

Klinische vraag

Wat is de invloed van een verandering in het voorschrijven van antibiotica in de huisartspraktijk voor om het even welke indicatie, op de resistentie van bacteriën (*E. coli*) voor antibiotica?

Duiding

J.L. Belche
P. Chevalier

Bespreking van

Butler CC, Dunstan F, Heginbotham M, et al. Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *Brit J Gen Pract* 2007;57:785-92.

Achtergrond

Het gebruik van antibiotica is een belangrijke oorzaak bij het ontstaan en de selectie van resistente bacteriële stammen. Deze vaststelling gebeurde zowel op individueel als op populatieniveau. Er zijn momenteel maar weinig gegevens die bevestigen dat een vermindering van het voorschrijven op lokaal niveau of op niveau van de huisartspraktijk de resistentie van bacteriën doet dalen.

Bestudeerde populatie

- urinestalen, voor analyse verstuurd door huisartsen naar een laboratorium in Wales
- afzonderlijke gegevens per huisartspraktijk in Wales; gemiddeld 3,4 artsen per praktijk; 240 praktijken
- populatie: geschat op 1,7 miljoen patiënten per onderzoeksjaar
- exclusie: urineafnames via catheterisatie, urine besmet met kiemen resistent voor antibiotica waarvoor de detectiemethode tijdens het verloop van de studie gewijzigd werd, meerdere stalen van dezelfde patiënt.

Onderzoeksopzet

- observationele studie over een periode van 7 jaar (1996-2003)
- enkel analyse van afnames met *E. coli* of coliformen in de cultuur (verder 'coliformen' genoemd)
- evaluatie van de resistentie van urinaire coliformen op: ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefalexine, trimethoprim, ciprofloxacine, nitrofurantoin
- primaire analyse: alleen de praktijken waarvoor gegevens beschikbaar zijn voor de zeven volledige jaren.

Uitkomstmeting

- primaire analyse: verandering per kwartiel in aantal antibioticavoorschriften (alle, amoxicilline en trimethoprim) tegenover het percentage urinaire *E. coli*-stammen die resistent zijn voor verschillende antibiotica, over een periode van zeven jaar

- secundaire analyses: multiniveau analyse (per praktijk, per lokale organisatie); sensitiviteitsanalyse (**deprivatiescore van Townsend**¹, praktijkkenmerken).

Resultaten

- 164 225 urinaire stalen met een coliform
- over 7 jaar: daling met 27% van het aantal geregistreerde antibioticavoorschriften per 1 000 ingeschreven patiënten per praktijk per jaar
- in loop van de jaren: toename van het aantal afnames met coliformen van 12,2 naar 13,8 per 1 000 patiënten per jaar
- evolutie van resistentie in functie van het verminderd voorschrijven van antibiotica: zie tabel
- daling van de resistentie voor ampicilline en alle onderzochte antibiotica samen is evenredig aan de daling in voorschrijven van antibiotica
- graad van maatschappelijke achterstelling heeft geen invloed op het resultaat.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een verminderd voorschrijven van antibiotica in de huisartspraktijk geassocieerd is met een lokale daling van de resistentie voor antibiotica. Deze vaststelling zou zorgverstrekkers en patiënten moeten aanzetten om behoedzaam met antibiotica om te springen.

Financiering: Wales Office for Research and Development for Health and Social Care

Belangenvermenging: de auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.

Producten

Cefalexine: Keforal®

1. Chevalier P, Roland M. Socio-economische achterstelling: een risicofactor om rekening mee te houden. *Minerva* 2007;6(9):135.
2. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, et al. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Brit J Gen Pract* 2002;52:729-34.
3. Chung A, Perera R, Brueggemann AB, et al. Effect of antibiotic prescribing on antibiotic resistance in individual children in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2007;335:429-43.
4. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007;369:482-90.
5. Guillemot D, Varon E, Bernède C, et al. Reduction of antibiotic use in the community reduces the rate of colonization with penicillin G-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2005;41:930-8.
6. Butler CC, Hillier S, Roberts Z, et al. Antibiotic-resistant infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: outcomes for patients with *E. coli* UTIs. *Br J Gen Pract* 2006; 56:686-92.

Methodologische bedenkingen

Het protocol van deze observationele studie, die over een lange tijdsperiode loopt, is zeer goed opgezet. Het feit dat men de evolutie van resistentie van coliformen voor courant gebruikte antibiotica in verband heeft kunnen brengen met de reële antibioticavoorschriften op niveau van de huisartspraktijk voor een gehele regio, is een belangrijke meerwaarde van deze publicatie. De keuze van *E. coli* en andere urinaire coliformen kan wel een methodologische beperking zijn. Urineafname voor cultuur gebeurt niet systematisch in de huisartspraktijk, vooral niet in geval van niet-gecompliceerde urineweginfecties bij jonge, niet-zwangere vrouwen². Afname gebeurt meestal slechts bij gecompliceerde gevallen, bij falen van een eerste behandeling of bij recidieven.

Een massale en minder selectieve verzending van urinestalen door één praktijk zou de resultaten vervalst kunnen hebben omdat daardoor het vastgestelde resistentiepercentage voor deze groep kunstmatig verlaagd wordt. De auteurs vermelden evenwel dat de vastgestelde resistentiegraad in hun studie vergelijkbaar is met deze van een andere studie in Wales (zelfde regio), waarbij een urineafname werd uitgevoerd bij alle patiënten met symptomen van een urineweginfectie. Ook de overeenkomst tussen de vastgestelde resultaten zowel voor het (verminderd) voorschrijven van antibiotica als voor de proportionele daling in resistentie in de onderzochte groepen en in groepen die niet werden geïncludeerd in deze studie maken deze opmerking onterecht.

De resultaten werden niet beïnvloed door wijzigingen in de opsporingsmethode van resistentie want enkel de opsporing van resistentie voor amoxicilline-clavulaanzuur werd gewijzigd tijdens de zeven jaar durende studie en deze gegevens zijn niet in de analyse opgenomen. De schatting van de hoeveelheid toegediende antibiotica op niveau van de populatie van één groep huisartsen houdt enkel rekening met de voorgeschreven antibiotica door de artsen van de groep (inclusief de uitgestelde voorschriften). Het gaat hier niet om het reële gebruik van de patiënten. Het niet kunnen evalueren van de therapietrouw is een probleem dat voorkomt in elke observationele studie.

De analyse van de gegevens is nauwkeurig maar ook ingewikkeld. Vanwege interpretatiemoeilijkheden voerden de auteurs enkele voorziene analysemodellen niet uit.

De gegevens zijn valide op groepsniveau, maar kunnen niet geëxtrapoleerd worden naar het individuele niveau, zoals de auteurs zelf ook vermelden.

Andere studies en studie in perspectief geplaatst

Meerdere studies toonden het individuele risico aan om bacteriële resistentie te ontwikkelen als gevolg van een antibioticatherapie. Onder de recente studies is er een cohortstudie bij 119 kinderen³ waarbij toediening van ampicilline (tijdelijk) het voorkomen van *Hemophilus*-stammen die minder gevoelig of resistent zijn voor dit antibioticum deed toenemen in vergelijking met een controlegroep. In een RCT⁴ met gezonde vrijwilligers stelde men door toediening van een macrolide (azithromycine of clarithromycine) in vergelijking met placebo een significante stijging vast van het percentage streptokokken resistent voor macroliden: gemiddelde stijging met 50% op dag 8 voor clarithromycine en van 53% op dag 4 voor azithromycine.

Zijn er studies die een verband hebben kunnen aantonen tussen minder antibiotica voorschrijven en een daling van bacteriële stammen? In een farmaco-epidemiologische, prospectieve studie bij twee cohorten kinderen in twee verschillende regio's van Frankrijk werd het effect vergeleken van twee interventies. De interventies hadden als doel het effect van gewone zorg te vergelijken met hetzij een vermindering in het voorschrijven van antibiotica, hetzij een betere aanpassing van de dosis en de innameduur. Minder antibiotica voorschrijven leidde tot een daling in pharyngeaal dragerschap van pneumokokken ($p < 0,001$) en van pneumokokken ongevoelig voor penicilline ($p = 0,05$)⁵.

De oorzaken en de gevolgen van de opkomst van resistente bacteriële stammen met name MRSA zijn goed onderzocht in het ziekenhuis: hospitalisatieduur en mortaliteit nemen toe. Daarentegen missen we studies die de mogelijke gevolgen van de opkomst van resistente bacteriën op het niveau van de eerstelijnsgezondheidszorg onderzoeken en de mogelijke verschillen tussen een infectie met een gevoelige kiem en dezelfde infectie met een resistente kiem nagaan. Dezelfde eerste auteur van deze studie heeft in een nested case-control studie aangetoond dat de aanwezigheid van een resistente *E. coli* bij een behandelde urineweginfectie in de eerstelijns, in vergelijking met een gevoelige kiem, de patiënt blootstelde aan persisterende symptomen (mictalgie, pollakisurie, gevoel van onwel zijn) en aan langdurige arbeidsongeschiktheid, schoolverzuim of beperking van de dagelijkse activiteiten⁶.

Tabel: Daling (in % met 95% BI) van het aantal resistente urinaire coliformen in functie van het verminderd voorschrijven van antibiotica over 7 jaar (per kwartiel daling van de frequentie van voorschrijven).

	Daling van het aantal resistente coliformen	
	Kwartiel 1 sterke daling van voorschriften	Kwartiel 4 kleine daling van voorschriften
voor ampicilline	5,2% (2,9 tot 7,4)	0,3% (-1,4 tot 2,0)
voor trimethoprim	3,4% (1,3 tot 5,4)	0,8% (-0,7 tot 2,3)

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat minder antibiotica voorschrijven op niveau van een huisartspraktijk leidt tot een vermindering van het aantal resistente *E. coli* en andere urinaire coliformen bij de betrokken populatie. Het nut van een daling in aantal antibioticavoorschriften voor elke indicatie op niveau van een grote populatie (land) kan dus eveneens vastgesteld worden op zéér lokaal niveau. Gezien de ongunstige gevolgen van de opkomst van resistente kiemen in de eerstelijnsgezondheidszorg, is dit een belangrijke vaststelling die huisartsen nog meer kan aanmoedigen om antibiotica bedachtzaam voor te schrijven.