



Antibioticagebruik bij acneïforme dermatosen: mogelijkheden voor verbetering

L. Derickx¹, A. Verbon², V. Sigurdsson³

Volgens de SWAB (Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid) is 30-50% van alle antibioticavoorschriften onjuist (verkeerde indicatie, middel, dosering, duur of toedieningsroute). [1] Het CDC (Centers for Disease Control and Prevention) adviseert het gebruik van antibiotica bij dermatosen (frequentie, dosering en duur) kritisch te benaderen, omdat dermatologen meer langdurige orale antibioticakuren voorschrijven dan andere medisch specialisten. Antibioticaresistentie is een van de top drie volksgezondheidsproblemen van de 21e eeuw. Wereldwijd worden bacteriën ongevoeliger voor antibiotica. Bewustwording is een eerste stap om te komen tot verantwoord en optimaal antibioticagebruik. Ons dataonderzoek geeft inzicht in het antibioticagebruik bij acneïforme dermatosen.

INLEIDING

Bij verschillende dermatologische aandoeningen is het gebruik van antibiotica een effectieve behandeloptie. Orale antibiotica (gedurende 12 weken) worden beschouwd als eerstelijnsbehandeling voor matige tot ernstige inflammatoire acne [2], rosacea [3] en hidradenitis suppurativa [4] (maximaal 16 weken). Antibioticaresistentie is een onvermijdelijk gevolg van bacteriële evolutie en natuurlijke selectie, het gebruik van antibiotica versnelt dit echter. Het CDC adviseert derhalve het antibioticagebruik bij dermatosen (frequentie, dosering en duur) kritisch te benaderen. Dermatologen schrijven namelijk meer langdurige orale antibioticakuren voor dan andere medisch specialisten. [5] Van alle poliklinische antibiotica voorschriften door medisch specialisten komt circa 1/3 van dermatologen (verstrekkingen door openbare apotheken in Nederland). [6] Antibioticaresistentie is een groeiend probleem voor zowel de behandeling van infectieziekten als voor de effectiviteit van therapieën bij dermatologische aandoeningen. [7,8] Het gebruik van antibiotica, topicaal en oraal, is geassocieerd met selectie van antibiotica resistente bacteriën op de huid. [5] Zo worden bij alle gezonde individuen, behandeld met oraal doxycycline, resistente bacteriën gevonden. Antibioticaresistente bacteriën kunnen tot 336 dagen na de start van deze antibioticabehandeling uit de huid worden geïsoleerd. [9] Ook geeft topicaal gebruik resistentie die zich uitbreidt tot buiten het behandelde gebied. [10] Gebruik van breedspectrumantibiotica binnen dermatologie heeft daarnaast invloed op de samenstelling van het microbioom. [5] Ontwikkeling van resistentie tegen met name clindamycine,

mupirocine en doxycycline is ongewenst, mede omdat dit ook antibiotica zijn die gebruikt worden bij diverse ernstige infecties (bijvoorbeeld osteomyelitis en cellulitis) en infecties door methicilline resistente *Staphylococcus aureus*.

Om inzicht te krijgen in het antibioticagebruik bij acneïforme dermatosen en de mogelijk te behalen winst hebben wij in het UMC Utrecht dataonderzoek uitgevoerd onder poliklinische patiënten van de afdeling dermatologie.

METHODE

In deze retrospectieve studie zijn in het UMC Utrecht van 1-7-2021 t/m 31-12-2021 alle poliklinische patiënten van de afdeling dermatologie met een DBC groep 1, acneïforme dermatosen (ziektebeelden acne, hidradenitis suppurativa en rosacea) en met folliculitis (DBC groep 4, dermatosen door micro-organismen, ICD10 L73.8/L73.9 en L02.9) uit het elektronisch patiëntendossier geselecteerd. Gedurende de observatieperiode van 01-07-2021 tot 01-09-2022 is per patiënt vastgesteld of één of meer van de volgende antibiotica (oraal of topicaal), eventueel gecombineerd, voorgeschreven zijn: tetracyclines, macroliden, clindamycine, rifampicine of metronidazol. Dit met een minimale follow-up duur van 9 maanden. Verder zijn verzameld: baselinegegevens, zoals ICD-10 codes, verwijzer, gegevens over de duur van orale en topicale antibiotische voorschriften en behandeling(en) op de polikliniek dermatologie tot 12 maanden voor start van de DBC. Met SPSS zijn beschrijvende statistieken en kruistabellen gemaakt. Met een t-toets is het verschil in percentages antibio-

¹ Arts antibiotic stewardship, Medische Microbiologie, UMC Utrecht
² Internist-infectioloog, Interne Geneeskunde, UMC Utrecht
³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

ticavoorschriften bij nieuwe en bekende patiënten vergeleken. Gedurende de onderzoeksperiode is bij vervolgrecepten de antibioticaduur per medicijn opgeteld, om de totale antibioticaduur te berekenen. Voor orale antibiotica hebben we over de onderzoeksperiode van 01-07-2021 tot 01-09-2022 de behandelduur kunnen berekenen. Bij topicale antibiotica ontbraken stopdata vrijwel altijd.

Door dossieronderzoek hebben we bij 50 nieuwe patiënten met acneïforme dermatosen vastgesteld welke behandeling zij kregen wanneer zij niet antibiotisch behandeld werden.

RESULTATEN

De meest gestelde diagnose in de onderzoeksgroep is acne, gevolgd door rosacea (tabel 1). Bijna de helft van de patiënten is

Tabel 1. Baseline gegevens van 425 patiënten met acneïforme dermatosen.

Leeftijd	Mediaan=30 (range 0-88) Standaarddeviatie = 16,2
Geslacht	Vrouw n=203 (47,8%) Man n=222 (52,2%)
Nieuwe patiënten	n=182 (42,8%)
Diagnose	Acne n=172 (40,5%) Rosacea n=113 (26,6%) Hidradenitis n=56 (13,2%) Folliculitis n=66 (15,5%) Overig* n=18 (4,2%)
Verwijzer	Zelfverwijzer n=2 (0,5%) Eerste lijn n=211 (49,6%) Andere specialist n=77 (18,1%) Ander ziekenhuis n=69 (16,2%) Eigen patiënt n=66 (15,5%)

*Overig zijn patiënten met impetigo of dermatitis perioralis

verwezen door de huisarts en 43% van de patiënten was in de 12 maanden voorafgaand niet onder behandeling bij de afdeling dermatologie van ons ziekenhuis (nieuwe patiënten).

42% van de patiënten krijgt behandeling met antibiotica (topicaal en/of oraal). Antibiotica wordt vrijwel even vaak topicaal (110/180) als oraal (107/180) voorgeschreven. 37 patiënten krijgen gedurende de onderzoeksperiode een behandeling met zowel topicale als orale antibiotica. Van de 110 patiënten die topicaal behandeld worden, krijgen 24 (22%) patiënten behandeling met een combinatie preparaat (treclinac of duac).

In de helft van de gevallen worden hidradenitis suppurativa of rosacea patiënten behandeld met antibiotica (tabel 2). Bij acne en folliculitis betreft dit ruim een derde van de patiënten.

Antibiotica wordt bij nieuwe patiënten (50%, n=182) significant vaker (p=0,0057) voorgeschreven dan bij patiënten die al langer onder behandeling waren (37%, n=243).

Uit het dossieronderzoek onder 50 nieuwe patiënten, die niet met antibiotica worden behandeld, blijkt dat patiënten wel een behandeling krijgen met isotretinoïne (30%), ivermectine (18%), keratolytica (14%), topicaal retinoiden (12%) en calcineurineremmers (10%). Weinig frequent zijn behandelingen met antiseptica, infliximab, prednisolon, of kenacortinjecties. Drie patiënten zijn, buiten de polikliniek dermatologie, alsnog behandeld met een antibioticum. Daarnaast kregen drie patiënten geen enkele behandeling.

Doxycycline wordt in 75% van de voorgeschreven antibiotica gegeven. De gemiddelde duur van orale antibiotica is 2 tot 3 maanden met uitschieters naar een langere behandelduur (tabel 3).

Tabel 2. Antibioticavoorschrijvingen per ziektebeeld.

ICD-10	Totaal aantal patiënten	Aantal patiënten met antibiotica behandeld	Aantal patiënten Topicaal/ Systemisch	Waarvan >1 antibiotica recept*	Percentage meerdere recepten
Acne	172	65 (37,8%)	46/34	32	49,2%
Rosacea	113	55 (48,7%)	36/31	23	41,8%
Hidradenitis suppurativa	56	28 (50%)	9/24	13	46,4%
Folliculitis	66	25 (37,9%)	14/14	12	48%
Overig	18	7 (38,9%)	5/4	3	42,9%
Totaal	425	180 (42,4%)	110/107	83	46,1%

*Er is niet gekeken of 1 recept meerdere herhalingen bevat.

Tabel 3. Behandelduur orale antibiotica in dagen.

Medicijn	Gemiddeld	N	1e Kwartiel	Mediaan	3e Kwartiel	Maximum
Doxycycline	92,71	116	43	83	91	418
Minocycline	91,33	3		91		152
Erytromycine	85,20	5	49,5	61	133	145
Clarithromycine	111,38	8	44	63	158	388
Clindamycine	65,86	14	26,5	63,5	91	169
Rifampicine	67,6	10	28,5	63,5	91	169

Tabel 4. Ziektebeelden van patiënten die >3 maanden behandeld worden met doxycycline.

	Aantal antibiotisch behandelde patiënten	Aantal met behandeling > 91 dagen	Aantal met behandeling >121 dagen
Acne	65	6 (9,2%)	4 (6,2%)
Rosacea	76	12 (15,8%)	11 (14,5%)
Hidradenitis suppurativa	28	8 (28,6%)	7 (25%)
Folliculitis	66	5 (7,6%)	4 (6,1%)
Totaal	235	31 (13,2%)	26 (11%)

Behandeling met orale antibiotica langer dan 3-4 maanden komt het meest voor bij de ziektebeelden hidradenitis suppurativa en rosacea (tabel 4). Bijna 10% van de patiënten met acne, die oraal antibiotica krijgen, krijgt dit langer dan 3 maanden. Bij veel patiënten die meer dan 3 maanden behandeld worden duurt de behandeling minimaal nog een maand langer (dus >4 maanden).

DISCUSSIE

Uit onze studie blijkt dat ruim 40% van de patiënten met acneïforme dermatosen een antibiotische behandeling krijgt. Topicale antibiotica worden bijna even vaak gebruikt als orale antibiotica. Nieuwe patiënten worden (conform de richtlijn) significant vaker met antibiotica behandeld dan patiënten die al langer onder behandeling zijn. Over het algemeen worden orale antibiotica voorgeschreven volgens de richtlijn; bij acneïforme dermatosen 3 tot 4 maanden. In ons onderzoek wordt bij patiënten met hidradenitis suppurativa (25%) en rosacea (15%) de richtlijn voor de antibiotische behandeling het vaakst overschreden, maar ook nog in 10% bij acne. Eerdere antibiotische behandeling(en), elders of bij patiënten die reeds voor 1 juli 2021 al onder behandeling waren op onze polikliniek, zijn niet in de analyse verwerkt. De behandelduur van topicale antibiotica kon niet berekend worden door ontbreken van stopdata.

Bij acne, rosacea, hidradenitis suppurativa met matige tot ernstige klachten worden orale antibiotica gedurende 3-4 maanden gezien als eerstelijnsbehandeling. Het aantal kwantitatieve onderzoeken naar de duur van antibioticagebruik bij dermatologische aandoeningen is beperkt. Bovendien zijn deze afhankelijk van het land, de op dat moment geldende richtlijn en voortschrijdend inzicht in antibiotica stewardship. Recent onderzoek in Ierland in 2018 en 2019 laat bij acne een gemiddelde orale antibiotische behandelduur van 3,6 maanden per kuur zien, met gemiddeld 1,8 kuren per patiënt. [11]

Acneïforme dermatosen zijn chronische multifactoriële aandoeningen. De werking van antibiotica bij acneïforme dermatosen is niet geheel duidelijk; veel dermatologen wijten de werking aan het ontstekingsremmende effect. Echter, onderzoek laat zien dat *Cutibacterium acnes* in de follikel een belangrijke trigger is voor ontstekingen bij acne. [12] Resistentie van *C. acnes* wordt in verband gebracht met meer recalcitrante laesies en falen van behandeling. [7,8] Ongeveer 50% van de patiënten met acne ontwikkelt resistentie na orale

of lokale therapie en 1:4 *C. acnes* stammen zijn momenteel resistent tegen tetracyclines, macroliden of clindamycine. [13]

AANBEVELINGEN

Advies 1: Overweeg niet-antibiotische alternatieven om antibiotica te sparen en/of antibiotische behandelduur te verkorten.

In internationale richtlijnen wordt gelijktijdig gebruik van orale en topicale antibiotica afgeraden. Verder roept het CDC poliklinische specialisten op om mogelijke alternatieve behandelingsopties te overwegen.

Voorgestelde strategieën voor acne zijn: topicale niet-antibiotische middelen zoals benzoylperoxide of topicale retinoiden, orale anticonceptiva of systemisch retinoiden (isotretinoïne). Isotretinoïne kan de samenstelling van het huidmicrobioom ingrijpend veranderen (patiënten die remissie bereikten hadden microbioomprofielen die sterk leken op die van normofysiologische huid). [14]

Opties bij de behandeling van rosacea zijn: het vermijden van triggers, fysieke behandeling (vaatlaser), lokale niet-antibiotische middelen of behandeling met isotretinoïne (bij onvoldoende effect van orale antibiotica). [5]

Bij hidradenitis suppurativa kan, naast leefstijladviezen, behandeling met antiseptica/keratolytica, intralesionale steroïden (voor acute laesies), chirurgische behandelingen waaronder deroofing of biologicals overwogen worden. [5]

De keuze voor alternatieve, niet-antibiotische therapieën wordt ook beïnvloed door factoren als bijwerkingen, onvermogen om triggers te vermijden en vergoedingen door de verzekering. Evidence-based richtlijnen voor niet-antibiotische therapieën worden momenteel beperkt door een gebrek aan prospectieve gerandomiseerde klinische onderzoeken waarin bij dermatologische aandoeningen de effectiviteit van antibiotica wordt vergeleken met alternatieve behandelingen of een combinatie van beide.

Advies 2: Gebruik altijd benzoylperoxide of retinoïden en beperk het gebruik van topicale antibiotica bij acne.

Topicale antibiotica moeten gecombineerd worden met topicale retinoïden of benzoylperoxide. Idealiter wordt bij acne combinatie van topicaal retinoïden met benzoylperoxide (effezel) gebruikt, om antibiotische middelen te sparen. Topicale retinoïden werken comedolytisch en ontstekingsremmend en combinatietherapie hiermee is effectiever dan monotherapie met topicale antibiotica. Het idee is dat het afschilferende

effect van retinoïden en benzoylperoxide de penetratie van topicale antibiotica verhoogt. Onderzoek laat echter geen afname in resistente *C. acnes* zien. [15] Benzoylperoxide is bactericide (dodend) en heeft een antibacteriële, keratolytische en comedolytische werking. Benzoylperoxide is wel effectief in het voorkomen van bacteriële resistentie. [16] Ook bij orale antibiotica wordt behandeling met topicaal retinoïden en/of benzoylperoxide geadviseerd. [15]

Gezien de vrije verkrijgbaarheid van onder andere benzoylperoxide hebben we in onze studie niet kunnen vaststellen welke topicale behandelingen patiënten eventueel gelijktijdig met antibiotische behandeling geadviseerd krijgen. Andere studies tonen dat vaak (69-89,2%) geen gelijktijdige behandeling met benzoylperoxide of topicaal retinoïden toegepast wordt. [11,17]

Advies 3: Dermatologische voorschriften verdienen aandacht bij antibiotica stewardship.

De toename van antibioticaresistentie is zorgelijk. Omdat er veel patiënten met dermatologische aandoeningen, gedurende langere tijd antibiotisch behandeld worden, zijn voorschrijfpatronen een cruciaal aandachtspunt voor stewardship. Tot op heden hebben gepubliceerde richtlijnen voor stewardship zich vrijwel uitsluitend gericht op oraal of intraveneus toegediende antibiotica. Het is bij acneïforme dermatosen van belang om goed inzicht te krijgen in het voorschrijven van antibiotica en dit ook te blijven volgen met als doel antibiotica gebruik te optimaliseren o.a. door bewustwording en benchmarking. [18] Er zijn maar weinig studies die hebben geprobeerd de omvang en juistheid van topicaal antibioticagebruik te kwantificeren. [19,20] Verder onderzoek is noodzakelijk, bij voorkeur in meerdere centra naar gebruik van topicale en orale antibiotica en mogelijke interventies om dit gebruik te verminderen.

KERNPUNTEN

- Onze studie in het UMC Utrecht laat zien dat:
 - Van patiënten met acneïforme dermatosen ruim 40% antibiotica krijgt.
 - Topicale en orale antibiotica vrijwel even vaak worden voorgeschreven.
 - Topicale antibiotica veelal geen stopdatum hebben.
 - De richtlijn voor antibiotische behandeling wordt het vaakst overschreden bij patiënten met hidradenitis suppurativa (25%) en rosacea (15%) maar ook nog in 10% bij acne.
- Adviezen
 - Beperk oraal antibioticagebruik tot de richtlijn en overweeg niet-antibiotische alternatieven.
 - Gebruik bij de behandeling van acne altijd benzoylperoxide of retinoïden.
 - Dermatologische voorschriften verdienen aandacht bij antibiotic stewardship om behandelaars en patiënten meer bewust te maken.
 - Er is meer onderzoek nodig naar antibioticagebruik. Beperking van onnodig antibioticagebruik start met inzicht in voorschrijvingen.

SAMENVATTING

In een retrospectief dataonderzoek bij patiënten met acne, hidradenitis suppurativa, rosacea of folliculitis onderzochten wij de duur van orale en topicale antibiotische voorschriften op de polikliniek dermatologie van het UMC Utrecht.

Ruim 40% van patiënten met deze dermatosen krijgt een antibiotische behandeling. Topicale antibiotica worden even vaak voorgeschreven als orale antibiotica, maar bij topicaal gebruik ontbreekt vaak een stopdatum. Over het algemeen worden orale antibiotica voorgeschreven volgens de richtlijn (3 tot 4 maanden). Een langere antibiotische behandeling dan de richtlijn aangeeft, komt het meest voor bij patiënten met hidradenitis suppurativa (25%) en rosacea (15%), maar ook nog bij bijna 10% van patiënten met acne. Van de systemische antibiotica voorschriften is 75% doxycycline. Andere voorgeschreven antibiotica zijn macroliden, clindamycine en rifampicine. Gebruik van benzoylperoxide of keratolytica is niet meegenomen in het onderzoek. Aanbevelingen voor vermindering van onnodig antibioticagebruik zijn: overweeg niet-antibiotische behandelingen en volg frequenter de richtlijnen voor duur van orale antibiotica en registreer stopdata bij topicaal gebruik. Er bestaan goede alternatieve behandelopties bij acne en rosacea, deze kunnen eerder overwogen worden. Maak bij de behandeling van acne altijd gebruik van benzoylperoxide of topicale retinoïden. Verder is meer onderzoek nodig bij acneïforme dermatosen naar effectiviteit van (een combinatie van) antibiotica en alternatieve behandelopties.

TREFWOORDEN

Antibiotica - antibiotic stewardship - acneïforme dermatosen (acne, rosacea, hidradenitis suppurativa) - dermatologie

LITERATUUR

1. Antimicrobial Stewardship | SWAB. Available from: <https://swab.nl/antimicrobial-stewardship-pvid384>
2. Richtlijnen. Available from: <https://nvdv.nl/patienten/richtlijnen-en-onderzoek/richtlijnen/richtlijn-acne>
3. Richtlijnen. Available from: <https://nvdv.nl/patienten/richtlijnen-en-onderzoek/richtlijnen/richtlijn-rosacea>
4. Hidradenitis suppurativa | NHG-Richtlijnen. Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/hidradenitis-suppurativa#volledige-tekst>
5. MacGibeny MA, Jo JH, Kong HH. Antibiotic stewardship in dermatology: reducing the risk of prolonged antimicrobial resistance in skin. *JAMA dermatology*. 2022 Sep 9;158(9):989.
6. Stichting Farmaceutische Kengetallen.

7. Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol*. 1989;121(1):51–7.
8. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, Webster GF, Mills OH, Kligman AM. Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8(1):41–5.
9. Jo JH, Harkins CP, Schwardt NH, Portillo JA, Zimmerman MD, Carter CL, et al. Alterations of human skin microbiome and expansion of antimicrobial resistance after systemic antibiotics. *Sci Transl Med*. 2021 Dec 22;13(625).
10. Mills O, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol*. 2002 Jul;82(4):260–5.
11. Campbell V, Machnikowski N, Clements S. 18307 Antibiotic prescribing practice for acne within a UK hospital dermatology department. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Dec 1;83(6):AB97.
12. Lheure C, Grange PA, Ollagnier G, Morand P, Désiré N, Sayon S, et al. TLR-2 Recognizes Propionibacterium acnes CAMP Factor 1 from Highly Inflammatory Strains. *PLoS One*. 2016 Nov 1;11(11).
13. George S, Muhaj FF, Nguyen CD, Tyring SK. Part I Antimicrobial resistance: Bacterial pathogens of dermatologic significance and implications of rising resistance. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jun 1;86(6):1189–204.
14. McCoy WH, Otchere E, Rosa BA, Martin J, Mann CM, Mitreva M. Skin ecology during sebaceous drought-how skin microbes respond to isotretinoin. *J Invest Dermatol*. 2019 Mar 1;139(3):732–5.
15. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar 1;16(3):e23–33.
16. Del Rosso JQ, Rosen T, Palceski D, Rueda MJ. Patient awareness of antimicrobial resistance and antibiotic use in acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(6):30.
17. Straight CE, Lee YH, Liu G, Kirby JS. Duration of oral antibiotic therapy for the treatment of adult acne: a retrospective analysis investigating adherence to guideline recommendations and opportunities for cost-savings. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May 1;72(5):822–7.
18. van der Velden AW, van Triest MI, Schoffelen AF, Verheij TJM. Structural antibiotic surveillance and stewardship via indication-linked quality indicators: pilot in Dutch primary care. *Antibiot*. 2020;9(10):670.
19. Lapolla WJ, Levender MM, Davis SA, Yentzer BA, Williford PM, Feldman SR. Topical antibiotic trends from 1993 to 2007: use of topical antibiotics for non-evidence-based indications. *Dermatol Surg*. 2011 Oct;37(10):1427–33.
20. Williamson, D. Ritchie, SR. Best, E. Upton, A. Leversha, A. Smith, A. Thomas M. A bug in the ointment: topical antimicrobial usage and resistance in New Zealand - PubMed. *N Z Med J*. 2015;128:103–9.

CORRESPONDENTIEADRES

Leonie Derickx

E-mail: leonie.derickx@gmail.com