

Best Evidence Topic Report 18

Titel:

Wat is de meerwaarde van antibiotica voor het vermijden van hospitalisatie bij patiënten met een COVID-19 infectie? Wanneer opstarten?

Auteurs:

Isabelle Lutz¹, Dorien Mannens¹, Trudy Bekkering², Jan Verbakel³, Bert Vaes³

Affiliatie:

1. student 3^e Master Geneeskunde, KU Leuven
2. CEBAM, het Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine, Leuven
3. Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Antwoord op klinische vraag:

Bij gebrek aan groot aantal studies werden ook studies die betrekking hadden op SARS-CoV geïncludeerd. De incidentie van bacteriële surinfectie was zeer uiteenlopend van 1%-23%, waarbij wel vooral atypische kiemen werden geobserveerd. De meeste patiënten die gehospitaliseerd worden ontvingen ook antibiotica voor preventie en behandeling van bacteriële surinfectie. De enige Europese studie, betreffende behandeling met azithromycine en hydroxychloroquine, een kleine niet geblindeerde RCT, observeerde een gunstige evolutie die sneller verliep bij associatie van azithromycine in vergelijking met monotherapie in vorm van hydroxychloroquine. Het voorschrijven van (hydroxy)chloroquine in de ambulante setting wordt echter door de Belgische gezondheidsinstanties afgeraden om de beperkte voorraad beschikbaar te kunnen stellen voor gehospitaliseerde patiënten. De richtlijnen van de WHO, NHG en Domus medica zijn het er unaniem over eens dat het gebruik van antibiotica niet geïndiceerd is bij COVID-19, ook al worden die in ziekenhuissetting ter preventie/behandeling van surinfectie wel frequent gebruikt.

Disclaimer:

Deze rapporten zijn ontwikkeld volgens de methode van de Best Evidence Topics, kortweg bestBETs. Een bestBET beoogt een antwoord te geven op een specifieke klinische vraag, geformuleerd op basis van het op dit ogenblik best beschikbare bewijs. Omwille van de beperkte beschikbaarheid van wetenschappelijk bewijs voor COVID-19 topics, worden ook studies van lagere kwaliteit gebruikt. BestBETs bevatten geen aanbevelingen. Studenten 3e Master geneeskunde van de KU Leuven werkten deze topics uit onder begeleiding van twee docenten, waarna ze volgens een vast stramien een eindrapport opstellen. Voor de validatie van deze rapporten, konden we beroep doen op de expertise van CEBAM, die de rapporten rigoreus toetste aan vooropgestelde kwaliteitscriteria.

Gerapporteerd door: Isabelle Lutz¹ en Dorien Mannens¹

Zoekactie gecontroleerd door: Prof. Dr. Bert Vaes¹

¹ KU Leuven, Faculteit Geneeskunde, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde

Klinisch scenario: Wat is de meerwaarde van antibiotica voor het vermijden van hospitalisatie bij patiënten met een Corona infectie? Wanneer opstarten?

PICO - beantwoordbare vraag

P(opulatie) = patiënten met Corona infectie door SARS-Cov-2 (COVID-19)/Corona/SARS

I(interventie) = antibiotica

C(comparison) = geen antibiotica

O(outcome) = aantal gehospitaliseerden, % surinfectie, wanneer antibiotica starten

Zoekdata: 17/03/2020 - 20/03/2020

Zoekstrategie: Er werd gezocht naar wetenschappelijke artikels in de zoekmachines Pubmed, Medline en Cochrane Library.

Pubmed

- Covid-19 AND antibiotics -> 4 hits (2 niet in Engels)
- SARS-Cov2 AND antibiotics -> geen hits
- 2019-nCoV AND antibiotics -> 1 hit (Zhang et al. eerder diagnostisch)
- COVID-19 AND antibacterial therapy -> 1 hit (Wang D et al, beschrijving, minder relevant)
- COVID-19 AND treatment -> Gao et al, Cortegiani et al
- 2019-nCoV AND Chloroquine -> 8 hits (4 relevant)
- Coronavirus AND anti-bacterial agents -> 2 relevant
- Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [Supplementary Concept]AND "Anti-Bacterial Agents" -> geen hits
- Coronavirus AND superinfection -> 4 hits (niet relevant)
- Covid-19 AND superinfection -> geen hits
- Covid-19 AND coinfection -> 3 hits (1 relevant)

Medline en Chochrane Library: geen bijkomende relevante artikels

Verder werd er gezocht naar informatie over dit onderwerp in recent opgestelde richtlijnen van de WHO (World Health Organisation), de SWAB (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid, Nederland), het NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap) en Domus Medica. Deze laatste twee bronnen werden geraadpleegd om na te gaan of er reeds specifieke richtlijnen bestaan voor de eerste lijn.

Zoekuitkomst (aantal hits): 26 hits

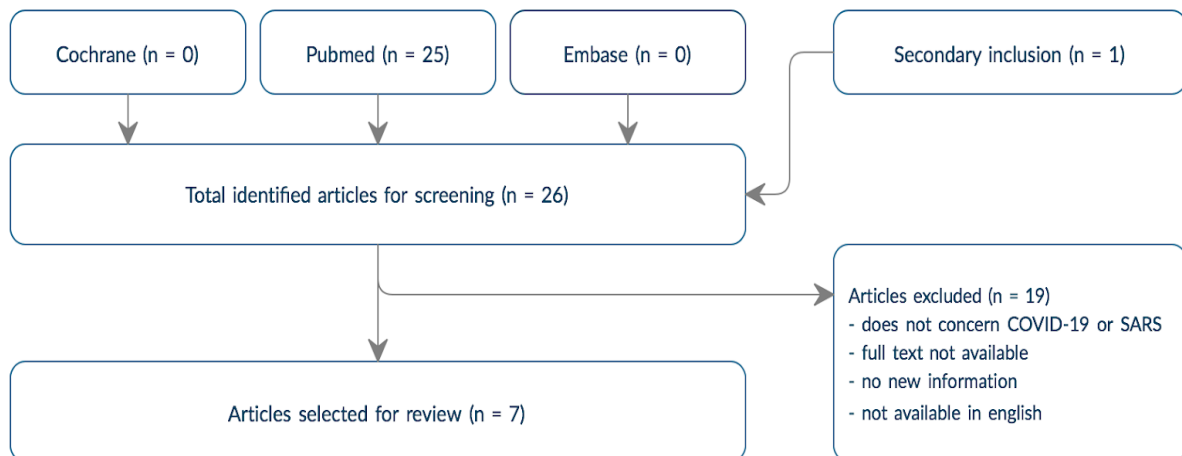
Inclusiecriteria: artikels die betrekking hadden tot:

- COVID-19, SARS-CoV of coronavirussen EN
- gegevens over incidentie van (bacteriële surinfectie) OF
- gegevens over antibiotica gebruik bij COVID-19

Exclusie criteria:

- Geen beschikbaarheid van volledig artikel
- Geen beschikbaarheid van artikel in de Engelse/Nederlandse taal
- Het niet bevatten van nieuwe informatie

Flowchart



Relevante artikels (aantal geïncludeerde artikels): 7 artikels (samengevat in evidence tabel) en 4 richtlijnen

Auteur, datum, land	Studie type	Risico op bias	Patiënt karakteristieken	Interventie/blootstelling	Vergelijking	Uitkomst/Belangrijkste resultaten
WHO 2020 [11]	Richtlijn	Mogelijk belangenconflicten en/of regiospecifiek	Doelgroep: Artsen, patiënten met (mogelijke) COVID-19 infectie	/	/	Antibiotica werken niet tegen virussen. Er is geen plaats voor antibiotica in de behandeling of preventie van COVID-19. Gehospitaliseerde patiënten krijgen wel vaak antibiotica omdat een bacteriële co-infectie mogelijk is.
NHG 2020 [12]	Richtlijn	Mogelijk belangenconflicten en/of regiospecifiek	Doelgroep: Artsen, patiënten met (mogelijke) COVID-19 infectie	/	/	Bij COVID-19 zijn antibiotica niet zinvol en niet geïndiceerd.
Domus Medica 2020 [13]	Richtlijn	Mogelijk belangenconflicten en/of regiospecifiek	Doelgroep: Artsen, patiënten met (mogelijke) COVID-19 infectie	/	/	Over het gebruik van antibiotica als therapie bij een COVID-19 infectie bestaat geen enkele wetenschappelijke evidentie.
SWAB 2020 [14]	Richtlijn	Mogelijk belangenconflicten en/of regiospecifiek	Doelgroep: Artsen, patiënten met (mogelijke) COVID-19 infectie	/	/	Geen aanbeveling voor gebruik van antibiotica bij COVID-19.
Gautret et	Openlabel non-	Kleine sample size, beperkte lange	36 gehospitaliseerde patiënten met	<ul style="list-style-type: none"> 20 patiënten kregen hydroxychloroquine 	16 controle patiënten	Hydroxychloroquine behandeling is geassocieerd met een

al. 2020 - Frankrijk [8]	randomised clinical trial	termijn opvolging, drop-out van 6 patiënten	bevestigde COVID-19 infectie dmv PCR, leeftijd > 12]	<ul style="list-style-type: none"> 6/20 kregen bijkomend azithromycine (500mg op dag 1, 250mg/dag de volgende 4 dagen) 		<p>reductie/verdwijning van de virale lading bij patiënten met bevestigde COVID-19 infectie, en het effect wordt versterkt door azithromycine (synergistisch effect)</p> <ul style="list-style-type: none"> Op dag 6: 70% van patiënten behandeld met hydroxychloroquine virologisch genezen (negatieve PCR) VS 12,5% in controle groep ($p < 0,001$) Op dag 6: 100% van patiënten met combinatie hydroxychloroquine en azithromycine waren virologisch genezen VS 57,1% van de patiënten behandeld enkel met hydroxychloroquine VS 12,5% in de controlegroep ($p < 0,001$)
Xing et al. 2020 - China [5]	Multicentre descriptive study	Seizoens en regio specifiek	68 gehospitaliseerde SARS-CoV2 positieve patienten, Wuhan	Testen op de aanwezigheid andere respiratoire pathogenen	/	<p>Aanwezigheid: respiratory syncytial virus, adenovirus, influenza virus A, influenza virus B, parainfluenza virus, <i>mycoplasma pneumoniae</i>, <i>chlamydia pneumoniae</i>, <i>legionella pneumophila</i> en <i>Coxiella burnetii</i></p> <ul style="list-style-type: none"> influenza virus A (60.00%) influenza virus B (53.33%), <i>mycoplasma pneumoniae</i> (23.33%) <i>legionella pneumophila</i> (20.00%)

Latchford et al. 2003 - Canada [7]	Prospective observational	SARS	80 SARS-CoV positieve patiënten	Testen op de aanwezigheid andere respiratoire pathogenen	/	Chlamydia pneumonia/psittaci, Mycoplasma pneumonia, Legionella pneumophila, Influenza A en B en virale culturen <ul style="list-style-type: none"> • 4 patiënten positief op Mycoplasma en chlamydia • 2 patiënten positief op influenza A • 1 patiënt positief op Coxsackie
Lai CC et al. 2020 Taiwan [2]	Beschrijvende studie		278 gehospitaliseerde patiënten met pneumonie veroorzaakt door SARS-CoV-2 in Wuhan, samengevoegd uit 3 verschillende studies	Bestuderen van epidemiologie en uitdagingen van COVID-19	/	Er werd bij 90% (249/278) van de patiënten empirisch gestart met antibiotica. Er werden geen associaties onderzocht tussen het al dan niet toedienen van antibiotica en opname op intensieve zorgen of mortaliteit. Er was 1 bacteriële co-infectie in een studie van 99 patiënten. Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae, and Aspergillus flavus allemaal geclusterd in diezelfde patiënt. In een andere studie van 41 patiënten, was er bij 4 (9,8%) patiënten een bijkomende bacteriële infectie vastgesteld.
Nan Zhou et al. 2016 China [3]	In vitro studie	Geen klinische studie, niet over COVID-19	/	Glycopeptide antibiotica	/	Glycopeptide antibiotica inhiberen cathepsine L in het late endosoom/lysosoom en blokkeren het binnendringen van MERS-CoV en SARS-CoV
Balzarini J	In vitro studie	geen klinische	/	Glycopeptide antibiotica	/	Semisynthetische derivaten van

et al. 2006 [4]		studie, niet over COVID-19				glycopeptide antibiotica inhiberen SARS coronavirus
Fan et al. 2020 - Singapore [6]	Case report	1 patiënt	Chinese man, 36 jaar, recente COVID-19 infectie	COVID-19 infectie	/	Mycoplasma pneumonie co-infectie

Conclusie

Incidentie van bacteriële surinfectie

Uit de artikels die gegevens bevatten over de incidentie van (bacteriële) surinfecties bij patiënten geïnfecteerd met een coronavirus blijkt dat vooral atypische pathogenen een rol spelen.

In de studie van Xing et al. (2020) werd er bij 23,33% *Mycoplasma Pneumoniae* en bij 20,00% *Legionella Pneumophila* vastgesteld [5].

Een prospectieve observationele studie van Latchford et al. 2003 bestudeerde de aanwezigheid van respiratoire pathogenen bij 80 SARS-CoV positieve patiënten [7]. In deze studie hadden 4 van de 80 patiënten een positieve laboratoriumtest voor *Mycoplasma* en *Chlamydia*.

Lai et al. 2020 gebruiken voor de incidentie van secundaire bacteriële pneumonie de data van 2 andere studies (Huang et al. Lancet 2020 en Chen et al. Lancet 2020) [1, 2, 9]. Hierbij observeerde Huang et al. 4 van de 41 (9.8%) patiënten en Chen et al. 5 van de 99 (5.1%) patiënten met surinfectie, hoewel bij Chen et al. 4 van 5 surinfectie van een schimmel (*candida*) betrof. Huang et al. beschrijven de verantwoordelijke kiem niet.

Verder beschrijft het case report van Fan et al. 2020 een Chinese patiënt met een vastgestelde COVID-19 infectie waarbij een co-infectie met *Mycoplasma pneumoniae* werd vastgesteld [6].

Antibioticagebruik

Er zijn twee in vitro studies gepubliceerd die de mogelijke rol van glycopeptide antibiotica ten aanzien van SARS-Cov en/of MERS-Cov hebben bestudeerd. Nan Zhou et al. 2016 meent dat glycopeptide antibiotica een rol kunnen spelen in het inhiberen van cathepsine L in het late endosoom/lysosoom en zo het binnendringen van MERS en SARS coronavirussen kan inhiberen [3]. De studie van Balzarini et al. 2006 bestudeerde verschillende semisynthetische derivaten van glycopeptide antibiotica met selectieve anti-coronavirus activiteit in celculturen [4]. Aangezien de stoffen verschillende activiteit vertonen tegen humaan SARS en kat FIPV, is het FIPV model waarschijnlijk geen goed model om de werking bij de mens te bestuderen.

Er zijn verdere klinische studies noodzakelijk om de besluiten van deze in vitro studies te kunnen uitbreiden naar de kliniek.

De enige studie die het additief effect beoordeelt van een antibioticum (in dit geval azithromycine) in de setting van COVID-19 is Gautret et al. 2020 waarbij in gehospitaliseerde setting de toediening van hydroxychloroquine al of niet in combinatie met azithromycine werd vergeleken [8]. Er werd al een klinische studie uitgevoerd in China, die aantoont dat gebruik van Chloroquine geassocieerd was met een snellere gunstige evolutie van gehospitaliseerde COVID-19 patiënten. Azithromycine werd hier toegevoegd omwille van vroegere studies in vitro waarin een antiviraal effect geobserveerd werd tegenover het ZIKA en ebola virus en een beschermend effect bij post-virale patiënten voor ernstige luchtweginfecties. Gautret

evalueerde het effect door meten van de viral load via PCR op nasopharyngeaal aspiraat. Op dag 6 waren de patiënten die zowel hydroxychloroquine als azithromycine hadden toegediend gekregen voor 100% virologisch genezen, terwijl dit in de groep die enkel hydroxychloroquine kregen 57% was en in de groep die geen van beide kregen slechts 12,5%.

Interessant is dat een aantal studies eerder atypische kiemen waargenomen hebben wanneer een bacteriële surinfectie bij COVID-19 of SARS-CoV optrad (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae/psittaci*, *legionella pneumophila*). Azithromycine dekt alledrie deze kiemen, al zou men ook kunnen beargumenteren om een quinolone te kiezen aangezien deze inwerkt op zowel typische als atypische kiemen.

Van de 278 gehospitaliseerde patiënten die bestudeerd werden in de beschrijvende studie van Lai et al. 2020, kregen 249 (90%) patiënten empirisch antibiotica [2]. Lai et al. bundelt de informatie van drie verschillende studies (Chen N et al. 2020, Huang C et al. 2020 en Wang D et al.) [1, 9, 10]. In de studie van Chen et al. 2020 werd 71% (70 van de 99) patiënten behandeld met antibiotica, hiervan kreeg 25% een single therapie en 45% een combinatietherapie. De antibiotica die werden gebruikt waren cephalosporines, quinolones, carbapenem, tigecycline en linezolid. De duur van de antibioticatherapie was 3 - 17 dagen. In de studie van Wang D et al. kregen al de 138 gehospitaliseerde patiënten antibioticatherapie; 64,4% kreeg moxifloxacin, 24,6% ceftriaxon en 18,1% azithromycine.

Huang C et al. 2020 specificceert het type antibiotica dat gebruikt werd niet.

Verschillende instanties stelden reeds richtlijnen op over COVID-19. De WHO deelt mee dat het gebruik van antibiotica niet aangewezen is in de preventie en behandeling van COVID-19. Er wordt wel vermeld dat gehospitaliseerde patiënten mogelijk wel antibiotica krijgen omwille van het risico op een bacteriële surinfectie [11].

De huidige richtlijnen van NHG en Domus Medica vermelden dat het gebruik van antibiotica niet zinvol en niet geïndiceerd is bij COVID-19 omwille van het gebrek aan wetenschappelijke evidentie [12 - 13]. De SWAB zet antibiotica niet tussen de mogelijke medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2) [14].

Omwille van het zeer recente karakter van deze pandemie worden deze richtlijnen uiteraard dagelijks geactualiseerd.

Antwoord op klinische vraag

Het antwoord op de originele vraag: “wanneer opstarten van antibiotica bij patiënten met COVID-19 en of dit een meerwaarde heeft in het vermijden van hospitalisatie” was moeilijk te beantwoorden, omdat er geen studies te vinden waren over het gebruik van antibiotica bij COVID-19 in de ambulante setting. We hebben daarom in eerste instantie gekeken naar de incidentie van (bacteriële) surinfecties bij de gehospitaliseerde patiënten populatie, om vervolgens het antibioticagebruik in gehospitaliseerde setting te bestuderen. Bij gebrek aan groot aantal studies werden ook studies die betrekking hadden op SARS-CoV geïnccludeerd. De incidentie van bacteriële surinfectie was zeer uiteenlopend van 1%-23%, waarbij wel vooral atypische kiemen werden geobserveerd.

De meeste patiënten die gehospitaliseerd worden ontvangen ook antibiotica voor preventie en behandeling van bacteriële surinfectie. De enige Europese studie, betreffende behandeling met azithromycine en hydroxychloroquine, een kleine niet geblindeerde RCT, observeerde een gunstige evolutie die sneller verliep bij associatie van azithromycine in vergelijking met monotherapie in vorm van hydroxychloroquine. Het voorschrijven van (hydroxy)chloroquine in de ambulante setting wordt echter door de Belgische gezondheidsinstanties afgeraden om de beperkte voorraad beschikbaar te kunnen stellen voor gehospitaliseerde patiënten. De richtlijnen van de WHO, NHG en Domus medica zijn het er unaniem over eens dat het gebruik van antibiotica niet geïndiceerd is bij COVID-19, ook al worden die in ziekenhuissetting ter preventie/behandeling van surinfectie wel frequent gebruikt.

Referenties

- [1] 'Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.' Chen N et al. 2020 *The Lancet*
- [2] 'Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges.' Lai Chih-Cheng et al. 2020 *Int J Antimicrob Agents*
- [3] 'Glycopeptide Antibiotics Potently Inhibit Cathepsin L in the Late Endosome/Lysosome and Block the Entry of Ebola Virus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV).' Zhou N et al. 2016 *J Biol Chem*
- [4] 'Inhibition of feline (FIPV) and human (SARS) coronavirus by semisynthetic derivatives of glycopeptide antibiotics.' Balzarini J. et al. 2006 *Antiviral Res*
- [5] 'Precautions are Needed for COVID-19 Patients with Coinfection of Common Respiratory Pathogens.' Xing et al. 2020 *MedRXiv (preprint)*
- [6] 'COVID-19 and mycoplasma pneumoniae coinfection.' Fan BE et al. 2020 *Am J Hematol*
- [7] 'Incidence of Respiratory Pathogens in Patients with Fever and Respiratory Symptoms during a SARS Epidemic.' Latchford et al. 2003 *Abstracts of the 43rd Infectious Disease Society of America Conference*
- [8] 'Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.' Gautret et al. 2020 (*preprint*)
- [9] 'Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.' Huang et al. 2020 *The Lancet*
- [10] 'Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.' Wang et al. 2020 *JAMA*
- [11] WHO. z.d. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Myth busters. Geraadpleegd van <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>
- [12] NHG. 19 maart 2020. Corona: behandeling. Geraadpleegd van <https://www.nhg.org/coronavirus/behandeling#behandeling>
- [13] Domus Medica. 19 maart 2020. Eerstelijnsaanpak van een patiënt met vermoeden van COVID-19 infectie. Geraadpleegd van <https://www.domusmedica.be/actueel/coronavirus-covid-19>
- [14] SWAB. 18 maart 2020. Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2). Geraadpleegd van <https://swab.nl/nl/covid-19>