

Meer voorschriften voor flucloxacilline bij kinderen in zomer en vroege herfst door toename van impetigo

J. de Jong^{a*}, P.B. van den Berg^a, T.W. de Vries^b en L.T.W. de Jong-van den Berg^a

^a Afdeling Sociale Farmacie, Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Groningen University Institute for Drug Exploration, Rijksuniversiteit Groningen, A. Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen.

^b Medisch Centrum Leeuwarden, Henri Dunantweg 2, 8934 AD Leeuwarden.

* Correspondentie: josta.de.jong@rug.nl

Kernpunten

- Het aantal recepten met flucloxacilline voor kinderen neemt vanaf 2002 toe in de zomer en de vroege herfst.
- De incidentie van impetigo in Nederland neemt vanaf 2002 toe, vooral in de zomer en de vroege herfst.
- De NHG-Standaard *Bacteriële huidinfecties* uit 1998 beveelt bij de behandeling van impetigo als geneesmiddelen cutaan fusidinezuur en mupirocine en oraal flucloxacilline aan.
- Fusidinezuur en mupirocine vertonen hetzelfde toenamepatroon als flucloxacilline. Dit wijst op een associatie tussen het grotere aantal recepten met flucloxacilline en het vaker voorkomen van impetigo.

Bij een onderzoek naar gebruik van orale antibiotica door kinderen van 1999 tot en met 2005 viel ons op dat het middel flucloxacilline een ander gebruikspatroon volgde dan de andere middelen. Het gebruik per maand vertoonde vanaf 2002 een hoge piek in augustus/september (figuur 1). De toename van de indicatie impetigo, waarvoor flucloxacilline volgens de op dat moment geldende NHG-Standaard voorgeschreven werd [1], zou een verklaring kunnen zijn.

Impetigo (krentenbaard) is een huidinfectie die bestaat uit vocht-afgevend blaasjes met honinggele korstjes, meestal in het gelaat en rond neus en mond. Impetigo komt vooral voor bij kinderen en is zeer besmettelijk.

Het *Infectieziekten bulletin* van de Inspectie voor de Gezondheidszorg heeft in 2002 bericht over signalen van toename van impetigo [2]. Ook een onderzoek dat is gebaseerd op twee nationale studies naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk geeft aan dat de jaarlijkse incidentie tussen 1987 en 2001 was gestegen van 16,5 naar 20,6 per 1000 personen (tot 18 jaar) [3]. Uit een tweede onderzoek bleek dat impetigo in de huisartsenpraktijk in 2005 drie tot vier keer zo vaak voorkwam als in 1985 en dat de stijging vooral plaatsvond in de jaren 2001 t/m 2005 en in de nazomer en de herfst [4]. De medicamenteuze behandeling bestond volgens de NHG-Standaard *Bacteriële huidinfecties* van 1998 als eerste keus uit

Abstract

More flucloxacillin prescriptions for children in summer and early autumn because of increased impetigo

Objective

In a study about antibiotic drug use we noticed an increase of flucloxacillin prescriptions in the summer and early autumn since 2002. An explanation might be the increase of impetigo among Dutch children. We investigated whether the use of other antibiotic drugs recommended by the guidelines of the Dutch College of General Practitioners increased too between the years 1999 and 2006.

Design

This study is a drug utilization study, using pharmacy dispensing data.

Methods

We used the database IADB.nl, containing pharmacy dispensing data from community pharmacies in the Netherlands. We selected prescriptions of the systemic drug flucloxacillin and the topical drugs fusidinic acid and mupirocin for children of 0-19 years old. We counted the number of prescriptions per year and per month, assuming that one prescription represents one episode of infection. For the year 2003, we stratified the results into different age groups: 0-4, 5-9, 10-14, and 15-19 year olds.

Results

The number of prescriptions of flucloxacillin, fusidinic acid and mupirocin increased from 2002, especially in the summer and early autumn, parallel to the number of impetigo cases. From 2004 the use of mupirocin decreased because of availability problems. These antibiotic drugs are used more by 5-9 year olds than by the other age groups. Flucloxacillin is rarely used by the 0-4 year olds.

Conclusion

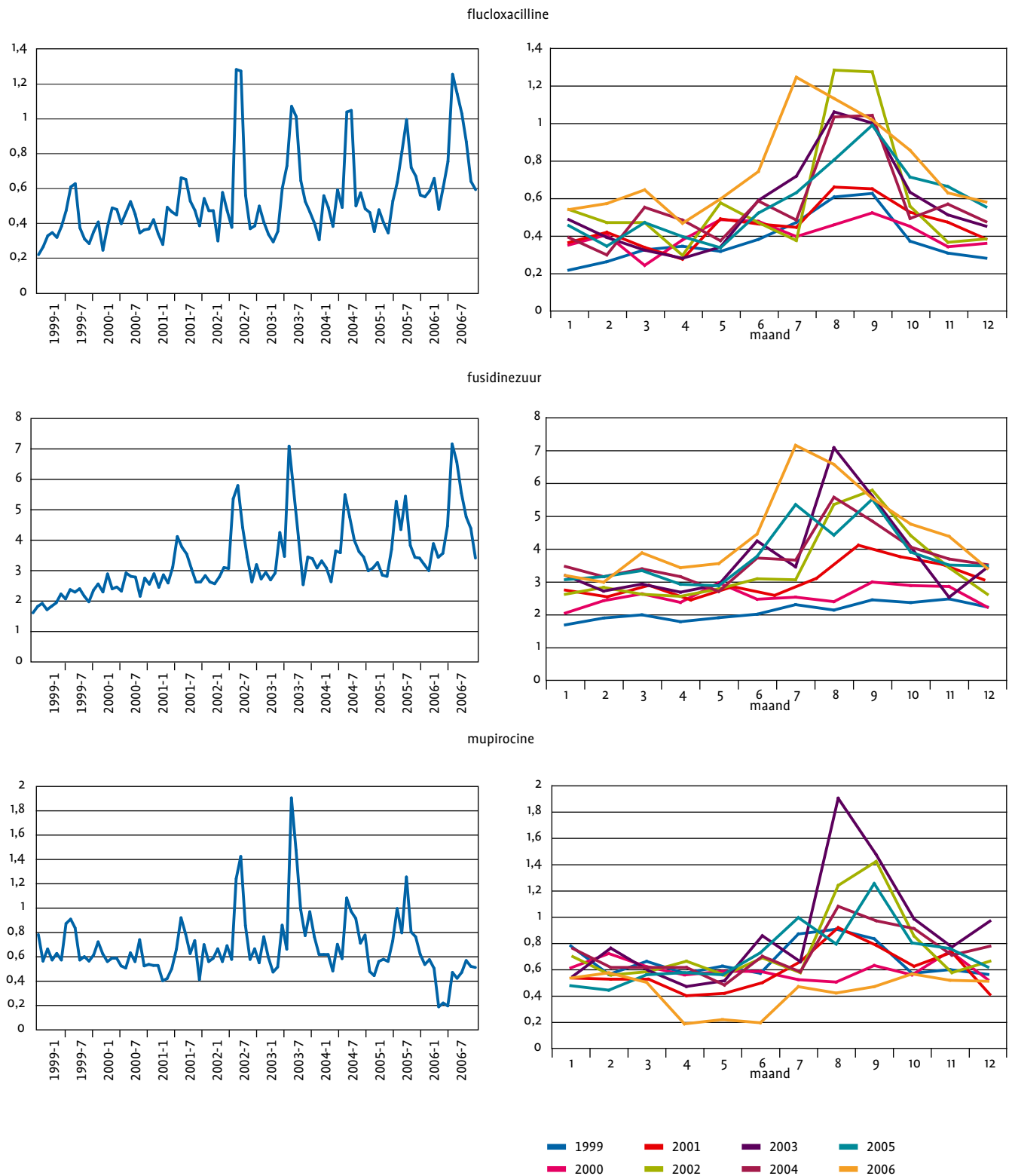
We found an association between the increase of impetigo in children since 2002 and the increased number of prescriptions of both oral and topical antibiotic drugs.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(7):159-162

desinfectans of zinkolie, als tweede en derde keus een crème met respectievelijk fusidinezuur en mupirocine en als vierde keus een oraal antibioticum: flucloxacilline of cloxacilline [1]. De nieuwe NHG-Standaard uit augustus 2007 geeft fusidinezuurcrème aan als eerste keus en als tweede keus een orale kuur flucloxacilline en, bij allergie voor penicillines, azitromycine [5]. Het grotere aantal voorschriften door toename van impetigo zou

Figuur 1

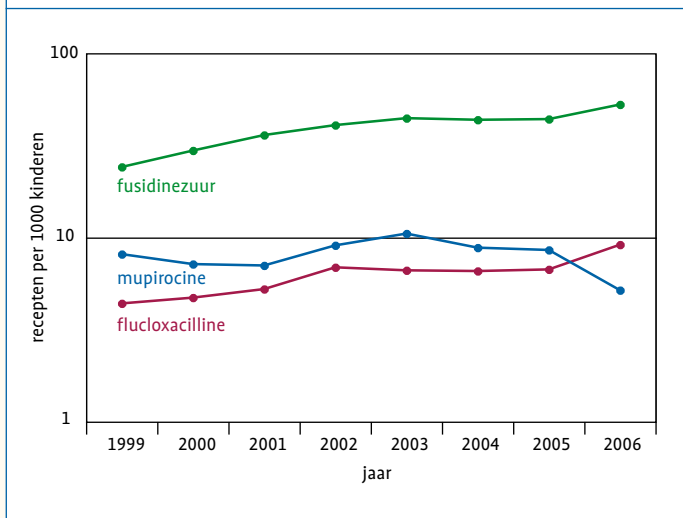
Maandelijks aantal recepten per 1000 kinderen ≤ 19 jaar voor flucloxacilline (oraal), fusidinezuur (cutaan) en mupirocine (cutaan)



De grafieken links tonen de maandcijfers van januari 1999 tot en met december 2006. In de grafiek rechts zijn de recepten per maand gegroepeerd voor de verschillende jaren.

Figuur 2

Jaarlijks aantal recepten per 1000 kinderen voor flucloxacilline (oraal), mupirocine (cutaan) en fusidinezuur (cutaan)



ook moeten gelden voor de andere middelen die werden genoemd in de toen geldende NHG-Standaard, namelijk de dermatologische preparaten fusidinezuur en mupirocine. We wilden in deze studie nagaan of het vaker voorkomen van deze indicatie inderdaad te merken is aan de prescriptiecijfers van fusidinezuur en mupirocine, wat de verhouding is tussen het aantal recepten van deze middelen en hoe de leeftijdsverdeling is van de gebruikers.

Methoden

Bij deze studie maakten we gebruik van IADB.nl. Deze database bevat prescriptiecijfers van 53 apotheken uit Nederland en omvat een populatie van circa 500.000 mensen, van wie 120.000 kinderen tot en met 19 jaar.

We selecteerden alle recepten van 1999 t/m 2006 van de geneesmiddelen met de ATC-code J01CF05 (flucloxacilline), D06AX01 (fusidinezuur) en D06AX09 (mupirocine) voor kinderen tot en met 19 jaar. Per middel werd gekeken naar het aantal recepten per maand en per jaar per 1000 kinderen. Het jaar 2006 werd vergeleken met 1999 middels een ratio (2006/1999) van het aantal recepten per 1000 kinderen met betrouwbaarheidsintervallen (BI). Vergelijkingen van de verschillende leeftijdsgroepen (0-4 jaar, 5-9 jaar, 10-14 jaar en 15-19 jaar) en geslacht zijn uitgevoerd met gegevens uit het jaar 2003. De populatiecijfers zijn gebaseerd op gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek.

Resultaten

In figuur 1 zijn de aantallen recepten per maand uitgezet tegen de tijd. Vanaf 2002 is er een toename van het aantal recepten in de zomermaanden en in het begin van de herfst.

Figuur 2 laat het aantal recepten per jaar zien. Er is gebruikgemaakt van een logaritmische schaal om fusidinezuur beter met de andere twee middelen te kunnen vergelijken. Fusidinezuur en flucloxacilline vertonen een toename rond 2002, vervolgens weinig verandering in het aantal recepten per jaar, daarna opnieuw een stijging in 2006

vergeleken met 2005. De ratio's van het aantal recepten van flucloxacilline en fusidinezuur van 2006 vergeleken met 1999 zijn respectievelijk 2,01 (BI 1,80-2,23) en 2,20 (BI 2,10-2,30). De lijn van mupirocine wijkt vanaf 2004 af en daalt dan verder totdat het aantal recepten in 2006 zelfs onder het niveau van 1999 zit. De ratio van 2006 vergeleken met 1999 is dan ook 0,64 (BI 0,58-0,70). In 2003 gebruikten de 5- tot 9-jarigen het meeste fusidinezuur en mupirocine. Flucloxacilline werd nauwelijks door kinderen van 0-4 jaar gebruikt. Jongens gebruiken fusidinezuur iets vaker dan meisjes.

Beschouwing

De verkregen gegevens wijzen op een toename van het gebruik van fusidinezuur, mupirocine en flucloxacilline onder kinderen, die gelijk opgaat met een toename van de incidentie van impetigo.

Het afwijkende patroon van mupirocine komt door leveringsproblemen van dit product vanaf eind 2004.

Uit onderzoek blijkt dat 25% van de stafylokokken in de neus resistent is voor fusidinezuur tegen 0,5% voor mupirocine. Dit is voor het NHG een reden om in de nieuwe standaard terughoudendheid met fusidinezuur te adviseren (maximaal 14 dagen) en mupirocine achter de hand te houden [5]. Het aantal recepten fusidinezuur was in 2006 meer dan verdubbeld vergeleken met 1999. Dit zou het gevolg kunnen zijn van de toename en verergering van impetigo. De stijging van fusidinezuur vanaf 2004 kan deels verklaard worden door de substitutie van mupirocine, dat niet leverbaar was. De toename van het aantal fusidinezuurrecepten kan resistentie in de hand werken. Hopelijk wordt het advies in de nieuwe NHG-Standaard opgevolgd.

De resultaten zijn in overeenstemming met de studie van Van den Bosch e.a. die vanaf 2001 een toename van impetigo beschrijven, vooral in de nazomer en de herfst [4]. In 2005 had, volgens deze gegevens, 35% een systemische behandeling nodig en werd vooral gekozen voor amoxicilline + clavulaanzuur of een macrolide. De toename van flucloxacilline na 2002 in onze studie laat zien dat ook orale therapie in de vorm van flucloxacilline vaker voorkomt. Onder 4 jaar is het flucloxacillinegebruik minimaal, terwijl er wel een suspensie beschikbaar is. Het lijkt erop dat artsen bij deze jonge leeftijdsgroep de voorkeur geven aan de meer gebruikelijke vloeibare orale antibiotica.

In een Engels onderzoek naar impetigogevallen op de afdeling eerste hulp van ziekenhuizen bleek daar ook een duidelijke seizoensfluctuatie en de incidentie tussen 1996 en 2003 was gestegen [6]. Een sterk punt van deze studie is dat de gegevens afkomstig zijn uit een grote populatie en dat het gaat om afleveringen uit de apotheek, dus om praktijkgegevens.

Een nadeel is dat de indicatie niet bekend is. Het is daarom niet zeker dat de middelen echt voor impetigo zijn voorgeschreven. Andere indicaties van deze middelen betreffen echter vaak infecties

die bij kinderen minder vaak voorkomen dan impetigo, zoals folliculitis, een furunkel/abces of geïnfecteerd eczeem [7]. De incidentie van impetigo, gebaseerd op diagnoses van de huisarts, was in 2001 volgens de nationale studie 20,6 per 1000 kinderen [3] en er werden in datzelfde jaar volgens onze resultaten per 1000 kinderen 36,2 recepten fusidinezuur uitgeschreven. Hoewel een deel van het verschil verklaard kan worden door het voorkomen van specialistenrecepten in onze studie, wordt fusidinezuur blijkbaar vaker voorgeschreven dan alleen volgens de incidentie van impetigo valt te verwachten; om deze reden komen in onze studie andere indicaties voor.

Aan de andere kant is er niet gekeken naar andere orale antibiotica die ook wel voor impetigo gegeven worden. Omdat de macroliden en amoxicilline + clavulaanzuur ook andere indicaties hebben, is moeilijk na te gaan of het aantal recepten hierbij ook is gestegen. Andere zwaktes van deze studie zijn het ontbreken van medicatie binnen het ziekenhuis en de onbekendheid van het daadwerkelijke gebruik van de medicatie door de patiënt.

Conclusie

De seizoensgebonden toename van het gebruik van lokale antibiotica fusidinezuur en mupirocine naast het orale middel flucloxaciline wijst op een associatie met het vaker voorkomen van impetigo bij kinderen.

LITERATUUR

- 1 NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap; 1998.
- 2 Inspectie voor de Gezondheidszorg. Impetigo: de feiten op een rij. Infectieziekten Bulletin. 2002;13(11).
- 3 Koning S, Mohammedamin RS, van der Wouden JC, et al. Impetigo: incidence and treatment in Dutch general practice in 1987 and 2001. Results from two national surveys. Br J Dermatol. 2006;154(2):239-43.
- 4 van den Bosch W, Bakx C, van Boven K. Impetigo: dramatische toename van voorkomen en ernst. Huisarts Wet. 2007;50(4):147-9.
- 5 NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap; 2007.
- 6 Loffeld A, Davies P, Lewis A, et al. Seasonal occurrence of impetigo: a retrospective 8-year review (1996-2003). Clin Exp Dermatol. 2005;30(5):512-4.
- 7 van der Linden MW, van Suijlekom Smit LW, Schellevis FG, et al. Tweede nationale studie naar ziekten en verrichting in de huisartsenpraktijk; het kind in de huisartsenpraktijk. Rotterdam: Erasmus MC; 2005.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Biodegradeerbare microcapsules via 'click'-chemie

Suzanne Vink-Hermeling

Encapsulering van geneesmiddelen in een polymere matrix kan aflevering ervan op de juiste plaats en in de juiste tijdsspanne bewerkstelligen. Tijdens deze encapsulering wordt vaak gebruikgemaakt van organische oplosmiddelen of radicaalpolymerisaties. Deze kunnen de te encapsuleren geneesmiddelen, zoals eiwitten en peptiden, denatureren. 'Click'-chemie biedt de mogelijkheid covalente bindingen te creëren met een grote selectiviteit en een grote opbrengst onder bijzonder milde reactieomstandigheden. De meest gebruikte variant van 'click'-chemie is de Cu^I-gekatalyzeerde Huisgen-reactie. Deze reactie leidt tot de 1,3-dipolaire cycloadditie van aziden en alkynen, waardoor een zeer stabiele triazoolverbinding ontstaat. Deze milde reactiecondities maken 'click'-chemie een uitstekende kandidaat voor het maken van microcapsules waarin degradatiegevoelige geneesmiddelen geëncapsuleerd worden. Voor de afgifte van het geneesmiddel uit de matrix moet de matrix echter biodegradeerbaar zijn, terwijl de 'click'-chemie tot zeer stabiele bindingen leidt. Om dit probleem te omzeilen is een methode ontwikkeld waarbij gemodificeerde dextranen (biodegradeerbare ketens van suikers) gebruikt worden. De dextranen zijn gemodificeerd met alkyn- en azidogroepen door deze te koppelen

aan de dextranketens via hydrolyseerbare carbonaatesters. Voor de encapsulering van het geneesmiddel in de polymere matrix worden de azide- en alkylgroepen gevormd tot triazoolringen met behulp van 'click'-chemie in een waterige omgeving. Hierdoor ontstaat een hydrofiel netwerk van dextranketens (hydrogel) waarin het geneesmiddel is ingesloten. De *cross-links* in het netwerk zijn op twee plaatsen verbonden aan de dextranketens met behulp van hydrolyseerbare carbonaatesters. De carbonaatesters hydrolyseren in een fysiologische omgeving. Na toediening aan de patiënt zal het netwerk uiteenvallen en het geëncapsuleerde geneesmiddel vrijkomen. De snelheid van vrijgifte kan beheerst worden en is onder andere afhankelijk van de dichtheid van het netwerk. De bijzonder milde reactieomstandigheden tijdens de vorming van het netwerk maken deze methode zeer geschikt voor de vorming van microcapsules voor geneesmiddelaafgifte van degradatiegevoelige stoffen, zoals eiwitten en peptiden.

de Geest BG, van Camp W, du Prez FE, de Smedt SC, Demeester J, Hennink WE. Biodegradable microcapsules designed via 'click' chemistry. Chem Commun (Camb). 2008;(2):190-2.