

# Heeft het uitgesteld antibioticumvoorschrift bij luchtweginfecties een plaats in de eerste lijn?

## Achtergrond

Acute luchtweginfecties vormen één van de meest voorkomende reasons for encounter (RFE) in de eerste lijn<sup>1</sup>. In het kader van een verantwoord antibioticabeleid bevelen de huidige richtlijnen aan om het onnodige voorschrijven van antibiotica bij acute luchtweginfecties te vermijden<sup>2-4</sup>. In het V.K. stelt men het uitgesteld antibioticumvoorschrift voor als alternatief voor het niet voorschrijven van antibiotica<sup>4</sup>. Er bestaat echter nog weinig evidentie over het effect van verschillende vormen van uitgesteld antibioticumvoorschrift op het gebruik van antibiotica en op de symptomen van bovenste luchtweginfecties<sup>5</sup>.

## Samenvatting

### Duiding

Jan Matthys, Marc De Meyere, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

### Referentie

Little P, Moore M, Kelly J, et al. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *BMJ* 2014;348:g1606.

## Bestudeerde populatie

- 889 patiënten van 3 jaar en ouder met een acute luchtweginfectie (verkoudheid, griep, keelpijn, otitis media, sinusitis, kroep, lage luchtweginfectie); gerekruteerd door 53 gezondheidswerkers (huisartsen of verpleegkundigen) in 25 eerstelijnspraktijken in het V.K.; volgens de gezondheidswerkers hadden 333 (37%) patiënten onmiddellijk antibiotica nodig en bij 556 (63%) patiënten kon het gebruik van antibiotica uitgesteld worden
- exclusiecriteria: astma (behalve wanneer vroeger gebruik van ibuprofen of aspirine geen problemen gaf), maagulcus, overgevoeligheid voor pijnstillers, geen dagboek kunnen invullen door visuele beperking, psychose of depressie, vereiste doorverwijzing naar het ziekenhuis, immunodeficiëntie, zwangerschap, borstvoeding.

## Onderzoekopzet

- **pragmatische**, open-label, **factoriële**, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met verdeling van de 556 patiënten die niet onmiddellijk antibiotica nodig hadden over vijf parallele groepen:
  - ~ hercontact voor een antibioticumvoorschrift (n=108)
  - ~ gepostdateerd antibioticumvoorschrift (n=114)
  - ~ af te halen antibioticumvoorschrift in de praktijk (n=105)
  - ~ met de patiënt meegegeven antibioticumvoorschrift (n=106)
  - ~ geen antibioticumvoorschrift (n=123)
- elke groep werd gerandomiseerd over 12 subgroepen op basis van drie factoren: ibuprofen, paracetamol of beiden; systematische of indien nodig toediening van antipyretica, advies om te stomen of niet te stomen
- follow-up gedurende 14 dagen via door de patiënten ingevulde dagboeken.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: ernst van de symptomen (zich algemeen onwel voelen, slaapstoornissen, koorts, niet meer de normale activiteiten kunnen uitoefenen, keelpijn, hoest, kortademigheid, voorhoofds- of sinuspijn, oorpijn, loopneus of verstopte neus) van dag 2 tot dag 4, gemeten op een schaal

## Klinische vraag

Wat is de doeltreffendheid in symptoomverlichting van verschillende vormen van uitgesteld antibioticumvoorschrift bij de aanpak van acute luchtweginfecties?

van 0 (geen probleem) tot 6 (zo slecht als maar kan zijn)

- secundaire uitkomstmaten: elk gebruik van antibiotica binnen de 14 dagen na randomisatie, duur van de symptomen, gemiddelde lichaamstemperatuur 's morgens en 's avonds, ongewenste effecten, herconsultatie, patiënttevredenheid, geloof in de doeltreffendheid van antibiotica
- **intention to treat analyse**.

## Resultaten

- geen statistisch significant verschil in ernst van symptomen van dag 2 tot dag 4 tussen de 5 gerandomiseerde groepen
- geen statistisch significante verschillen in antibioticumgebruik binnen de 14 dagen na randomisatie, in duur van de symptomen, in gemiddelde lichaamstemperatuur, in ongewenste effecten, in herconsultatie, in patiënttevredenheid en in het geloof in de doeltreffendheid van antibiotica, tussen de 5 gerandomiseerde groepen.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat minder dan 40% van de patiënten antibiotica gebruikt wanneer ze geen antibioticumvoorschrift of een uitgesteld antibioticumvoorschrift krijgen in vergelijking met een onmiddellijk antibioticumvoorschrift. Geen antibioticumvoorschrift of gelijk welke vorm van uitgesteld voorschrift gaan ook gepaard met een minder sterk geloof in antibiotica en een vergelijkbare evolutie van de symptomen. Wanneer men patiënten duidelijk adviseert zijn er waarschijnlijk weinig argumenten om te kiezen voor een bepaalde vorm van uitgesteld antibioticumvoorschrift.

**Financiering van de studie** National Institute for Health Research dat niet tussenkwam in het onderzoek, de analyse, de interpretatie of het schrijven van het artikel.

**Belangenconflicten van de auteurs** alle auteurs ondertekenden de ICMJE verklaring. Dat betekent o.m. dat de auteurs geen financiële banden hebben met organisaties die belang zouden hebben bij deze publicatie.

## Methodologische beschouwingen

De randomisatie van de patiënten, die volgens de gezondheidswerkers geen antibiotica nodig hadden, verliep op een correcte en geblindeerde manier. De studie-arm zonder antibioticumvoorschrift werd tijdens het verloop van de studie toegevoegd. De onderzoekers staaften deze keuze met het argument dat een recente systematische review<sup>5</sup> na de start van hun studie had aangetoond dat er met een uitgesteld antibioticumvoorschrift in vergelijking met geen antibioticumvoorschrift méér antibiotica werd gebruikt. Deze beslissing is methodologisch echter onjuist en kan de resultaten beïnvloed hebben. Van zodra er een studie-arm zonder antibioticumvoorschrift was, werden artsen misschien wat terughoudend om patiënten in de studie op te nemen (selectiebias). Dergelijke methodologische fouten zijn de auteurs trouwens niet vreemd. In een vroegere studie, tevens besproken in Minerva<sup>6,7</sup>, pasten ze het protocol voor het diagnostisch onderzoek van keelpijn aan door een nieuwe klinische score te introduceren. De onderzoekers van de hier besproken studie gebruikten wel een gevalideerde schaal om de ernst van symptomen te evalueren. Het is echter niet duidelijk of de studie voldoende **power** had om verschillen in complicaties tussen de verschillende groepen aan te tonen.

## Resultaten in perspectief

Er was geen statistisch significant verschil in duur en ernst van symptomen, noch in antibioticagebruik tussen de groep zonder antibioticumvoorschrift en de verschillende groepen met uitgesteld antibioticumvoorschrift, alsook tussen de verschillende groepen met uitgesteld

antibioticumvoorschrift onderling. Dit resultaat bevestigt de conclusie van Spurling et al. in een recente review van de Cochrane Collaboration<sup>5</sup>. Ook deze auteurs vonden geen verschil in duur en ernst van symptomen tussen geen antibioticumvoorschrift en een uitgesteld antibioticumvoorschrift bij patiënten met keelpijn (N=1) en acute otitis media (N=1). Een uitgesteld antibioticumvoorschrift ging wel gepaard met meer gebruik van antibiotica (N=2).

Wanneer men in de hier besproken studie post-hoc de niet-gerandomiseerde groep met onmiddellijk antibioticumvoorschrift vergeleek met de gerandomiseerde groepen (geen en uitgesteld antibioticumvoorschrift), zag men geen statistisch significant verschil in ernst en duur van symptomen. Zoals verwacht was het antibioticumgebruik wel veel groter in deze niet-gerandomiseerde groep patiënten (97% versus 26% in de groep zonder antibioticumvoorschrift en 37% in de groep met uitgesteld antibioticumvoorschrift). Ook het verschil in patienttevredenheid bleek verwaarloosbaar te zijn. Dat is een belangrijke uitkomstmaat want een uitgesteld antibioticumvoorschrift balanceert op de slappe koord tussen de ICE (ideas, concerns, expectations) van de patiënt en de ICE van de arts. Schaars onderzoek toonde aan dat het bevragen van de ICE bij de patiënt verband houdt met minder voorschrijven, ook van antibiotica<sup>8</sup>.

Alhoewel noch in de hier besproken studie, noch in de review van de Cochrane Collaboration<sup>5</sup> een verschil is vastgesteld in ongewenste effecten blijft er toch onzekerheid bestaan over mogelijke negatieve effecten van een uitgesteld antibioticumvoorschrift. Bij eender welke vorm van uitgesteld antibioticumvoorschrift plaatst men de verantwoordelijkheid op de schouders van de patiënt waarbij deze zelf moet beslissen wanneer te starten met antibiotica. Wat als er iets misloopt en de patiënt met keelpijn ontwikkelt uiteindelijk een peritonsillair abces? Of wat als hoest als eerste teken van acuut hartfalen miskend wordt? Verder blijft het onduidelijk welk antibioticum het veiligst is om uitgesteld voorgeschreven te worden en last but not least kan men zich afvragen of we ook bij een uitgesteld antibioticumvoorschrift de patiënt niet het gevoel geven dat een antibioticum werkzaam is voor elke vorm van bovenste luchtweginfectie.

## Besluit van Minerva

Uit deze pragmatische studie kunnen we besluiten dat zowel het niet voorschrijven van antibiotica als verschillende methodes van uitgesteld antibioticumvoorschrift bij acute luchtweginfecties statistisch niet significant leiden tot verschillen in ernst en duur van de symptomen, aantal ingenomen antibiotica en patienttevredenheid. Ook een post-hoc vergelijking met een niet-gerandomiseerde groep patiënten die onmiddellijk antibiotica voorgeschreven kreeg toonde geen verschil aan in evolutie van de symptomen.

## Voor de praktijk

Zowel BAPCOC<sup>2</sup> als NICE<sup>4</sup> geven het uitgesteld antibioticumvoorschrift een plaats binnen het beleid van bovenste luchtweginfecties wanneer een onmiddellijk antibioticumvoorschrift niet nodig is (zoals wanneer geen symptomen en ziekte tekens van ernstige ziekte en/of complicaties of geen belangrijke co-morbiditeit aanwezig zijn). Bij een afwijkend verloop van de natuurlijke evolutie (gemiddelde duur van 4 dagen voor OMA; 1 week voor keelpijn, faryngitis of tonsillitis; 1,5 week voor verkoudheid; 2,5 weken voor rhinosinusitis en 3 weken voor hoest en acute bronchitis<sup>4</sup>) of bij een belangrijke verslechtering van de symptomen kan de goed geïnformeerde patiënt het uitgesteld antibioticumvoorschrift gebruiken zonder de arts opnieuw te consulteren. Een recente review van de Cochrane Collaboration<sup>5</sup> en de hier besproken studie stellen het nut van een uitgesteld antibioticumvoorschrift echter in vraag. Naar analogie met een recente conclusie in de Folia<sup>9</sup> raden we dan ook aan om patiënten met een luchtweginfectie opnieuw te evalueren wanneer de klachten niet verbeteren of verergeren. De arts die toch opteert voor een uitgesteld antibioticumvoorschrift heeft de plicht om de patiënt die zelfverantwoordelijkheid wil/kan dragen met duidelijke instructies te informeren.

## Referenties

1. Department of general practice, KU Leuven. Intego-project. [Online].
2. BAPCOC. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. Editie 2012.
3. Infecties van de bovenste luchtwegen bij volwassenen. Duodecim Medical Publications Ltd. Laatste update: 2-8-2011.
4. NICE. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. NICE clinical guideline 69. July 2008.
5. Spurling G, Del Mar C, Dooley L, et al. Delayed antibiotics for symptoms and complications of respiratory infections. Cochrane Database Syst Rev 2010, Issue 3.
6. Little P, Hobbs FD, Moore M, et al; PRISM investigators. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomized controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). BMJ 2013;347:f5806.
7. De Meyere M, Matthys J. Klinische score en snelle streptest: nuttig bij de aanpak van acute keelpijn? Minerva 2014;13(6):75-6.
8. Matthys J, Elwyn G, Van Nuland M, et al. Patients' ideas, concerns, and expectations (ICE) in general practice: impact on prescribing. Br J Gen Pract 2009;59:29-36.
9. Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn. Folia Pharmacotherapeutica 2014;41:73-4.