



Verschil in effect van antibiotica voor de behandeling van groep A bèta-hemolytische streptokokken (GABHS)-positieve acute keelpijn?

Referentie

Hedin K, Thorning S, van Driel ML. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. Cochrane Database Syst Rev 2023, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD004406.pub6

Duiding

An De Sutter, em. Huisartsgeneeskunde UGent.
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is de comparatieve effectiviteit van verschillende antibiotica voor het verlichten van de symptomen, verkorten van de ziekteduur, voorkomen van herhal, voorkomen van complicaties en optreden van ongewenste effecten bij patiënten met groep A bèta-hemolytische streptokokken (GABHS)-positieve acute keelpijn?

Achtergrond

Acute keelpijn is een veelvoorkomende klacht in de huisartsgeneeskunde (1). Het opstarten van antibiotica bij acute keelpijn is meestal niet nodig (1). Een Cochrane systematische review van 29 RCT's die antibiotica met placebo vergeleken bij volwassenen en kinderen met acute keelpijn toonde een statistisch significante daling van keelpijn na drie en na zes tot acht dagen (2). Na een week waren de meeste patiënten echter ook zonder antibiotica (82%) genezen. In de subgroep met een positieve wisser voor groep A bèta-hemolytische streptokokken (GABHS) was de daling van keelpijn wel sterker na 3 dagen en zes tot acht dagen, maar ook in deze subgroep was een belangrijk deel van de personen in de placebogroep na een week genezen (2). Welk antibioticum in geval van GABHS-positieve acute keelpijn het meest effectief is, werd onderzocht in een systematische review van de Cochrane Collaboration van 2021 die in 2023 geüpdatet werd, en die wij in deze duiding verder zullen bespreken (3,4).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central 2023, issue 2) op 19 maart 2023; MEDLINE Ovid, Embase Elsevier, Web of Science Clarivate van 1 september 2020 tot 19 maart 2023; WHO International Clinical Trials Registry Platform, US National Institutes of Health Ongoing Trials Registry Clinical Trials.gov op 19 maart 2023
- geen restrictie in taal of publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: dubbelblinde RCT's die minstens twee verschillende klassen van antibiotica vergelijken en minstens één van de volgende uitkomstmaten rapporteren: klinische genezing, klinisch herstel, complicaties, ongewenste effecten
- uiteindelijke inclusie van 18 studies: 6 vergeleken penicilline met cefalosporine, 6 penicilline met macroliden, 3 penicilline met carbacephem (in België niet op de markt), 1 penicilline met sulfonamiden, 1 clindamycine met ampicilline, 1 azithromycine met amoxicilline bij kinderen.

Bestudeerde populatie

- volwassenen en kinderen van elke leeftijd met symptomen van acute keelpijn en met een positieve keelwisser, sneltest of beide voor GABHS
- uiteindelijke inclusie van 5 839 patiënten met een leeftijd van 1 maand tot 80 jaar (in totaal ongeveer 80% jonger dan 15 jaar) met acute GABHS-tonsillopharyngitis, meestal bevestigd met een sneltest en aangevuld met een keelcultuur (in 5 studies alleen met een keelcultuur).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in aantal personen zonder symptoomresolutie (genezing of verbetering van klachten en klinische tekens zoals keelpijn, koorts, ziektegevoel) na behandeling met antibiotica, uitgedrukt in odds ratio (OR)
- secundaire uitkomstmaten: keelpijn, koorts, duur van de ziekte-episode, incidentie van herstel, incidentie van complicaties (suppuratieve (etterige) complicaties, acuut reuma, poststreptokokken glomerulonefritis), ongewenste effecten
- intention-to-treatanalyse (ontbrekende gegevens beschouwde men als falen van de behandeling).

Resultaten

- geen verschil in aantal personen zonder symptoomresolutie na behandeling met antibiotica tussen cefalosporines en penicillines, tussen macroliden en penicilline (beide met zeer lage zekerheid van bewijs) en tussen azithromycine en amoxicilline (zeer lage zekerheid van bewijs) (zie tabel)
- mogelijk meer symptoomresolutie na behandeling met carbacephem versus penicilline (lage zekerheid van bewijs)

Tabel. Verschil in symptoomresolutie na behandeling tussen verschillende klassen van antibiotica.

Vergelijking	Odds ratio	Aantal studies	Aantal deelnemers	Zekerheid van bewijs
Cefalosporines versus penicilline	NS	5	2 018 (volwassenen en kinderen)	laag
Macroliden versus penicilline	NS	6	1 728 (volwassenen en kinderen)	laag
Azithromycine versus amoxicilline	NS	1	482 (kinderen)	zeer laag
Carbacephem versus penicilline	0,70 met 95% BI van 0,49 tot 0,99	3	795 (volwassenen en kinderen)	laag

NS: niet significant.

Besluit van de auteurs

De auteurs zijn onzeker of er klinisch relevante verschillen bestaan in symptoomresolutie tussen cefalosporines en macroliden enerzijds en penicilline anderzijds voor de behandeling van GABHS-tonsillopharyngitis. Bewijs van lage zekerheid bij kinderen suggereert dat carbacephem mogelijk

effectiever is dan penicilline voor symptoomresolutie. Er is onvoldoende bewijs om conclusies te trekken over de andere vergelijkingen in deze review. Gegevens over complicaties waren te schaars om conclusies te kunnen trekken. Antibiotica hebben een beperkt effect als behandeling van GABHS-faryngitis en de resultaten tonen niet aan dat andere antibiotica effectiever zijn dan penicilline. In het kader van antimicrobieel stewardship kan penicilline worden gebruikt wanneer behandeling met een antibioticum geïndiceerd is. Alle studies zijn uitgevoerd in landen met een hoog inkomen en een laag risico van streptokokkencomplicaties. Daarom is er behoefte aan studies in landen met een laag inkomen en bij achtergestelde populaties, waar het risico van complicaties nog steeds hoog is.

Financiering van de studie

Er worden geen financieringsbronnen vermeld

Belangenconflicten van de auteurs

Geen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review en meta-analyse werd uitgevoerd volgens het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (5). Een nieuwe literatuurzoektocht bracht geen nieuwe studies aan het licht in vergelijking met een vorige update (4). Men includeerde alleen dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studies om het risico van selectiebias en rapporteringsbias te beperken. Omdat de methode van randomisatie en concealment of allocation echter onvoldoende beschreven wordt in de geïnccludeerde studies is het moeilijk om het risico van selectiebias correct in te schatten. De methode van blinding van deelnemers en artsen wordt in de meeste studies correct beschreven maar slechts één studie is transparant over de blinding van de effectmeting. In de meeste studies is de studie-uitval hoog (>20%) en includeert men in de analyse alleen patiënten met volledige uitkomstgegevens. Voor de meeste studies bestaat er dus een hoog risico van attrition bias. Voor geen enkele studie werd vooraf een protocol gepubliceerd, waardoor we het risico van selectieve rapportering niet kunnen controleren. Wegens de hier opgesomde methodologische tekortkomingen van de geïnccludeerde studies, de statistische heterogeniteit van de studieresultaten en de brede betrouwbaarheidsintervallen is de zekerheid van bewijs laag tot zeer laag voor alle resultaten.

Beoordeling van de resultaten

Een pluspunt van deze systematische review en meta-analyse is dat de onderzoekers alleen rekening hielden met klinische uitkomstmaten. Men zag geen verschillen in resolutie van symptomen tussen cefalosporines en penicillines, tussen macroliden en penicilline en tussen azithromycine en amoxicilline. Het gaat hier echter alleen om patiënten met een bewezen GABHS-infectie, informatie waar je als huisarts niet over beschikt, tenzij je een streptokokken-snelle antigeentest doet of een cultuur afneemt. Het afnemen van een streptest wordt echter afgeraden (1). We weten immers al langer dat een positieve streptest geen meerwaarde heeft om bij acute keelpijn complicaties te voorspellen (6). Daarnaast werd er door de onderzoekers geen rekening gehouden met de ernst van de symptomen of risicofactoren, terwijl dit de belangrijkste criteria zijn om antibiotica te overwegen (1). De geïnccludeerde populatie valt daarom slechts gedeeltelijk samen met de populatie van patiënten met acute keelpijn waarbij antibiotica overwogen moeten worden. Dat beperkt de toepasbaarheid van de resultaten in een klinische context.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het routinematig voorschrijven van antibiotica bij acute keelpijn heeft geen nut (GRADE 1A) (1,7). Ze hebben nauwelijks effect op de duur of de ernst van de klachten en symptomen, en voorkomen evenmin acuut reuma, post-streptokokken glomerulonefritis, lokale complicaties of recidiverende

infecties (1). Een precieze diagnose stellen bij patiënten met acute keelpijn is moeilijk. Op basis van symptomen en klinische tekens is het onmogelijk om een onderscheid te maken tussen een bacteriële of virale oorzaak. Zowel het gebruik van een streptokokken-snelle antigeentest (aanbeveling op basis van goede praktijk) als van een CRP-sneltest test (GRADE 1C) wordt afgeraden (1). Belangrijker dan het etiologisch onderscheid is echter de inschatting van het risico van complicaties (1). Men kan antibiotica wel overwegen bij ernstig zieke patiënten en bij risicopatiënten (GRADE 2B) (1,7). De huisarts oordeelt op basis van risicofactoren, voorgeschiedenis en kliniek wie die risicopatiënten (kunnen) zijn, zoals immunogecompromiteerde patiënten, oncologische patiënten, patiënten met een voorgeschiedenis van acuut gewrichtsreuma, patiënten met recente protheseschirurgie, patiënten met hartkleplijden met risico van endocarditis (7). In dat geval is de eerste keuze een smalspectrumpenicilline: feneticilline (enige op de markt in België). Als tweede en derde keuze kunnen cefadroxil en amoxicilline overwogen worden. Bij IgE-gemedieerde allergie wordt azithromycine aanbevolen.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van de Cochrane Collaboration toont aan dat er bij GABHS-positieve acute keelpijn geen duidelijke verschillen in klinische uitkomst bestaan wanneer penicilline wordt vergeleken met verschillende andere klassen van antibiotica, en dat zowel bij volwassenen als bij kinderen. Deze systematische review en meta-analyse zelf is van goede methodologische kwaliteit, maar gebaseerd op originele studies met veel methodologische beperkingen waardoor alle resultaten een laag tot zeer laag niveau van zekerheid hebben. Bovendien zijn de resultaten moeilijk extrapoleerbaar naar de klinische praktijk omdat men alleen patiënten met een positief resultaat voor groep A bèta-hemolytische streptokokken (GABHS) includeerde en er geen rekening werd gehouden met de ernst van de symptomen of risicofactoren, wat de belangrijkste criteria zijn om antibiotica te overwegen. De conclusie dat penicilline een goede keuze blijft wanneer antibiotica voorgeschreven worden, is wel in lijn met de Belgische aanbevelingen.

Referenties

1. Acute keelpijn. WOREL 2025. Url: <https://www.worel.be/worel/ma?globals=%7B%22gSessionId%22%3A%22d84c3ba0-5915-456d-a00b-84d0e4910a4e%22%7D¶meters=%7B%22PublicationId%22%3A%22bcfea832-4aa0-4ac0-abbe-b3ad00f1d6ce%22%2C%22SessionId%22%3A%224c1513ac-01ca-4f16-b381-be5847e05c55%22%2C%22pJumpFrom%22%3A%22Overview%22%2C%22pGuidelineId%22%3A10863%7D>
2. Spinks_A, Glasziou_PP, Del Mar_CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub5
3. Hedin K, Thorning S, van Driel ML. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. Cochrane Database Syst Rev 2023, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD004406.pub6
4. Van Driel ML, De Sutter AI, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. Cochrane Database Syst Rev 2021, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD004406.pub5
5. Higgins JP, Green S, editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org
6. De Meyere M, Matthys J. Klinische score en snelle streptest: nuttig bij de aanpak van acute keelpijn? Minerva 2014;13(6):75-6.
Duiding van Little P, Hobbs FD, Moore M, et al; PRISM investigators. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). BMJ 2013;347:f5806. DOI: 10.1136/bmj.f5806
7. Acute keelpijn. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. BAPCOC 2022. Via Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium BCFI, maart 2026.