

Folia Pharmacotherapeutica november 2023

Rationeel gebruik van antibiotica bij acute bovenste 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 oktober- of novembernummers) blijven van toepassing. We bespreken drie verschillende onderwerpen in dit artikel:

- Het **antibioticagebruik in België** is sinds 2015 aanzienlijk gedaald, maar blijft hoog in vergelijking met Nederland en andere Europese landen. Er blijft een hoog gebruik van chinolonen, ondanks aangescherpte terugbetalingsvoorwaarden in 2018.
- Een Cochrane review over **de behandeling van pijn bij kinderen met een acute otitis media** concludeert dat zowel paracetamol als ibuprofen werkzaam zijn voor de verlichting van oorpijn na 48 uur. Er is onvoldoende bewijs om definitieve conclusies te trekken over het verschil in werkzaamheid tussen ibuprofen en paracetamol. Dit geldt ook voor de vergelijking tussen paracetamol + ibuprofen en paracetamol alleen.
- De **herziene WOREL-richtlijn voor de behandeling van acute rhinosinusitis** benadrukt dat bij de behandeling van acute rhinosinusitis paracetamol de eerste keuze is voor pijn en koorts, met ibuprofen als alternatief. Antibiotica zijn alleen aanbevolen voor ernstige gevallen, waarbij de keuze voor antibiotica gebaseerd moet zijn op de BAPCOC-richtlijnen.

Actueel antibioticagebruik in België

Trends in antibioticagebruik

In de late jaren '90 behoorde België tot de top 3 van de Europese landen qua antibioticumgebruik. Overmatig antibioticagebruik veroorzaakt een toename van antibioticaresistentie, wat wereldwijd leidt tot een grote bezorgdheid. Sinds 2000 zijn er daarom nationale sensibiliseringscampagnes om het juiste gebruik van antibiotica te bevorderen.

Gegevens van het IMA (InterMutualistisch Agentschap) (Zie meer info) laten zien dat het antibioticumgebruik sinds 2015 aanzienlijk is gedaald¹.

Tussen juli 2020 en juni 2021 werd een opmerkelijke afname in het antibioticagebruik in België waargenomen, heel waarschijnlijk onder invloed van de COVID pandemie. In het daaropvolgende jaar steeg het verbruik weer tot naar het niveau van 2019-2020.



De IMA Atlas toont gegevens over antibioticagebruik in de eerstelijnszorg verstrekt door publieke apotheken. Dit vertegenwoordigt het merendeel van het antibioticagebruik. De antibiotica die werden afgeleverd in ziekenhuizen werden niet meegerekend.

De IMA Atlas gebruikt verschillende methoden om antibioticacumulatie te tonen, waaronder het aantal standaarddagdosissen (DDD, voor uitleg, zie Folia april 2006), het aantal gestarte behandelingen en het aantal behandelde personen per 1000 personen per dag én het aantal behandelingen per 1000 huisartsencontacten per dag.

Het aantal standaarddagdosissen (DDD) per 1 000 personen per dag bedroeg in 2019-2020 17,69, daalde tot 14,26 in 2020-2021 en steeg vervolgens weer naar **17,97 in 2021-2022**. Het aantal patiënten met een behandeling per 1 000 verzekerden per dag was 0,88 in 2019-2020, daalde tot 0,71 in 2020-2021 en steeg vervolgens weer naar 0,89 in 2021-2022.

In vergelijking met Nederland blijft het antibioticagebruik in België hoog. Het Nederlandse antibioticagebruik bedraagt ongeveer de helft van het Belgische niveau. Op Europees niveau staat België op de 10e plaats, dit is hoger dan het Europese gemiddelde (cijfers van ECDC voor het jaar 2021).

Effect van Belgische terugbetalingsmaatregelen op chinolonengebruik en antibioticaresistentie

Het hoge gebruik van chinolonen, die behoren tot de breed spectrumantibiotica, blijft bijzonder zorgwekkend en vormt een probleem vanwege hun frequente en soms zeer ernstige ongewenste effecten en risico op antibioticaresistentie (Zie hoofdstuk 11.1.5. Chinolonen).

Daarom heeft het RIZIV de terugbetalingsvoorwaarden op 1 mei 2018 voor chinolonen aangescherpt, waardoor ze alleen nog worden vergoed voor specifieke infecties of ernstige onderliggende aandoeningen.

Volgens cijfers van de APB (Algemene Pharmaceutische Bond) heeft dit geleid tot een **sterke daling in het gebruik van terugbetaalde chinolonen**, met een afname van ongeveer 75% in het eerste jaar na de invoering van de maatregelen. **Er is echter wel een toename waargenomen in het gebruik van niet-terugbetaalde chinolonen**. Ongeveer 64 % van de afgeleverde chinolonen was niet terugbetaald in de gemeten periode van 05/2020 tot 04/2021. **Over het algemeen is het totale gebruik van chinolonen met een derde afgenomen tussen 2016 en 2021.**

Kortom, de maatregelen hebben het gebruik van chinolonen verminderd, maar er zijn nog aanvullende maatregelen nodig waaronder scholing van zorgverleners, het gebruik van kwaliteitsindicatoren, meer transparantie over antibioticagebruik en bewustwording bij patiënten om onnodig gebruik verder te beperken en resistentie te voorkomen².

De plaats van chinolonen bij bovenste en onderste luchtweginfecties is volgens BAPCOC heel klein en moet beperkt blijven tot gecompliceerde infecties of patiënten met bewezen type-1 allergie voor penicilline bij respiratoire infecties (Zie 11.1.5. Chinolonen).

Voor meer gedetailleerde informatie en om te leren hoe je verantwoord antibiotica kunt gebruiken bij luchtweginfecties, raden we aan om de e-learning 'Antibiotica bij luchtweginfecties? De BAPCOC-gids biedt hulp!' te raadplegen.

In deze e-learning leer je:

- de basisprincipes van verantwoord antibioticagebruik.
- hoe je aanbevelingen kunt vinden in de BAPCOC-gids met betrekking tot luchtweginfecties.
- hoe je deze kennis kunt toepassen in praktijksituaties.

Paracetamol of NSAID's, alleen of in combinatie, voor pijnverlichting bij acute otitis media bij kinderen

De basisbehandeling van een acute otitis media bij kinderen bestaat uit adequate pijnstilling. Antibiotica zijn over het algemeen niet aanbevolen voor de behandeling van acute otitis media, tenzij specifieke situaties van toepassing zijn, zoals bilaterale acute otitis media bij kinderen jonger dan 2 jaar en loopoor door spontane trommelvliesperforatie waar het gebruik van antibiotica kan overwogen worden omwille van een beperkt positief effect op duur van de pijn en koorts (zie meer info).



De incidentie van pijn en koorts na twee tot zeven dagen:

- bij kinderen jonger dan 2 jaar met een dubbelzijdige otitis media: 55 % in de placebogroep versus 30 % in de antibioticagroep met een NNT van 4,
- bij kinderen met een loopoor: 60 % in de placebogroep en 24 % in de antibioticagroep met een NNT van 3.

Na 7 tot 10 dagen had het antibioticum in deze gevallen geen significant effect meer³.

In gevallen met een hoger risico op complicaties (kind jonger dan 6 maanden, anatomische afwijkingen in het NKO-gebied, ooroperaties in de voorgeschiedenis (uitgezonderd trommelvliesbuisjes) en gecompromitteerd immuunsysteem), ernstige symptomen, of onvoldoende verbetering na 3 dagen

behandeling met paracetamol, kunnen orale antibiotica geïndiceerd zijn (Zie BAPCOC).

Een recent gepubliceerde geüpdatete Cochrane-review analyseerde de evidentie (inclusie van studies tot mei 2023) over de werkzaamheid van paracetamol of NSAID's, alleen of gecombineerd, vergeleken met placebo bij de pijnverlichting bij een acute otitis media bij kinderen⁴.

Opzet van de studie

De studie onderzocht gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) die de effectiviteit van paracetamol en NSAID's, zowel alleen als in combinatie, onderzochten voor het verlichten van pijn bij kinderen met acute otitis media. Deelnemers aan de studies waren kinderen tussen zes maanden en 16 jaar. De primaire uitkomsten waren de proportie kinderen met oorspijn op verschillende tijdstippen (24 uur na inclusie, 48 tot 72 uur, 4 tot 7 dagen) en bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van paracetamol of NSAID's.

Resultaten in het kort

Uit de vier geïnccludeerde RCT's (n = 411) bleek dat het bewijs voor de werkzaamheid van paracetamol of NSAID's, alleen of gecombineerd, voor het verlichten van pijn bij kinderen met acute otitis media beperkt is.

Bij de vergelijking van paracetamol en ibuprofen met placebo bleek zowel paracetamol als ibuprofen werkzamer te zijn dan placebo in het verminderen van pijn na 48 uur, al was het bewijs hiervoor wel van lage kwaliteit. Over de werkzaamheid van ibuprofen tegenover paracetamol waren volgens de cochrane review geen conclusies mogelijk vanwege methodologische beperkingen binnen deze studies. Ook over de werkzaamheid van de combinatie van paracetamol + ibuprofen tegenover paracetamol alleen waren geen conclusies mogelijk vanwege een te kleine studiepopulatie.



Paracetamol of ibuprofen versus placebo: Paracetamol was meer werkzaam qua pijnverlichting na 48 uur (n=1; 10% versus 25% van de kinderen met pijn; RR 0,38, 95%-BI van 0,17 tot 0,85; NNT van 7; gebaseerd op bewijs van lage zekerheid), en ibuprofen was ook werkzamer dan placebo (n=1; 7% versus 25% van de kinderen met pijn; RR 0,28, 95%-BI van 0,11 tot 0,70; NNT van 6; gebaseerd op bewijs van lage zekerheid).

Paracetamol versus ibuprofen: Ibuprofen was niet meer werkzaam qua pijnverlichting na 48 tot 72 uren dan paracetamol (n=2; RR 0,91, 95%-BI van 0,54 tot 1,54; gebaseerd op bewijs van lage zekerheid).

Ibuprofen plus paracetamol versus paracetamol: Combinatietherapie met ibuprofen plus paracetamol was niet meer werkzaam qua pijnverlichting na 24 uren dan paracetamol alleen (n=2; 79% versus 71% van de kinderen met pijn; RR 1,07, 95%-BI van 0,78 tot 1,47; gebaseerd op een bewijs van zeer lage zekerheid.)

De ongewenste effecten die in de onderzoeken werden gemeld, verschilden niet significant tussen kinderen die werden behandeld met paracetamol, ibuprofen of placebo. Deze bevindingen moet echter voorzichtig worden geïnterpreteerd vanwege het beperkte aantal deelnemers en daardoor het beperkt voorkomen van ongewenste effecten.

Beperkingen van de studie

De geïnccludeerde studies in deze review hebben beperkingen, waaronder het gelijktijdig gebruik van antibiotica bij alle deelnemers in één studie, wat niet overeenkomt met de huidige aanbevelingen voor de behandeling van acute otitis media⁵. Bovendien was de dosering van paracetamol in een van de onderzoeken laag (10 mg/kg), waardoor het effect ervan mogelijk werd onderschat. In datzelfde onderzoek konden kinderen met hoge koorts extra paracetamol krijgen, wat de dosering kan hebben beïnvloed en de resultaten minder nauwkeurig maakt.

De resultaten voor de vergelijking tussen de combinatietherapie van ibuprofen samen met paracetamol en paracetamol alleen waren gebaseerd op gegevens van subgroepen uit twee onderzoeken. Vanwege het uiterst beperkte aantal onderzochte deelnemers (n= 71) kon geen definitieve conclusie worden getrokken over de werkzaamheid van combinatietherapie in vergelijking met het gebruik van paracetamol als enige behandeling voor pijnverlichting bij acute otitis media.

Conclusie

De bevindingen van deze Cochrane-review geven aan dat **zowel paracetamol als ibuprofen in monotherapie effectiever zijn dan placebo** bij het verlichten van oorpijn na 48 uur bij kinderen met acute otitis media. Er is echter nog onvoldoende bewijs om definitieve conclusies te trekken over de werkzaamheid van ibuprofen ten opzichte van paracetamol, en de werkzaamheid van ibuprofen in combinatie met paracetamol ten opzichte van paracetamol alleen.

Deze resultaten tonen geen bewijs van superioriteit van ibuprofen ten opzichte van paracetamol, en paracetamol kan dus in eerste instantie overwogen worden vanwege zijn goede tolerantie en veiligheidsprofiel.

Dit komt overeen met de herziene richtlijn van ebractinenet uit 2021 (Zie folia november 2022) voor de behandeling van acute otitis media bij kinderen en volwassenen in de eerstelijnszorg, waarin wordt aanbevolen om eerst met paracetamol te proberen als pijnstilling⁴. Als paracetamol bij volwassenen en kinderen ouder dan een jaar, zonder contra-indicaties, niet voldoende effectief is, kan het worden vervangen door ibuprofen.

Er zijn volgens de resultaten van deze Cochrane-review te weinig gegevens om een conclusie te trekken over de werkzaamheid van combinatietherapie (paracetamol plus ibuprofen) tegenover monotherapie. In de herziene richtlijn van ebractinenet zegt men niets over de plaats van combinatietherapie bij de behandeling van acute otitis media.

In de Cochrane-review werden geen studies opgenomen die combinatietherapie met alternerende therapie (alternerend toedienen van paracetamol en ibuprofen om de 4 uur) vergeleken.

Richtlijn acute rhinosinusitis WOREL

In dit artikel bespreken we kort de herziene WOREL richtlijn die gaat over de diagnose en behandeling in de eerstelijns van acute rhinosinusitis (ARS) bij zowel volwassenen als kinderen⁶. Het is een herziening van de domus medica richtlijn uit 2004.

Behandeling van een acute rhinosinusitis

Natuurlijke genezing van acute rhinosinusitis (ARS) kan lang duren, vooral bij kinderen, en het is belangrijk om patiënten hierover te informeren. Ongeveer 10% van de volwassenen en 20-60% van de kinderen kan klachten hebben die langer dan 2 weken aanhouden.

Het voorschrijven van antibiotica bij niet-ernstige ARS aan volwassenen en kinderen wordt niet aanbevolen, maar kan wel overwogen worden bij patiënten met specifieke risicofactoren voor een ernstiger verloop (zie lager, bij meer info).

Er is **geen bewijs dat antibiotica het natuurlijke verloop van ARS beïnvloeden of ernstige complicaties voorkomen**. Antibiotica kunnen echter ongewenste effecten veroorzaken en brengen het risico van antibioticaresistentie met zich mee.

Voor pijn en koorts is, **paracetamol de eerste keuze, met ibuprofen als alternatief**⁵. Deze keuze is gebaseerd op veiligheid en tolerantie, vooral bij kinderen, zwangere vrouwen en ouderen.

Bij neusverstopping kan de meest geschikte symptomatische behandeling in overleg met de patiënt worden bepaald. Mogelijke opties zijn zoutwaterspoelingen, dampen, nasale decongestiva (met beperkingen op behandelingsduur), en intranasale corticosteroïden voor langdurige klachten (> 7 dagen) bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar.

Wanneer behandelen met antibiotica bij een acute rhinosinusitis?

Antibiotica worden in de richtlijn geïndiceerd in de volgende gevallen:

- Bij volwassenen en kinderen die ernstig ziek zijn of langer dan 5 dagen hoge koorts (> 38°C) hebben, of als de koorts terugkeert na aanvankelijke verbetering.
- Bij patiënten met een verhoogd risico op een ernstiger beloop van de ziekte (Zie meer info).



Patiënten met verhoogd risico op ernstige infecties zijn:

- kankerpatiënten;
- immuungecompromitteerde patiënten;
- patiënten die chronisch cortisone gebruiken;
- kwetsbare zieke ouderen (met of zonder koorts);
- patiënten met diabetes mellitus;
- kinderen <3 maanden.

Dringende doorverwijzing is nodig als er vermoeden is van complicaties of als er behoefte is aan hospitalisatie, bij bepaalde groepen, waaronder:

- Kinderen jonger dan 1 maand met koorts.
- Kinderen tussen 1-3 maanden met acute rhinosinusitis en koorts als ze er ziek uitzien.
- Kinderen met tekenen van ernstige algemene ziekte, zoals dehydratatie, sufheid, of apathie, vooral bij kinderen jonger dan 1 jaar.

De keuze van het antibioticum moet worden gebaseerd op recente richtlijnen van BAPCOC gids. Bij patiënten met een niet gecompliceerde acute rhinosinusitis zonder penicilline allergie, is de **eerste keuze hooggedoseerd amoxicilline**.

Conclusie

Bij de behandeling van acute rhinosinusitis is het belangrijk om te benadrukken dat natuurlijke genezing vaak lang kan duren, vooral bij kinderen. Voor pijn en koorts is paracetamol de eerste keuze, met ibuprofen als alternatief. Antibiotica versnellen de genezing niet. Antibiotica zijn geïndiceerd voor volwassenen en kinderen die ernstig ziek zijn, langer dan 5 dagen koorts hebben (bij volwassenen), of waarbij de koorts terugkeert na aanvankelijke verbetering, evenals voor patiënten met een verhoogd risico op een ernstiger ziekteverloop. De keuze voor antibiotica moet gebaseerd zijn op de BAPCOC richtlijnen.

Bronnen

1 Antibioticagebruik in België, <https://ima-aim.be/Antibioticagebruik-in-Belgie> , geraadpleegd op 28/09/2023.

2 Is het chinolonengebruik in België gedaald door de gewijzigde terugbetalingsvoorwaarden van 2018?

<https://tvgg.be/nl/artikels/is-het-chinolonengebruik-in-belgi-gedaald-door-de-gewijzigde-terugbetalingsvoorwaarden-van-2018> , geraadpleegd op 28/09/2023.

3 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-Standaard Otitis media acuta bij kinderen. December 2014. Via

<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/otitis-media-acuta-bij-kinderen>

4 de Sévaux JLH, Damoiseaux RA, van de Pol AC, Lutje V, Hay AD, Little P, Schilder AG, Venekamp RP. Paracetamol

(acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children.

Cochrane Database Syst Rev. 2023 Aug 18;8(8):CD011534. doi: 10.1002/14651858.CD011534.pub3. PMID: 37594020; PMCID: PMC10436353.

5 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.

6 M. Lemiengre, J.-H. Keijzer, M. Goossens, L. De Coninck, P. Van Royen, M. Baert, A. De Sutter. Richtlijn acute rinosinusitis. Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (Worel); 2023.

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.