



Is een kortdurende antibioticabehandeling effectief bij luchtweginfecties?

Referentie

Kuijpers SM, Buis DT, Zieseimer KA, et al. The evidence base for the optimal antibiotic treatment duration of upper and lower respiratory tract infections: an umbrella review. *Lancet Infect Dis* 2025;25:94-113. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00456-0

Duiding

Morgane Legrand, Mehdi Tazini et Beata Uwase, médecins généralistes en formation au Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain ; Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain.

Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is de optimale duur van een antibioticabehandeling bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar met een luchtweginfectie om zowel klinische als bacteriologische genezing te optimaliseren en het risico van herval en ongewenste effecten tot het minimum te beperken?

Achtergrond

Acute luchtweginfecties vormen een frequente consultatiereden in de eerstelijnszorg (1). Het gaat dan meestal om virale infecties die geen antibioticumvoorschrift rechtvaardigen (2). Nochtans vertegenwoordigen antibiotica die voor deze infecties worden voorgeschreven een aanzienlijk aandeel van het totale antibioticagebruik in de huisartspraktijk (3), wat bijdraagt aan de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie. Minerva wees in verschillende duidingen reeds op het nut van strategieën zoals CRP-meting (4,5) om gericht antibiotica voor te schrijven of uitgestelde voorschriften om het antibioticagebruik terug te dringen zonder de genezing of de veiligheid in het gedrang te brengen (6-8). Deze nieuwe Minerva-duiding ligt in dezelfde lijn en verkent een aanvullende piste, namelijk het verkorten van de in klinische richtlijnen aanbevolen duur van antibioticabehandelingen, met het oog op een rationele beperking van het gebruik (9).

Samenvatting

Methodologie

Umbrella review.

Geraadpleegde bronnen

- Ovid MEDLINE, Embase, Clarivate Analytics Web of Science Core Collection, ClinicalTrials.gov, Google Scholar
- zoekperiode: tot 6 juni 2023, met een update op 1 mei 2024
- geen beperkingen qua datum noch taal.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: systematische reviews, met of zonder meta-analyses, die korte met lange antibioticabehandelingen vergelijken bij community-acquired pneumonie, COPD-exacerbatie, nosocomiale pneumonie, acute sinusitis en streptokokkenfaryngitis/-angina, bij zowel gehospitaliseerde als ambulante patiënten ouder dan 12 jaar

- exclusiecriteria: reviews met een uitsluitend pediatrie populatie (<12 jaar), studies over de behandeling van acute faryngitis en studies waarin de behandelingsduur wordt bepaald op basis van biomerkers
- in totaal werden 30 systematische reviews geselecteerd die aan de criteria voldeden, waarvan 21 met meta-analyses:
 - 14 systematische reviews met betrekking tot community-acquired pneumonie (waarvan 8 met meta-analyses)
 - 8 systematische reviews met betrekking tot COPD-exacerbaties (waarvan 5 met meta-analyses)
 - 3 systematische reviews met betrekking tot nosocomiale pneumonie (waarvan 1 met meta-analyses)
 - 4 systematische reviews met betrekking tot acute sinusitis
 - 8 systematische reviews met betrekking tot acute keelontsteking (waarvan 6 met meta-analyses).

Bestudeerde populatie

- volwassenen en adolescenten ≥ 12 jaar (naargelang gegevens beschikbaar in de geïncludeerde reviews) met acute luchtweginfecties
- in totaal werden meer dan 126 000 patiënten geïncludeerd.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - klinische genezing
 - bacteriologische genezing
- secundaire uitkomstmaat: hervalpercentage
- veiligheidsuitkomsten: ongewenste effecten, infecties met resistente kiemen na behandeling, mortaliteit
- men gebruikte effectmaten (OR of RR) uit de geselecteerde reviews.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - klinische genezing:
 - in 14 van de 15 meta-analyses over community-acquired pneumonie was het klinische genezingspercentage van kortdurende behandelingen (1-8 dagen) vergelijkbaar met dat van langdurige behandelingen (3-14 dagen) (laag tot hoog niveau van bewijskracht)
 - in 11 meta-analyses over acute COPD-exacerbatie was het klinische genezingspercentage van kortdurende behandelingen (3-6 dagen) vergelijkbaar met dat van langdurige behandelingen (7-10 dagen) (laag tot matig niveau van bewijskracht)
 - in 3 meta-analyses over acute sinusitis was het klinische genezingspercentage van kortdurende behandelingen (3-7 dagen) vergelijkbaar met dat van langdurige behandelingen (6-10 dagen) (laag niveau van bewijskracht)
 - in 7 meta-analyses over acute keelontsteking was het klinische genezingspercentage van kortdurende behandelingen (3-5 dagen) vergelijkbaar met dat van langdurige behandelingen (7-10 dagen) (zeer laag tot matig niveau van bewijskracht)
 - microbiologische genezing:
 - in 5 meta-analyses over community-acquired pneumonie was het microbiologische genezingspercentage van kortdurende behandelingen vergelijkbaar met dat van langdurige behandelingen (laag tot matig niveau van bewijskracht)
 - in 5 meta-analyses over acute COPD-exacerbatie was het microbiologische genezingspercentage van kortdurende behandelingen vergelijkbaar met dat van langdurige behandelingen (zeer laag tot matig niveau van bewijskracht)

- in 2 meta-analyses over acute sinusitis was het microbiologische genezingspercentage van kortdurende behandelingen vergelijkbaar met dat van langdurige behandelingen (zeer laag tot laag niveau van bewijskracht)
- in 12 meta-analyses over acute keelontsteking was het microbiologische genezingspercentage van kortdurende behandelingen vergelijkbaar met dat van langdurige behandelingen (zeer laag tot hoog niveau van bewijskracht)
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen enkele meta-analyse toonde een hogere mortaliteit, meer ongewenste effecten en recidieven van infectie met een korte versus een lange antibioticabehandeling.

Besluit van de auteurs

Het beschikbare bewijs ondersteunt voor community-acquired pneumonie en acute COPD-exacerbatie een kortdurende antibioticabehandeling (5 dagen) voor klinische genezing. De prioriteit ligt nu bij de implementatie van deze bevindingen in de klinische praktijk. Er zijn studies van hoge kwaliteit nodig om nog kortere behandelingschema's voor community-acquired pneumonie en COPD-exacerbaties te evalueren, de optimale behandelingsduur bij nosocomiale pneumonie en acute sinusitis te bepalen, en kortere behandelingschema's met penicilline bij tonsillofaryngitis te evalueren.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld.

Financiering van de studie

Geen financieringsbron.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze umbrella review werd niet geregistreerd in PROSPERO. De onderzoekers volgden wel de PRISMA- en PRIOR-aanbevelingen (Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews) (10). Meerdere databanken werden doorzocht. Eén auteur voerde de studietoetsselectie en gegevensextractie uit, met controle door een tweede onderzoeker. De PICO is duidelijk beschreven. De systematische reviews werden geïncludeerd wanneer ze minstens één van de gedefinieerde luchtweginfecties onderzochten. Studies die voornamelijk focusten op faryngitis werden uitgesloten, aangezien deze aandoening in de meeste gevallen geen antibioticabehandeling vereist. De methodologische kwaliteit van elke review werd onafhankelijk beoordeeld door twee auteurs met behulp van de AMSTAR2-tool: voor 26 van de 30 reviews oordeelde men dat deze van zeer lage kwaliteit was. De primaire, secundaire en veiligheidsuitkomsten zijn relevant en consistent; tussen de studies was er wel variatie in de definitie van 'genezing'. De zekerheid van het bewijs werd geëvalueerd met behulp van de GRADE-methode op basis van vier criteria: risico van bias, heterogeniteit (hoog risico bij $I^2 > 40\%$), indirectheid en imprecisie (95% betrouwbaarheidsintervallen). Het risico van bias van de oorspronkelijke studies werd opnieuw beoordeeld met de Cochrane risk-of-bias tool (versie 1). Aangezien een hoog risico van bias in één domein leidt tot een globaal hoog risico, werden de studies waarvan één domein een hoog risico van bias vertoonde, niet verder diepgaand beoordeeld. Een studie met een meta-analyse waarvan meer dan 50% van de studies een hoog of onzeker risico van bias vertoonde, werd gedowngraded voor 'risico van bias'. Er is een aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies: variatie in duur ('kort' of 'lang'), in gebruikte antibiotica en doseringen, diagnostische criteria, populaties (ambulante versus gehospitaliseerde patiënten) en in de definities van genezing. Deze klinische heterogeniteit, alsook het feit dat de review gebaseerd is op bestaande meta-analyses, wordt als reden aangehaald voor het ontbreken van sensitiviteitsanalyses. Dit beperkt echter de robuustheid van de conclusies, aangezien sensitiviteitsanalyses net essentieel zijn om de invloed van variabiliteit te onderzoeken. Het aantal in deze review geïncludeerde patiënten (ongeveer 126 000) is moeilijk exact te schatten wegens overlappende studies tussen de verschillende systematische reviews.

Methodologisch vertoont deze systematische synthese dus enkele beperkingen, waarvan de belangrijkste verband houden met de lage kwaliteit van de meeste originele studies.

Beoordeling van de resultaten

Heel wat meta-analyses rapporteren statistisch niet-significante resultaten (95% BI die het cijfer 1 omvatten). Zoals de auteurs benadrukken, laat de afwezigheid van een aangetoond verschil niet toe om non-inferioriteit formeel te bevestigen, maar suggereert het wel een tendens naar klinische equivalentie. Voor community-acquired pneumonie behandeld met amoxicilline stelde men slechts in 1 meta-analyse een hogere effectiviteit van een korte behandeling vast. Ondanks de beperkte effectgrootte in deze meta-analyse ligt de meerwaarde van korte schema's vooral in het verminderen van ongewenste effecten zonder ogenschijnlijk verlies van effectiviteit. De kwaliteit van het bewijs, beoordeeld als matig tot zeer laag, weerspiegelt de methodologische beperkingen van de onderliggende studies. Nochtans vormen ze het best beschikbare bewijs om de huidige klinische praktijk te ondersteunen. Nieuwe goed opgezette gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) kunnen echter de effectschattingen en dus ook de aanbevelingen in de toekomst aanzienlijk beïnvloeden. Hoewel de follow-upduur relatief kort is, past ze bij de gekozen uitkomstmaten en onderzoeksvragen.

De onderzochte populatie is globaal genomen representatief voor de huisartspraktijk en de diagnoses en behandelingen zijn ook in België toepasbaar. Maar, de grote heterogeniteit in inclusiecriteria en definities ondermijnt de robuustheid van de conclusies. Dit geldt in het bijzonder voor acute sinusitis, waar mogelijk patiënten zijn geïncubeerd bij wie antibiotica niet geïndiceerd waren. Dat verklaart het lage tot zeer lage niveau van bewijskracht. Voor streptokokkenangina suggereren de gegevens dat cefalosporinen effectiever zijn dan korte penicillineschema's. Maar, we moeten deze bevinding echter voorzichtig interpreteren vanwege het hoge risico van bias (oude studies, open-labelstudies) en de noodzaak om in de eerste lijn het gebruik van breedspectrumantibiotica te beperken. BAPCOC benadrukt dat het opstarten van een antibioticabehandeling in de ambulante praktijk het vaakst stoelt op een empirische benadering omdat de oorzakelijke kiem vaak niet bekend is en er geen antibiogram wordt opgemaakt (11). De keuze van de behandeling is bijgevolg gebaseerd op de vaakst voorkomende pathogenen, waarbij de voorkeur wordt gegeven aan het antibioticum met het smalste spectrum. Zelfs bij nosocomiale infecties, is de startbehandeling doorgaans empirisch. Door het verhoogde risico van resistente kiemen, omvat de behandeling dan ook vaak een breedspectrumantibioticum naargelang de lokale resistentiegegevens. Deze behandeling wordt vervolgens aangepast aan het verantwoordelijke micro-organisme en zijn antibiogram, met afbouw naar een smalspectrumantibioticum, wanneer dat mogelijk is.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

BAPCOC geeft volgende aanbevelingen (11):

- community-acquired pneumonie: antibioticatherapie gedurende 7 dagen (GRADE 1C), op basis van bepaalde klinische en/of biologische en/of radiologische criteria
- COPD-exacerbatie (geen GRADE beschikbaar): antibioticatherapie gedurende 5 dagen, op basis van bepaalde klinische en/of biologische criteria
- acute sinusitis: antibioticatherapie gedurende 7 dagen (GRADE 1C), op basis van bepaalde klinische criteria
- acute keelontsteking: antibioticatherapie gedurende 5 tot 7 dagen, afhankelijk van het gekozen antibioticum (GRADE 1C), op basis van bepaalde klinische criteria.

IDSA geeft volgende aanbevelingen (12):

- acute sinusitis: antibioticatherapie gedurende 5 tot 7 dagen (GRADE 2C)
- acute keelontsteking: antibioticatherapie gedurende 10 dagen (GRADE 1A).

Besluit van Minerva

Deze umbrella review is gebaseerd op een zeer groot aantal systematische reviews met of zonder meta-analyse, waarvan het niveau van bewijskracht wegens de beperkte kwaliteit van de oorspronkelijke

studies laag tot zeer laag was. De review suggereert dat een kortdurende behandeling (3 tot 6 dagen) bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar met luchtweginfecties gepaard gaat met een klinische en microbiologische effectiviteit die vergelijkbaar is met de klassieke schema's van 7 tot 10 dagen. De evidentie ondersteunt kortdurende behandelingen voor acute sinusitis, acute keelontsteking, COPD-exacerbaties en niet-ernstige community-acquired pneumonie. Het feit dat er met kortdurende behandelingen niet meer ongewenste effecten optreden, ondersteunt de implementatie van deze schema's in de klinische praktijk. Nochtans zijn nieuwe goed opgezette gerandomiseerde klinische studies nodig om de effectiviteit en de veiligheid van behandelingen van minder dan 5 dagen voor community-acquired pneumonie en COPD-exacerbaties en van een kortdurende penicillinebehandeling voor tonsillofaryngitis te onderzoeken. Ook de optimale behandelingsduur voor nosocomiale pneumonie en acute sinusitis moet verder onderzocht worden.

Referenties

1. Jin X, Ren J, Li R, et al. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *EClinicalMedicine* 2021;37:100986. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100986
2. Pietrzykowska M, Nowicka-Sauer K, Siebert J. Respiratory tract infections in primary health care: prevalence and antibiotic prescribing in a primary care practice during one year. *Fam Med Primary Care Rev* 2021;23:203-8. DOI: 10.5114/fmper.2021.105924
3. Dolk FC, Pouwels KB, Smith DR, et al. Antibiotics in primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? *J Antimicrob Chemother* 2018;73 (suppl 2): ii2-10. DOI : 10.1093/jac/dkx504
4. Claus B. Kan een CRP-sneltest in woonzorgcentra het voorschrijven van antibiotica bij lage luchtweginfecties gunstig beïnvloeden? *Minerva Duiding* 21/10/2022.
Duiding van Boere TM, van Buul LW, Hopstaken RM, et al. Effect of C reactive protein point-of-care testing on antibiotic prescribing for lower respiratory tract infections in nursing home residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2021;374:2198. DOI: 10.1136/bmj.n2198
5. Van Braeckel E, Claus B. Gebruik van antibiotica op geleide van CRP-bepaling bij een acute COPD-exacerbatie? *Minerva Duiding* 15/03/2021.
Duiding van Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-reactive protein testing to guide antibiotic prescribing for COPD exacerbations. *N Engl J Med* 2019;381:111-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1803185
6. Claus B. Uitgesteld antibioticumvoorschrift bij acute luchtweginfecties? *Minerva Duiding* 17/12/2018.
Duiding van Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD004417.pub5
7. Adriaenssens N. Leidt minder snel antibiotica voorschrijven voor lage luchtweginfecties tot meer hospitalisaties? *Minerva Duiding* 15/07/2018.
Duiding van Little P, Stuart B, Smith S, et al. Antibiotic prescription strategies and adverse outcome for uncomplicated lower respiratory tract infections: prospective cough complication cohort (3C) study. *BMJ* 2017;357:j2148. DOI: 10.1136/bmj.j2148
8. Matthys J, De Meyere M. Heeft het uitgesteld antibioticumvoorschrift bij luchtweginfecties een plaats in de eerste lijn? *Minerva* 2015;14(4):46-7.
Duiding van 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. DOI: 10.1136/bmj.g1606
9. Kuijpers SM, Buis DT, Ziesemer KA, et al. The evidence base for the optimal antibiotic treatment duration of upper and lower respiratory tract infections: an umbrella review. *Lancet Infect Dis* 2025;25:94-113. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00456-0
10. Gates M, Gates A, Pieper D, et al. Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement. *BMJ* 2022;378: e070849. DOI : 10.1136/bmj-2022-070849
11. BAPCOC. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk - 2022. 11.5.2 Respiratoire infecties. Beschikbaar via BCFI Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. Url : <https://www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=8000010>
12. Infectious Diseases Society of America. IDSA. Beschikbaar op <https://www.idsociety.org/>