

Folia Pharmacotherapeutica oktober 2021

## Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn □

### Abstract

De maand oktober is 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. We verwijzen naar Folia oktober 2019 voor een discussie over de resistentieproblematiek.

### In dit artikel komen volgende items kort aan bod:

- De **BAPCOC-aanbevelingen** over rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn: via de BCFI-website vind je de aanbevelingen online en in een pdf, naast enkele steekkaarten en een e-learning. Voor details, klik hier.
- Een recente meta-analyse geeft verdere ondersteuning voor **het uitgesteld voorschrift** als een mogelijk compromis tussen “onmiddellijk antibiotica” en “geen antibiotica” bij sommige patiënten. Bij een patiënt met een acute luchtweginfectie zonder indicatie voor antibiotica, blijft de te verkiezen 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. Voor details, klik hier.
- Een Franse RCT wijst er op dat bij **gehospitaliseerde patiënten met matig ernstige community acquired pneumonia (CAP)** die klinisch stabiel zijn na 3 dagen, de beta-lactambehandeling veilig kan gestopt worden. Voor details, klik hier.
- Een grootschalige, landelijke, Deense cohortstudie toont geen toename van het risico van majeure congenitale afwijkingen bij **macrolidegebruik tijdens de zwangerschap**. Voor details, klik hier.

### De BAPCOC-aanbevelingen

De BAPCOC-gids editie 2021 geeft de meest recente aanbevelingen van de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC) over het rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn.

- De aanbevelingen zijn **online en als afdrukbaar pdf-document** te vinden op de website van het BCFI.
- BAPCOC heeft **twee steekkaarten** opgesteld<sup>1</sup>.
  - De steekkaart met indicaties volgt de indeling van de gids en geeft per pathologie op een beknopte manier de aanbevelingen voor antimicrobiële behandeling. Ze is voornamelijk bedoeld voor artsen in de eerstelijnsgezondheidszorg die antibiotica voorschrijven.
  - De steekkaart met de innamemodaliteiten vermeldt de posologie en de bijzonderheden waarmee de patiënt rekening moet houden bij het volgen van de antimicrobiële behandeling. Deze steekkaart is dan ook voornamelijk bedoeld voor de officina-apothekers die de patiënt hiermee snel en efficiënt kunnen informeren.
- Het BCFI ontwikkelde in juli 2021 **de e-learning: “Antibiotica bij luchtweginfecties? De BAPCOC-gids biedt hulp!”**. Deze e-learning leert enkele basisprincipes rond goed gebruik van antibiotica, helpt om de BAPCOC-gids efficiënt te gebruiken, en past deze kennis toe in casussen.

### Het “uitgesteld voorschrift”

De strategie van het **“uitgesteld voorschrift”** betekent dat aan een patiënt zonder indicatie voor onmiddellijke antibioticumbehandeling een voorschrift wordt meegegeven. De voorschrijver verduidelijkt daarbij dat het antibioticum enkel dient gebruikt te worden wanneer binnen de verwachte termijn geen verbetering optreedt of in geval van verergering van de symptomen. Het uitgesteld voorschrift leidt tot een verminderd antibioticumgebruik ten opzichte van een voorschrift voor onmiddellijke antibioticumbehandeling (hierna “onmiddellijk antibiotica” genoemd): 93% versus 31% (primaire

uitkomstmaat) volgens de meest recente **Cochrane review (2017)** over het “uitgesteld voorschrift” bij acute luchtweginfecties<sup>2</sup>. De strategie van “onmiddellijk antibiotica” had bij acute otitis media en keelpijn (niet voor verkoudheid of hoest) een beperkt gunstig symptomatisch effect ten opzichte van de strategie van uitgesteld voorschrift. De patiënttevredenheid (primaire uitkomstmaat) en het opnieuw op consultatie komen (secundaire uitkomstmaat) verschilde niet tussen beide strategieën. Het antibioticumgebruik bleef het laagst wanneer geen voorschrift werd meegegeven met de patiënt (hierna “geen antibiotica” genoemd; 14% in de Cochrane review), maar de patiënttevredenheid was in dat geval wel lager dan bij de andere twee strategieën. Het risico van complicaties (secundair eindpunt) verschilde niet tussen de drie voorschrijfstrategieën.

Een recente (2021)<sup>3</sup> meta-analyse van individuele patiëntengegevens van studies uitgevoerd in de eerste lijn (9 gerandomiseerde studies en 4 cohortstudies; meer dan 55 000 patiënten met luchtweginfecties) geeft verdere ondersteuning voor het uitgesteld voorschrift als een mogelijk compromis tussen “onmiddellijk antibiotica” en “geen antibiotica” bij sommige patiënten. Het primair eindpunt “de ernst van de symptomen 2 tot 4 dagen na de initiële consultatie” verschilde niet tussen het uitgesteld voorschrift en de andere strategieën (onmiddellijk antibiotica, geen antibiotica). Secundaire eindpunten waren: de duur van de symptomen (iets hoger met het uitgesteld voorschrift dan met “onmiddellijk antibiotica”: 11,4 versus 10,9 dagen) ; het opnieuw op consultatie komen (lager met het uitgesteld voorschrift dan met “geen antibiotica”); ernstige complicaties (geen statistisch significante verschillen tussen de strategieën); patiënttevredenheid (hoger met het uitgesteld voorschrift dan met “geen antibiotica”). De resultaten werden niet beïnvloed door factoren zoals co-morbiditeit.

**Commentaar van het BCFI.** Bij een patiënt met een acute luchtweginfectie zonder indicatie voor onmiddellijke antibioticabehandeling, is het in het kader van rationeel voorschrijven van antibiotica de te verkiezen 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. De strategie van het “uitgesteld voorschrift” is een optie om tegemoet te komen aan de eventuele vrees bij de arts en de patiënt om een mogelijk ernstige infectie te missen. Een bijkomende reden kan zijn om een extra consultatie te vermijden, wat voor de patiënt tijd en geld kost als geoordeeld wordt dat antibiotica nog niet echt nodig zijn, maar dat ze bij toename van bepaalde klachten wel een indicatie kunnen hebben. Wanneer niet verwacht wordt dat antibiotica nodig zullen zijn, is het beter om geen uitgesteld voorschrift mee te geven: er wordt immers verkeerdelijk de indruk gewekt dat antibiotica toch doeltreffend zouden zijn.

### **Duur van de antibioticumbehandeling bij gehospitaliseerde patiënten met matig ernstige community-acquired pneumonia (CAP)**

Zoals reeds aangekaart in de Folia van oktober 2017, is de optimale duur van een antibiotische behandeling vaak niet gekend. Alleen gerandomiseerde studies die de werkzaamheid bestuderen van kortere behandelingen versus langere behandelingen bij specifieke patiëntengroepen kunnen zekerheid geven.

Een Franse gerandomiseerde, dubbelblinde studie<sup>4</sup> uitgevoerd in ziekenhuismilieu bij patiënten met matig ernstige community-acquired pneumonia (CAP) toont dat bij bepaalde patiënten een behandelingsduur van 3 dagen zou kunnen volstaan. De studie betrof **patiënten** (n = 303, mediane leeftijd: 73 jaar) **die klinisch stabiel waren na 3 dagen behandeling met een beta-lactamantibioticum** (amoxicilline + clavulaanzuur per os of i.v. bij 65% van de patiënten; een 3<sup>de</sup> generatie cefalosporine parenteraal bij 35% van de patiënten). Ze kregen gedurende 5 bijkomende dagen ofwel placebo ofwel amoxicilline + clavulaanzuur (1 g / 125 mg 3 x p.d. per os). Het primair eindpunt was het percentage patiënten dat hersteld was 15 dagen na de eerste antibioticuminname: 77% in de placebogroep versus 68% in de behandelde groep. Het verschil tussen beide groepen voldeed aan het vooropgestelde criterium van non-inferioriteit. De onderzoekers besluiten dat bij gehospitaliseerde patiënten met matig ernstige CAP die klinisch stabiel zijn na 3 dagen, de beta-lactambehandeling veilig kan gestopt worden. De auteurs van het bijbehorend editoriaal<sup>5</sup> wijzen op een aantal tekortkomingen van de studie (o.a. het feit dat veel gescreende patiënten uiteindelijk werden uitgesloten uit de studie omwille van de strikte inclusie- en exclusiecriteria, en het feit dat de oorzakelijke kiem niet is gekend). Ze vinden het te vroeg

om de behandelingsduur van 3 dagen routinematig aan te bevelen. De auteur van een analyse in NEJM J Watch<sup>6</sup> stelt dat ondanks de beperkingen, een kortdurende behandeling bij patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria van de studie, te overwegen is, en roept op tot verdere studies die de behandelingsduur bij patiënten met CAP onderzoeken.

**Commentaar van het BCFI.** Deze studie uitgevoerd in hospitaalmilieu geeft voorlopig onvoldoende argumenten om de behandelingsduur van CAP te verkorten, maar zet wel aan tot verder onderzoek hierover.

## Macroliden en zwangerschap

In de Folia van oktober 2020 rapporteerden we over een studie (Fan et al.) die een lichte toename van het risico van congenitale (vooral cardiovasculaire) afwijkingen suggereerde bij de kinderen van wie de moeder in het eerste trimester een macrolide kreeg voorgeschreven, ten opzichte van de kinderen van wie de moeder een penicilline kreeg voorgeschreven. **Naar aanleiding** van deze verontrustende gegevens werd een **grootschalige Deense cohortstudie**<sup>7</sup> uitgevoerd: de onderzoekers gebruikten daarvoor nationaal verzamelde gegevens over alle geregistreerde zwangerschappen in de periode 1997-2016 (ongeveer 13 000 zwangerschappen waarin een macrolide was voorgeschreven). De resultaten tonen **geen toename van het risico van majeure congenitale afwijkingen** bij de kinderen van wie de moeder in het eerste trimester een macrolide had voorgeschreven gekregen, ten opzichte van de verschillende controlegroepen (penicilline V voorgeschreven tijdens de zwangerschap, macrolide voorgeschreven vóór de zwangerschap, geen antibioticum voorgeschreven). Subanalyse van orgaan-specifieke congenitale afwijkingen (bv. hartafwijkingen) of van specifieke macroliden toonde evenmin een toename van het risico.

**Commentaar van het BCFI:** de gegevens uit dit grootschalig onderzoek versterken de geruststellende gegevens over gebruik van macroliden tijdens de zwangerschap. Dit komt overeen met hetgeen vermeld wordt in de bronnen gebruikt voor onze rubriek “zwangerschap” in het Repertorium: Lareb, CRAT en *Drugs in Pregnancy and Lactation* (Briggs et al. editie 12) [laatst geraadpleegd op 15/09/21].

## Specifieke bronnen

- 1 Steekkaart voor artsen en apothekers. Website BAPCOC.
- 2 Spurling GKP, Del Mar CB et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD004417. DOI: 10.1002/14651858.CD004417.pub5.
- 3 Stuart B, Hounkpatin H, Becque T et al. Delayed antibiotic prescribing for respiratory tract infections: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2021; 373:n808. Doi: 10.1136/bmj.n808
- 4 Dinh A, Ropers J et al. Discontinuing  $\beta$ -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2021;397:1195-203. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00313-5) + supplementary appendix
- 5 Niederman MS en Mandell LA. Comment. How low can we go in community-acquired pneumonia therapy? *Lancet* 2021;397: 1160-1. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00627-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00627-9)
- 6 Three-Day Treatment for Community-Acquired Pneumonia. Richard T. Ellison III, MD, reviewing Dinh A et al. *Lancet* 2021 Mar 27 Niederman MS and Mandell LA. *Lancet* 2021 Mar 27. <https://www.jwatch.org/na53423/2021/04/07/three-day-treatment-community-acquired-pneumonia>
- 7 Andersson NW, Olsen RH en Andersen JT. Association between use of macrolides in pregnancy and risk of major birth defects: nationwide, register based cohort study. *BMJ* 2021;372:n107. Doi: 10.1136/bmj.n107

## 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.