

Bijlage aan de "Folia Pharmacotherapeutica"
- Nummer 6 - Juni 2002

CONSENSUSVERGADERING

17 oktober 2000

**Het doelmatig gebruik
van antibiotica
bij acute infecties
ter hoogte van
neus-keel-oren en
de onderste luchtweg**

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Promotor:

De heer F. VANDENBROUCKE, Minister van Sociale Zaken

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: P. BAEYENS, M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DETIEGE, A. DUFOUR, M. DUYCK, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, R. REGA, J.-Y. REGINSTER, H. SCHAUTTEET, G. SCHRAEPEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, L. VAN BORTEL, O. VAN DE VLOED, R. VANSTECHELMAN, G. VERPOOTEN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Organisatiecomité:

Voorzitter: G. VERPOOTEN

Deskundigen: M. DE MEYERE en L. VERBIST

Leden: H. BEYERS, M. BOGAERT, D. BROECKX, M. DE FALLEUR, K. DESAGER, A. DE SWAEF, A. MAES, D. PESTIAUX, H. PROESMANS, F. SUMKAY, O. VAN DE VLOED, M. VERMEYLEN, J. VOISEY

Bibliografiegroep:

Projekt Farmaka, Gent.

Praktische voorbereiding:

Beheerseenheid van Farmanet, dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**HET DOELMATIG GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA
BIJ ACUTE INFECTIES
TER HOOGTE VAN
NEUS-KEEL-OREN EN
DE ONDERSTE LUCHTWEG**

JURYRAPPORT

Brussel, 17 oktober 2000

1. INLEIDING

Op dinsdag 17 oktober 2000 werd door het Belgische Rijksinstituut voor Ziekte-en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was “Het doelmatig gebruik van antibiotica bij acute infecties ter hoogte van neus-keel-oren en de onderste luchtweg”. Deze consensusvergadering was de vierde van een reeks.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke vergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake het voorschrijven van geneesmiddelen rond een bepaald thema te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Het RIZIV organiseert deze consensusvergaderingen volgens een vastgelegde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door de onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeren als filter. De weerhouden studies worden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds is er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis aanvult met persoonlijke inzichten en klinische aanvullingen, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (deskundigen en publiek) de gelegenheid heeft zijn standpunt samen te vatten.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van de jury (**korte tekst**), nagelezen en goedgekeurd door alle juryleden.

<p>De volledige (lange) tekst van de aanbevelingen kan worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02)739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be) of kan worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: “Zorgverleners – Farmanet - Consensusvergaderingen”).</p>
--

2. SAMENSTELLING VAN DE JURY

De jury was als volgt samengesteld:

Vertegenwoordigers artsen

Bénédicte DELAERE
Kristine DESAGER (Vice-voorzitter)
Peter DIELEMAN
Bob GERARD
Marc HAMOIR
Dominique PESTIAUX (Voorzitter)
Walter VINCKEN

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Michel BOUTSEN
Isabelle SIMON

Vertegenwoordigers apothekers

Pierre PHILIPPOT
Frank VANDER STICHELEN

Vertegenwoordiger publiek

Maurice VANBELLINGEN

Vertegenwoordigers verpleegkundigen

Christel CAULIER
Floria POLONIA

Redactionele coördinatie en vertaling

C. VANDEVELDE
L.FERRANT
P. DIELEMAN

Om tot richtlijnen te komen, hanteerde de jury de volgende wetenschappelijke bewijsniveaus:

- Niveau Ia: - één of meerdere meta-analyses van voldoende kwaliteit
- meerdere randomized clinical trials (RCT) van voldoende kwaliteit
- Niveau Ib: - één RCT van voldoende kwaliteit
- Niveau II: - meta-analyses of RCT van onvoldoende resultaten of onvoldoende kwaliteit
- andere studies dan RCT's op basis van een kwaliteitsanalyse door experts of jury
- Niveau III: - opinie van experts op basis van klinische ervaring

3. BESLUITEN

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht en het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 17 oktober 2000 bijeen in beraadslaging en komt tot de volgende besluiten:

3.1. SITUERING

Om verschillende redenen is deze consensusvergadering belangrijk:

1. De hoge prevalentie van de beschreven aandoeningen in de ambulante praktijk.
2. De dwingende vraag van de patiënt om een snelle genezing te bekomen of om een geruststellende behandeling middels antibiotica.
3. De groeiende weerstand van bacteriën tegenover antimicrobiële middelen noopt tot nadenken over de ecologische impact van het antibioticavoorschrift. Resistentie wordt beïnvloed door de omvang van het antibioticaverbruik, maar ook door de wetenschappelijke kwaliteit van het voorschrift.
4. Empirische antibioticatherapie dient gericht te worden op de meest waarschijnlijke kiem verantwoordelijk voor het ziektebeeld en dient rekening te houden met het actuele resistentiepatroon in België.
5. In de context van deze consensusconferentie dient er een onderscheid gemaakt te worden tussen de diagnostische drempel en de therapeutische drempel. De diagnostische drempel betreft het scharniermoment waarop de arts meent voldoende reden te hebben om een of andere diagnose naar voor te schuiven. De therapeutische drempel gaat over de beslissing tot behandeling. De afstand tussen beide drempels is afhankelijk van de pathologie en het klinisch beeld. In het geval van pneumonie liggen beide drempels gelijk: eens de diagnose gesteld, wordt de behandeling (antibiotica) gestart. De meeste luchtweginfecties zijn echter zelflimiterend: er zijn bijkomende argumenten noodzakelijk om de beslissing tot starten van antibiotica te rechtvaardigen.

Het is noodzakelijk om te beklemtonen dat alle voorgestelde aanbevelingen enkel immunocompetente patiënten betreffen.

3.2. OTITIS MEDIA ACUTA (AOM)

➤ AANBEVELINGEN

AOM bij de zuigeling jonger dan 6 maanden:

Er zal meteen een antibiotherapie gestart worden. De klinische evolutie dient goed opgevolgd te worden. (evidentiegraad III)

AOM bij het kind ouder dan 6 maanden:

Gezien AOM in de meeste gevallen spontaan evolueert naar genezing, wordt antibiotica niet aangeraden. (evidentiegraad Ib) Indien er klinische achteruitgang is na 48 uur, zal alsnog een orale behandeling met antibiotica gestart worden voor 5 dagen (10 dagen bij kind jonger dan 2 jaar, bij geperforeerde otitis of bij recidief). (evidentiegraad III)

AOM bij de volwassene:

Gezien het ontbreken van studies, is geen gefundeerde uitspraak mogelijk. Het advies luidt geen antibiotica te starten, analoog aan de situatie bij het oudere kind. (evidentiegraad III)

➤ KEUZE VAN HET ANTIBIOTICUM

Eerste keuze:

Amoxicilline 50 mg/kg/dag in 3 dosissen gedurende 5 – 7 dagen

80 mg/kg/dag wegens risico op *pneumokok* bij:
kinderen in kribbe
kinderen onder 2 jaar
kinderen die recent (< 3 maanden) antibiotica kregen

Tweede keuze:

Cefuroxime Axetil 30 mg/kg/d in 2 dosissen gedurende 5 – 7 dagen

50 mg/kg/dag bij hoog risico op *pneumokok* (zie hoger)

Amoxicilline + clavulaanzuur 30-40 mg/kg/dag in 3 dosissen

Bij risico op *pneumokok* (zie hoger) amoxicilline toevoegen aan 40 mg/kg/d

Indien allergie aan penicilline wordt geopteerd voor een macrolide, al dient gewaarschuwd te worden voor de hoge resistentiegraad van de *pneumokok* voor deze groep antibiotica.

Clarithromycine 15 mg/kg/dag in 2 dosissen

Azithromycine 10 mg/kg/dag in 1 dosis

3.3. ACUTE RHINO-SINUSITIS

➤ AANBEVELINGEN

Volwassenen:

In de normale populatie waarbij de diagnose van acute rhino-sinusitis wordt gesteld is geen plaats voor antibiotische therapie. (Evidentiegraad Ia). Indien de symptomatologie langer duurt dan 7-14 dagen, is het klinisch vermoeden van een bacteriële surinfectie groter. (Evidentiegraad III) Voor risicopatiënten, met name zij die vroeger een chirurgische ingreep thv de sinussen hebben ondergaan, of die hoge koorts vertonen geassocieerd aan toxische tekens die kunnen toegeschreven worden aan de sinusitis, kan van meet af aan antibiotica gestart worden. (nb: deze populatie wordt systematisch geëxcludeerd in klinische studies). Elke verwikkelde sinusitis moet behandeld worden (empyeem, uitbreiding naar de orbita, en a-fortiori naar de meningen). (evidentiegraad III)

Kinderen:

Bij jonge kinderen met etterige neusloop, waarbij de symptomen langer dan 7-14 dagen aanhouden of met algemene symptomen, kan een antibioticum gerechtvaardigd zijn. (Evidentiegraad III)

➤ KEUZE VAN HET ANTIBIOTICUM

Indien een antibioticum aangewezen is, is de eerste keuze:

**Amoxicilline 500 mg 3 x /dag voor de volwassene
50 mg/kg/dag in 3 dosissen voor het kind
gedurende 5 – 7 dagen**

Tweede keuze:

**Cefuroxime Axetil 500 mg 3 x /dag voor de volwassene
30 mg/kg/dag in 2 dosissen voor het kind
Amoxicilline+clavulaanzuur 500 mg 3 x /dag voor de volwassene
30 mg/kg/dag in 3 dosissen voor het kind**

Indien allergie aan penicilline:

**Sulfamethoxazole 800mg/trimethoprim 160 mg 2 x /dag voor de volwassene
Sulfamethoxazole 60mg/trimethoprim 5-7 mg/kg/dag in 2 dosissen voor het kind**

Gezien de hoge resistentiegraad van de *pneumokok* ten opzichte van macroliden, tetracyclinen en cotrimoxazole, kunnen deze klassen geen eerste keuze zijn, behalve in geval van een echte allergie aan de afgeleiden van penicillines.

3.4. ACUTE FARYNGO-AMYGDALITIS

➤ AANBEVELINGEN

Antibiotica hebben slechts een beperkt effect op de klinische evolutie van acute faryngo-amygdalitis, met name een winst van 24 uur op de evolutie van de pijn en een winst van 8 uur op de evolutie van de algemene toestand. (Evidentiegraad Ib)

Niet behandelen met antibiotica verhoogt geenszins het risico op verwickelingen zoals acuut gewrichtsreuma of glomerulonefritis. (Evidentiegraad Ib) De gegevens zijn tegenstrijdig in verband met het abces van de amygdalae. (Evidentiegraad II)

Risicopatiënten die van meetaf in aanmerking komen voor antibiotherapie zijn (Evidentiegraad III):

- Zij die een oncologische behandeling ondergaan (wegens hun onderdrukte afweer)
- Zij die lijden aan acuut gewrichtsreuma
- In geval van epidemie met streptococcus β -hemolyticus van groep A in een gesloten gemeenschap
- Zij die belangrijke en ernstige algemene symptomen hebben (bijvoorbeeld sepsis)
- Zij die drager zijn van een hartklep waarvoor endocarditisprofylaxe aangewezen is.

➤ KEUZE VAN HET ANTIBIOTICUM

Eerste keuze:

Phenoxymethylpenilline in siroop voor kinderen 25000 IE/kg/dag in 4 dosissen
3 x 1.000.000 IE/dag voor de volwassene

Clometocilline 500 mg 2 x/dag bij volwassenen

Omdat er geen preparaat beschikbaar is op de Belgische markt, wordt het volgend **magistraal voorschrift op basis van penicilline V** voorgesteld

Penicilline V	5.000.000 IE
Carbopol 934P	0,50 g
Aqua conservans	50 ml
Vanilla- of appelsienaroma	0,1 g
Natriumsaccharinaat	0,01 g
Sorbitoloplossing (70%) ad	100 ml

S/ 25.000 IE/kg/dag in 4 dosissen

Tweede keuze:

Cefradroxil 500 mg 2 x/dag bij de volwassene
30 mg/kg/dag in 2 dosissen bij het kind
Amoxicilline 500 mg 3 x/dag bij de volwassene
50 mg/kg/dag in 3 dosissen bij het kind

Indien allergie aan penicilline en met aandacht voor de groeiende resistentie aan macroliden:

Erythromycine of neomacrolide

3.5. ACUTE BRONCHITIS

➤ AANBEVELINGEN

- Acute bronchitis is in hoofdzaak veroorzaakt door virussen. Bij kinderen dient een onderscheid gemaakt met een acute opstoot van astma en acute laryngeale syndromen zoals valse kroep en epiglottitis.
- Een behandeling met antibiotica is initieel niet aangewezen. (Evidentiegraad II)
- Antibiotherapie is enkel aangewezen bij het vermoeden van pneumonie (persisterende koorts, algemeen ziek zijn, purulent sputum).
- De meest voorkomende kiemen waartegen de empirische behandeling dient gericht te worden zijn *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*.

➤ KEUZE VAN HET ANTIBIOTICUM

Indien een antibioticum aangewezen is, is de eerste keuze:

Amoxicilline	500 mg 3 x /dag bij de volwassene 50 mg/kg/dag in 3 dosissen bij het kind
Amoxicilline+clavulaanzuur	500 mg 3 x /dag bij de volwassene 30-40 mg/kg/dag in 3 dosissen bij het kind
Cefuroxime Axetil	500 mg 2 x /dag bij de volwassene 30 mg/kg/dag in 2 dosissen bij het kind

Minimale behandelingsduur: 5 dagen (Evidentiegraad III)

Indien allergie aan penicilline:

Doxycycline 100 mg 2 x/dag
Erythromycine of neomacrolide

3.6. ACUTE EXACERBATIE VAN CHRONISCHE BRONCHITIS (COPD)

➤ CLASSIFICATIE VOLGENS GOLD

- Stadium 0: chronische symptomen (hoest, sputum, dyspnoe) met normale spirometrie
- Stadium 1: FEV1/FVC<70% en FEV1>80% van de referentie-waarde
- Stadium 2: FEV1/FVC<70% en FEV1 tussen 30 en 80% van de referentie-waarde met of zonder chronische symptomen
- Stadium 3: FEV1/FVC<70% en FEV1< 30% van de referentie-waarde of FEV1<50% met ademhalingsinsufficiëntie of rechter hartfalen

➤ AANBEVELINGEN

- Het is moeilijk om op klinische gronden een onderscheid te maken tussen een niet-infectieuze, een virale en een bacteriële oorzaak van een acute exacerbatie van COPD
- De kans dat antibiotica een gunstig effect hebben is groter wanneer minstens 2 of 3 van de volgende symptomen aanwezig zijn (criteria van Anthonissen):
 - (toename van) dyspneu
 - (toename van) sputumvolume
 - (toename van) sputumpurulentie
- Patiënten met GOLD-klasse 2 en 3, die een matige of ernstige exacerbatie doormaken, vertonen een groter risico op acute ademhalingsinsufficiëntie
- De behandeling van een acute opstoot van COPD bestaat in eerste instantie uit bronchodilatoren, systemische corticoïden en zuurstof.
- Antibiotherapie wordt aangeraden bij:
 - patiënten met GOLD-klasse 2 of 3 die een matig tot ernstige opstoot doormaken (2 of 3 criteria van Anthonissen).
 - acute opstoten die leiden tot ernstige 'respiratoire distress', ongeacht de ernst van de onderliggende COPD.
- Empirische antibiotherapie dient gericht te zijn tegen *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (inclusief de β -lactamase producerende stammen), en *Moxarella catharalis*. (Evidentiegraad III)

➤ **KEUZE VAN HET ANTIBIOTICUM**

Eerste keuze:

Amoxicilline+clavulaanzuur 500 mg x 3 /dag
Cefuroxime Axetil 500 mg 2 x /dag

Behandelingsduur: 5-10 dagen (Evidentiegraad III)

Bij opeenvolgende opstoten wordt telkens een antibioticum van een andere klasse gebruikt (Evidentiegraad III)

Indien allergie aan β -lactaamantibiotica:

Trimethoprim-sulfamethoxazole
Doxycycline 100 mg 2 x/dag
Neomacrolide

3.7. PNEUMONIE

➤ TYPISCHE LOBAIRE EN ATYPISCHE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA (CAP)

Het klinisch beeld van **typische lobaire pneumonie** omvat: plotse hoge koorts, pijn van het pleurale type, dyspnoe, aanvankelijk droge hoest, later productief purulent of bloederig. Het lichamelijk onderzoek toont een haard van fijne inspiratoire krakende reutels en tekens van longindichting. De thoraxradiografie toont een zone van acinaire indichting met lucht-bronchogram.

Bij jonge patiënten kan een **atypische pneumonie** voorkomen met als klinisch beeld: griepale symptomen (spier-, gewrichts- en hoofdpijn), sluimerend beging, droge hoest, minder hoge koorts en onopvallend lichamelijk onderzoek. De thoraxradiografie toont een gemengd acinair-interstitieel beeld, minder goed omlijnd, eerder vlokkig.

➤ CO-MORBIEDE FACTOREN BIJ CAP

COPD	bronchiëctasieën, mucoviscidose
diabetes mellitus	chronische nierinsufficiëntie
congestief hartfalen	chronische leverziekte
chronisch ethylisme	malnutritie
hospitalisatie <1 jaar geleden	verstoorde mentale status
cerebrovasculaire aandoening	status post splenectomie
neoplasie	leeftijd > 65 jaar

➤ FACTOREN DIE WIJZEN OP EEN ERNSTIGE CAP INDICATIES TOT HOSPITALISATIE

Tachypnoe (>30/min)
Hypotensie (diastolisch <60 mmHg of systolisch <90 mmHg)
Belangrijke hypertermie (>40°C) of hypotermie (<35°C)
Verwardheid
Cyanose of hypoxemie (PaO₂<60 mmHg)
Uremie of oligurie
Leucopenie (<4000 WBC/mm³) of leucocytose (>20000 WBC/mm³)
Anemie (Hct <30%)
Multilobaire indichting of snelle radiologische evolutie
Extrapulmonaire infectiefocus (septische artritis of meningitis)
Klinisch septisch syndroom of septicemie
Gestoorde levertesten
Aanwezigheid van > 2 van de hoger vermelde co-morbiede factoren
Sociaal isolement, onmogelijkheid tot thuisverzorging, slechte therapietrouw
Verergering van de klinische toestand tijdens de eerste 48 uur van de thuisverzorging

➤ **AANBEVELINGEN VOOR DE EMPYRISCHE ANTIBIOTHERAPIE BIJ VOLWASSEN IMMUNOCOMPETENTE PATIENTEN MET CAP**

- **Antibiotica vormen de hoeksteen van de behandeling van CAP.** De volgende aanbevelingen berusten op (inter)nationale richtlijnen en expertadvies (Evidentiegraad III).
- De diagnose van CAP wordt gesteld op klinische grond, maar dient ondersteund te worden door een **thoraxradiografie**.
- De behandelingsduur bedraagt **8 tot 14 dagen** en minstens 4 dagen na bereiken apyrexie. (Evidentiegraad III)
- Behalve in geval van een echte IgE-gemedieerde β -lactaamallergie is er geen plaats voor **levofloxacin** en zeker niet voor de andere chinolonen die geen goede werkzaamheid vertonen tegen de pneumokok. (Evidentiegraad III)

Jonge patiënten (<60, dikwijls <40 jaar) met atypische CAP, minder ernstig ziektebeeld en zonder co-morbiditeit:

M. pneumoniae, C. pneumoniae

Neomacrolide of tetracycline per os

Jonge patiënt (<60 jaar) met typische lobaire CAP, minder ernstig ziektebeeld en zonder co-morbiditeit:

S. pneumoniae (pneumokok)

Amoxicilline 500-1000 mg 3 x /dag per os

Cefuroxime Axetil 500 mg 2-3 x /dag per os

Gezien de stijgende resistentie van de pneumokok is de hoogste dosis aan te raden.

Patiënt > 60 jaar en / of co-morbiditeit, minder ernstig ziektebeeld:

S. pneumoniae (pneumokok), *Haemophilus influenzae*, aerobe Gramnegatieve bacillen, *Staphylococcus aureus*

Cefuroxime Axetil 500 mg 2-3 x /dag

Amoxicilline+clavulaanzuur 500-750/125 mg 3 x /dag + amoxicilline 500 mg 3 x /dag

Patiënt met ernstige CAP (zie hoger):

Opname in het ziekenhuis voor intraveneuze antibiotische therapie.

➤ **AANBEVELINGEN VOOR DE EMPYRISCHE ANTIBIOTHERAPIE BIJ IMMUNOCOMPETENTE KINDEREN MET CAP**

Bij vermoeden van bacteriële pneumonie zal men empirisch starten met antibiotica.

Neonati: steeds hospitalisatie en intraveneuze behandeling

Zuigelingen van 1 tot 6 maand: steeds hospitalisatie en intraveneuze behandeling

Kinderen van 6 maand tot 5 jaar:

Bij ziek en jong kind: liefst hospitalisatie en intraveneuze behandeling

Kind > 2-3 jaar en weinig ziek: ambulante behandeling met reëvaluatie na 48-72 uur

typische CAP

Amoxicilline	80 mg/kg/dag in 3 dosissen
Amoxicilline+clavulaanzuur	30 mg/kg/dag in 3 dosissen

atypische CAP

Macrolide

Kinderen van 5 tot 15 jaar:

typische CAP

Amoxicilline	80 mg/kg/dag in 3 dosissen
Amoxicilline+clavulaanzuur	30 mg/kg/dag in 3 dosissen

atypische CAP

Macrolide

4. ALGEMENE CONCLUSIES

De meeste luchtweginfecties zijn zelflimiterend: er zijn bijkomende argumenten noodzakelijk om de beslissing tot starten van antibiotica te rechtvaardigen.

Een uitzondering hierop vormt community-acquired pneumonia (CAP): antibiotica vormen de hoeksteen van de behandeling van pneumonie.