preventie van exacerbaties. In een recente gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie werd het effect onderzocht van azithromycine (250 mg p.d. gedurende 1 jaar) in de preventie van exacerbaties van COPD. De resultaten tonen een statistisch significante daling van het aantal exacerbaties in de behandelde groep (1,48 exacerbaties per patiëntjaar versus 1,83 exacerbaties per patiëntjaar). De levenskwaliteit was eveneens verbeterd, maar dit effect was klinisch niet significant. De interpretatie van deze resultaten moet genuanceerd worden gezien het signaal van auditieve ongewenste effecten dat in deze studie gevonden werd, de onzekerheid over een effect langer dan één jaar en het belangrijke risico van resistentieontwikkeling. Er dient ook vermeld dat deze resultaten, bekomen in de Verenigde Staten, niet kunnen geëxtrapoleerd worden naar de Belgische situatie waar het resistentieprofiel verschillend is. [*N Engl J Med* 2011;365:689-98 (doi:10.1056/NEJMoa1104623)]