

# Richtlijn: Doelmatig gebruik van antibiotica bij acute infecties ter hoogte van neus-keel- oren en de onderste luchtwegen

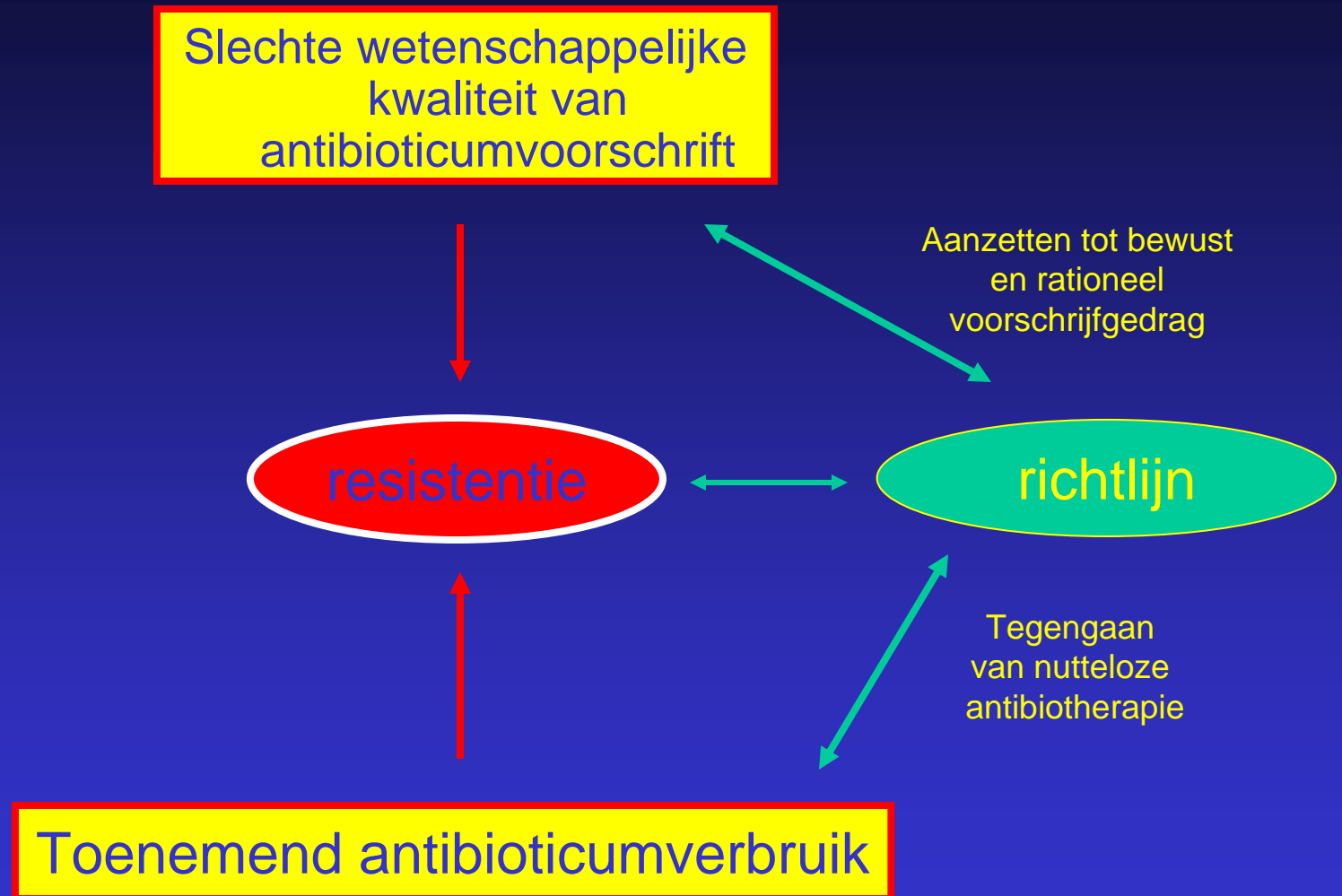
- Faryngitis
- Otitis
- Sinusitis
- Bronchitis
- Community acquired pneumonia



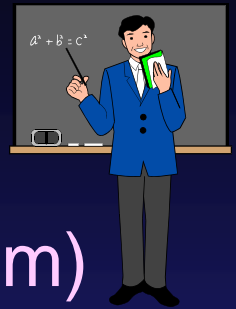
# Klinisch belang

- Hoge prevalentie in de ambulante praktijk
- Excessief aantal voorschriften voor antimicrobiële middelen
- Toenemende vraag van de patiënten naar een behandeling van deze infecties met antibiotica
- Kwaliteit van de zorg
- Toenemende resistentie van de verwekkers

# Waarom richtlijnen ?

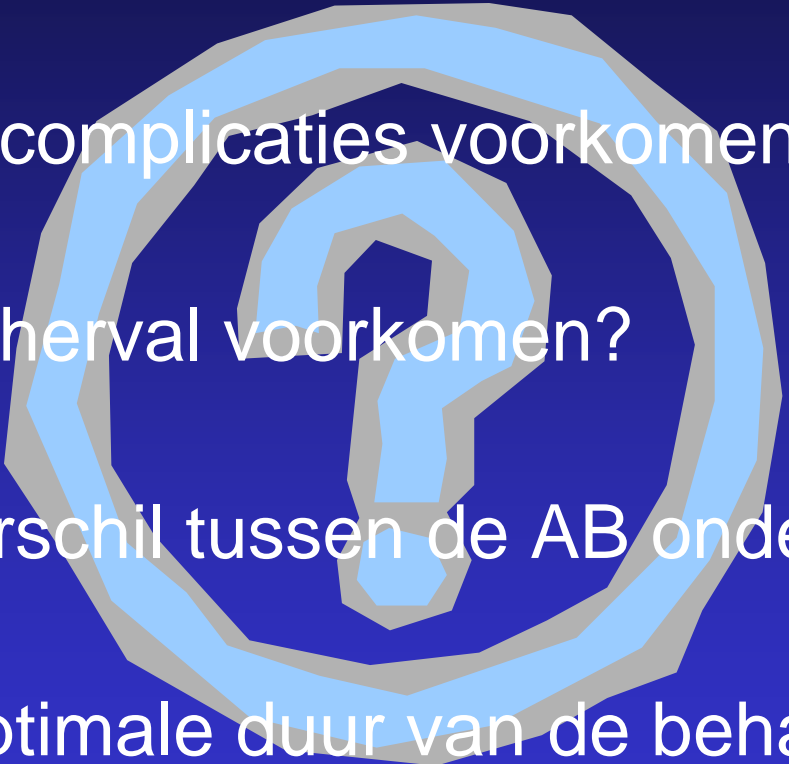


# Klinisch belang

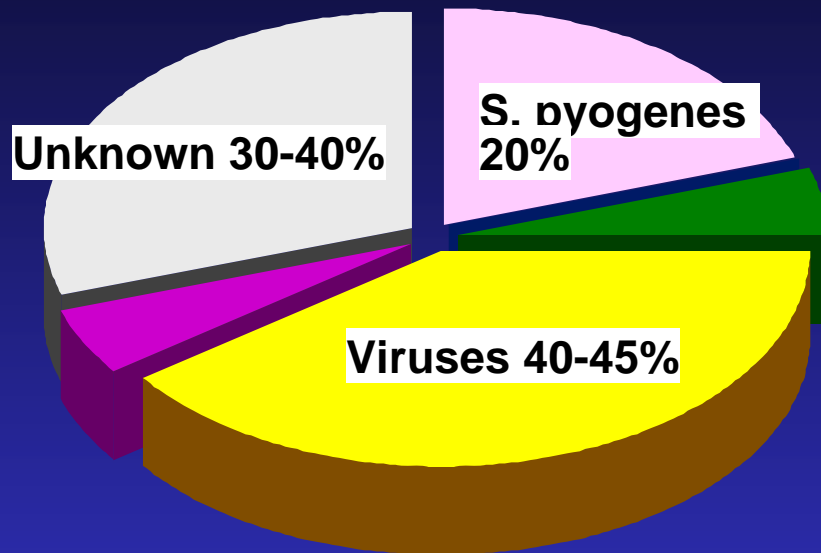


- Verwekker vaak niet gekend (geen antibiogram)
  - empirische behandeling is de regel
  - therapie richten op de meest waarschijnlijke verwekkers op basis van het klinisch beeld
  - rekening houden met het resistentiepatroon van de kiemen in de regio (zie hoofdstuk resistentie)
- Adequate duur van de therapie?
- Wanneer antibiotica gebruiken en wanneer niet?
  - Bijdrage tot de stapsgewijze beslissing tot al dan niet antibiotherapie

# Vraagstelling

- Hebben AB een effect op het klinisch verloop?
  - Kunnen AB complicaties voorkomen?
  - Kunnen AB herval voorkomen?
  - Is er een verschil tussen de AB onderling?
  - Wat is de optimale duur van de behandeling met AB?
- 

# Faryngitis



## diagnose :

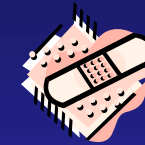
snelle antigeen-test\*;  
cultuur (betrouwbaarder, maar  
veel trager)

\* spijtig genoeg niet terugbetaald

## !! Vaak spontane genezing

### ⇒ Symptomatische behandeling:

- analgetica
- antipyretica

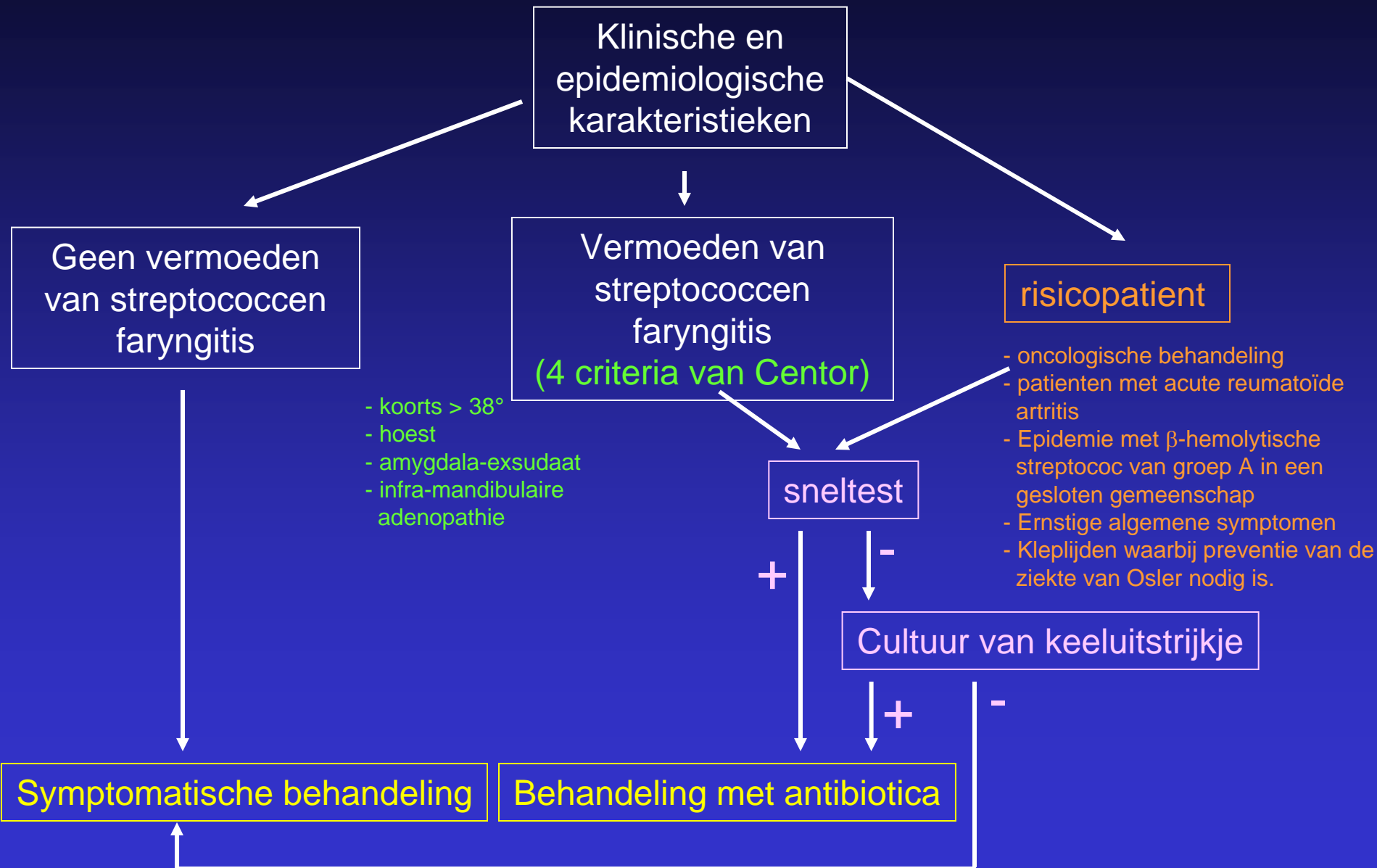


### ⇒ Antibioticumtherapie om complicaties te voorkomen

(zeldzaam geworden: infectieuze complicaties, RA, GN...)

- penicilline V ( peroraal penicilline) / clometocilline
- alternatief : macroliden  
in geval van resistentie door efflux:  
voorkeur geven aan 16 atomaire  
macroliden of ketoliden (ketoliden  
zijn actiever tegen MLS<sub>B</sub>-resistentie)

# faryngitis: therapeutisch algoritme





[www.gezondheid.be](http://www.gezondheid.be)

# Middenoorontsteking

## Acute middenoorontsteking (AOM)

- Acute infectie van de mucosa van de holten van het middenoor
- Secundair aan infectie met **pathogeen microorganisme**
- Het middenoor vertoont snel tekenen van infectie
- Klinische tekenen van algemene infectie
- Otoscopie: trommевlies vertoont tekenen van ontsteking

## Sereuze middenoorontsteking (OSM)

- Aanwezigheid van niet-purulent vocht in het middenoor
- Afwezigheid van klinische tekenen van ernstige infectie; meestal asymptomatisch
- Otoscopie: teruggetrokken, mat, kleurloos trommевlies met verminderde beweeglijkheid.



# Diagnose van AOM

- **Overdiagnostisering van AOM !!!**

[Literatuurdiagnose door Pichichero: (Am. Fam. Physician, 2000)]

→ **Diagnostiek op basis van:**

- **Symptomen :**

- Oorpijn, kloppend, snel opkomend, dikwijls 's nachts
- Pijn bij trekken aan de oorlel
- Koorts ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ )
- aanwezigheid van pus in het buitenoor
- Vaak voorafgegaan door een bovenste luchtweginfectie
- Agitatie

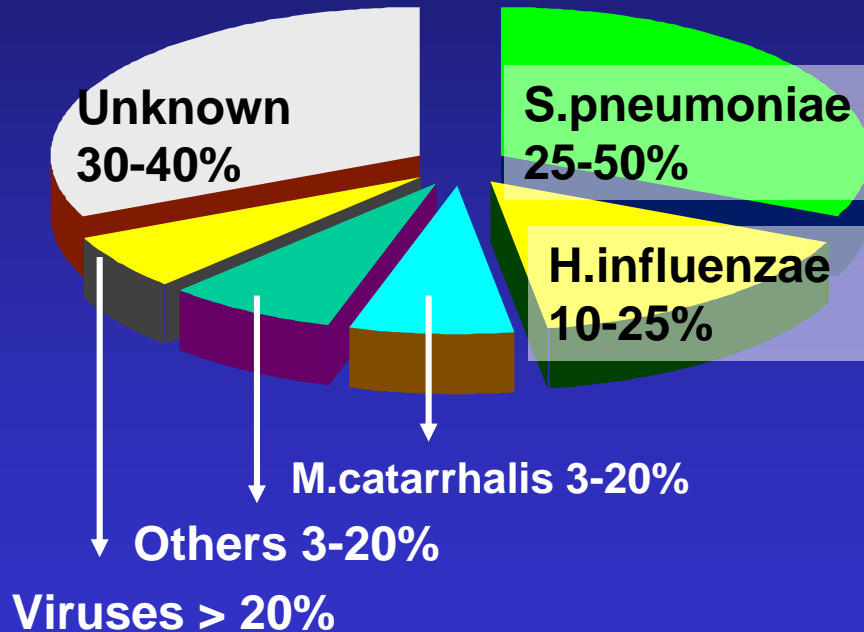
- **Otoscopisch beeld:**

- Aanwezigheid van pus in het buitenoor
- Geperforeerd trommelvlies
- Aanwezigheid van etter bij trans-tympanische punctie



# Etiologie

- viraal
- bacteriëel:



## !! Frequent spontane genezing:

- Vermindering van koorts en pijn binnen de 48 uur
- In het algemeen: 80-85%
- Bij bacteriële infectie:
  - Pneumococ: 20% spontane genezing
  - Haemophilus: 50% spontane genezing
  - Moraxella: 80% spontane genezing

## ⇒ Symptomatische behandeling:

- analgetica
- antipyretica



# Richtlijnen:

Gebruik van antibiotica  
in acute middenoorontsteking  
bij immunocompetente patiënten



# Kinderen onder de 3 jaar

Doen frequent AMO  
Doen recidiverende AMO

- Kinderen < 6 maanden



- Onmiddelijk antibiotherapie starten
- Klinische evolutie dient goed opgevolgd te worden

- Kinderen > 6 maanden



- Niet onmiddelijk een antibioticum starten gezien groot aantal spontane genezingen.
- In geval van klinische verslechtering na 48h, start van orale antibiotherapie voor een periode van 5 dagen
- **UITZ. 10 dagen antibiotherapie in geval van:**
  - Kinderen onder de 2 jaar
  - Geperforeerde otitis
  - Recidief

# Oudere kinderen en volwassenen



OMA  
erg  
zeldzaam

- Gebrek aan klinische studies
- Naar analogie met de situatie bij oudere kinderen (> 6 maanden) is het aan te raden om niet onmiddellijk antibiotherapie te starten.
- Bij volwassenen, antibioticum over het algemeen niet nuttig

# Keuze van het antibioticum, dosis en toedieningsschema



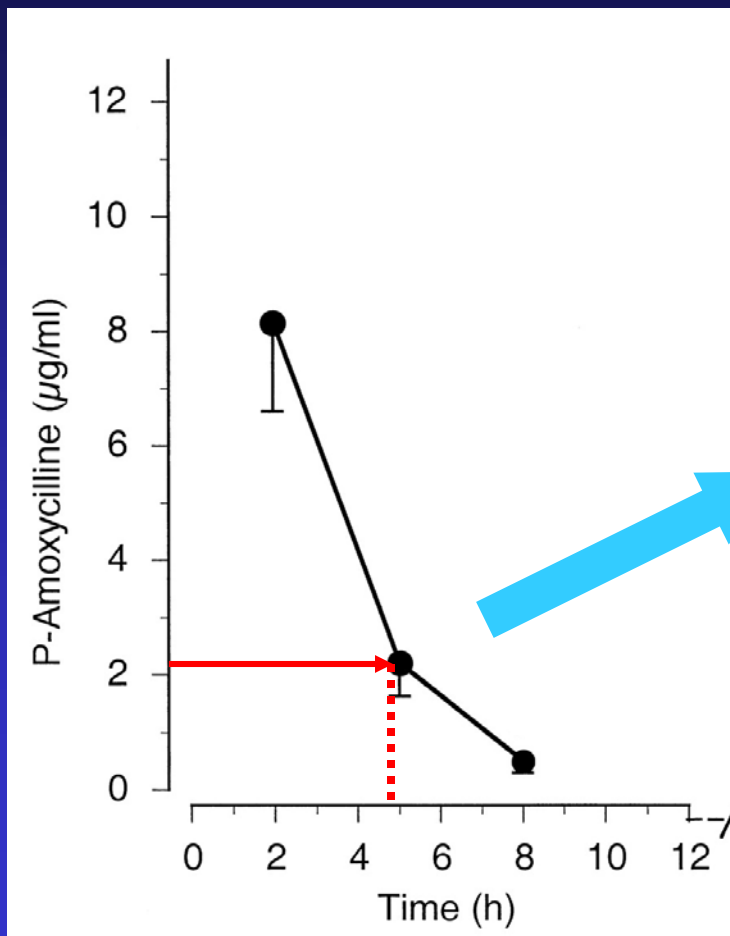
PK-PD ten dienste van de patiënt

# Eerste keuze

- Amoxicilline 50 mg/kg/dag, in 3 giften, gedurende 5 tot 7 dagen
- UITZ. 80 mg/kg/dag, indien risico voor penicilline resistente pneumococ bij kinderen
  - Die naar een crèche gaan
  - Die jonger zijn dan 2 jaar
  - Die antibiotica gekregen hebben gedurende de drie maanden voorafgaand aan de huidige infectie.

# Waarom zo'n hoge dosissen gebruiken ?

Farmacokinetiek bij kinderen  
die amoxicilline 45 mg/kg/dag, in 3 giften,  
krijgen

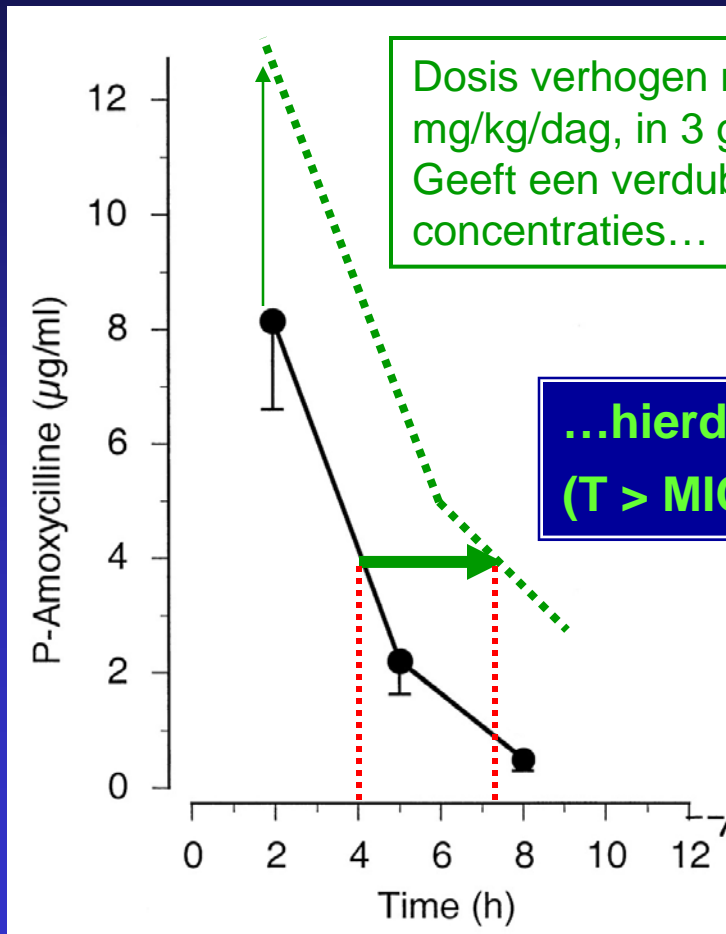


Optimale dekking met deze dosis  
( $T > MIC = 60\%$ ) voor  $MIC < 2 \text{ mg/L}$

Dit geldt ook voor  
de zogenaamde  
" | "  
*S. pneumoniae*



# Waarom zo'n hoge dosissen gebruiken ?



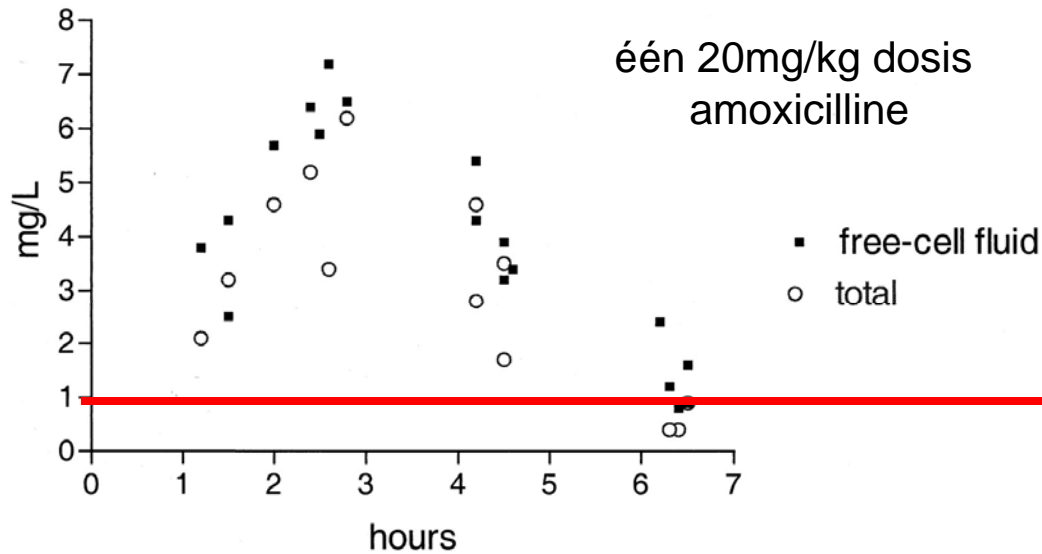
Dosis verhogen naar 80 mg/kg/dag, in 3 giften, Geeft een verdubbeling van de concentraties...

...hierdoor is een optimale dekking verzekerd ( $T > MIC = 60\%$ ) for **MIC tot en met 4 mg/L**

Limiet van " R " (volledig resistente) *S. pneumoniae*

# Waarom zo'n hoge dosissen gebruiken ?

...en een hogere concentratie van het antibioticum in het middenoorvocht...



Total dagdosis van 80 mg/kg (in 3 of 4 giften) geeft concentratie in middenoorvocht  $> \text{MIC} = 1 \text{ mg/L}$  gedurende 24 u.

# Tweede keuze

- Cefuroxime axetil: 30 mg/kg/dag in 2 giften, gedurende 5 tot 7 dagen
- UITZ. 50 mg/kg/dag bij kinderen met een verhoogd risico op penicilline resistente pneumococ (zie voorgaande)

OF

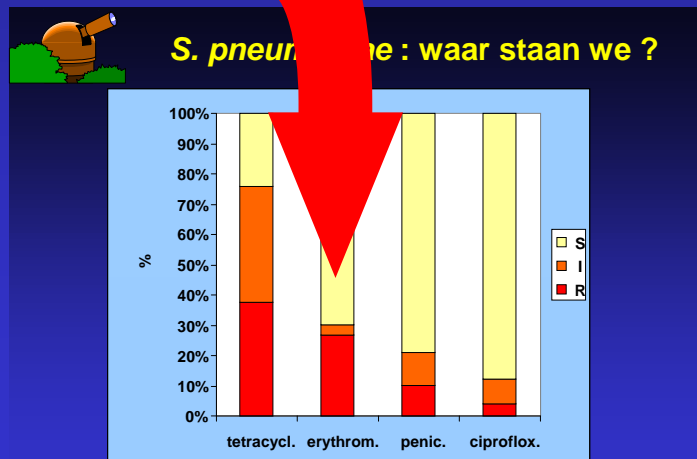
- Amoxicilline-clavulaanzuur 30-40 mg/kg/dag in 3 giften  
(Geen reden om direct de associatie te gebruiken - Slechts 16% van de AMI's wordt veroorzaakt door  $\beta$ -lactamase producerende stammen.)
- UITZ. Indien risico op penicilline-resistente pneumococ: toevoegen van amoxicilline 40 mg/kg/dag

# In geval van penicilline-allergie

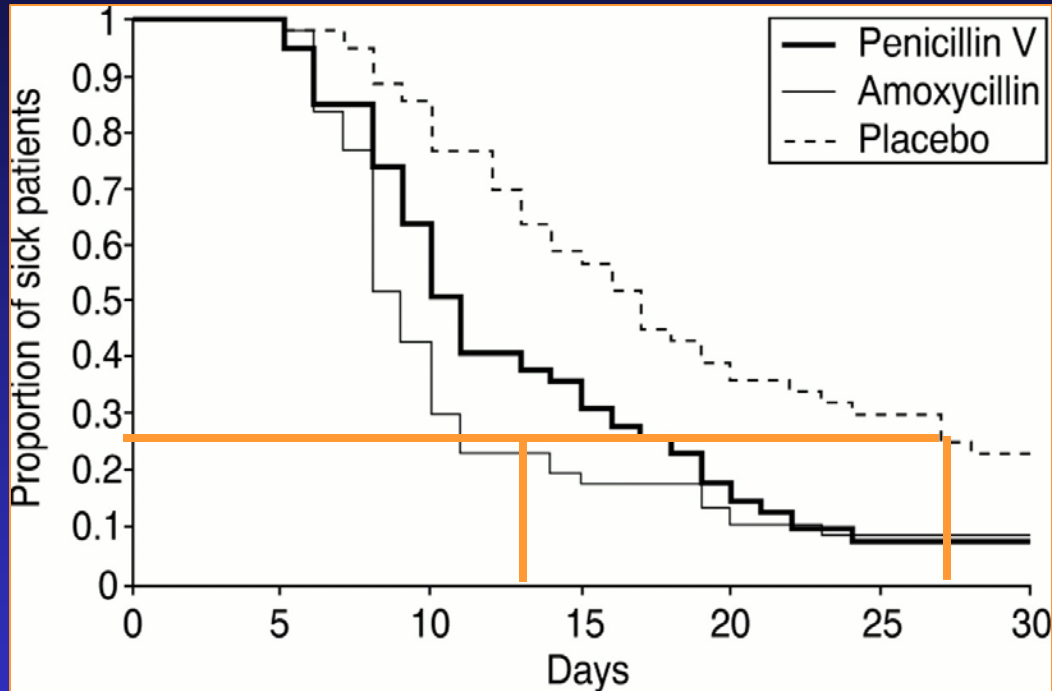
- In theorie waren macroliden de eerste keuze ....
  - Clarithromycine 15 mg/kg/dag in 2 giften
  - Azithromycine 10 mg/kg/dag in 1 gift



- **MAAR** resistentie !!!



# Acute sinusitis

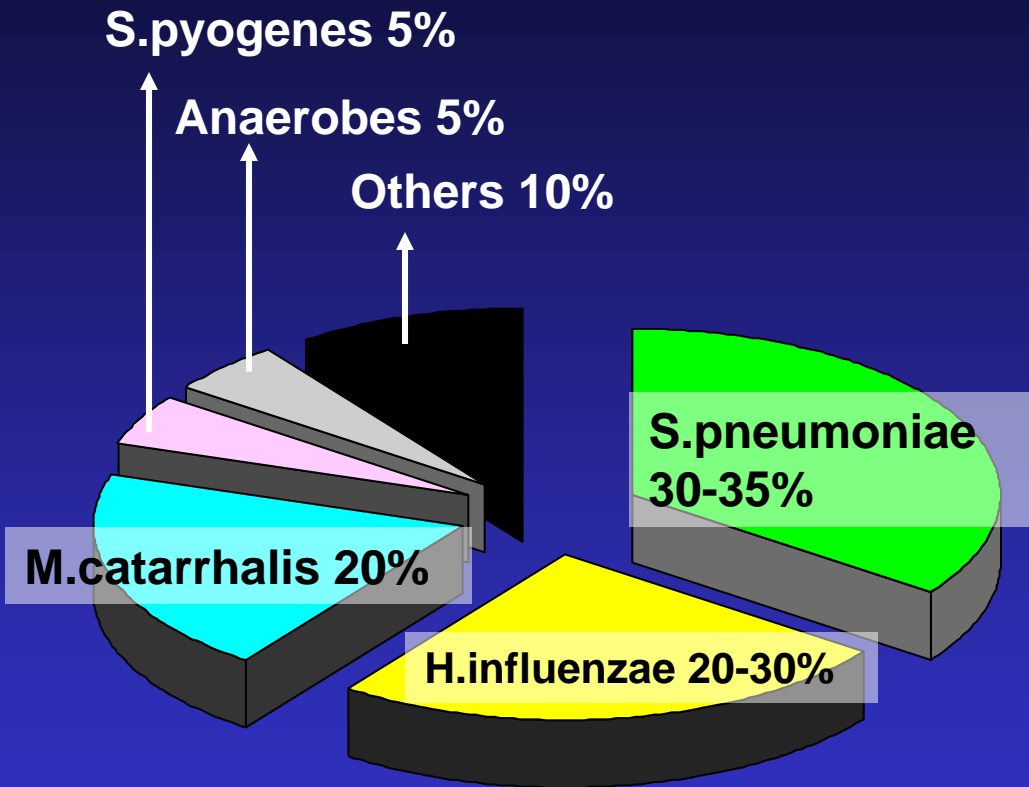


**!! Vaak spontane genezing!!**

Maar een  
antibioticumbehandeling  
versnelt enkel het  
genezingsproces

Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen U. Randomised, double-blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxycillin in treatment of acute sinus infections in adults. *BMJ*. 1996; 313: 325-329

# Acute sinusitis



**!! Vaak spontane genezing!!**



- Eerste keuze:
  - amoxicilline (+  $\beta$ -lactamase inhibitor)
  - cefalo II (cefuroxime axetil)
- alternatieven:
  - cotrimoxazole
  - macrolide

**Maar**

- met een maximum behandelingsduur van 5 dagen
- let op de resistentiepatronen !!



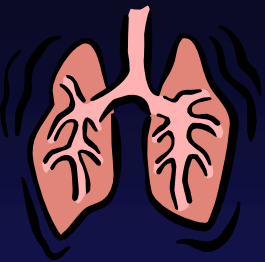
# Acute bronchitis

- Meestal viraal
- Zelden:
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - *Chlamydia pneumoniae*
  - *Bordetella pertussis*

- Behandeling van acute bronchitis:

## Eerste en vooral symptomatisch!

- Analgeticum-antipyreticum (aspirine, ibuprofen,...)
- Antitussivum
- Indien symptomen > 6 jours : antibioticum
  - amoxicilline
  - macrolide \*



# Acute exacerbaties van chronische bronchitis

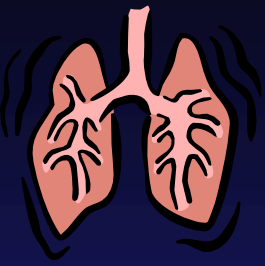
- Vaak viraal
- Maar ook, of bovendien:
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Moraxella catarrhalis*
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Chlamydia* - *Mycoplasma*
  - *Pseudomonas* (ernstige situaties [bronchiëctasiën...])

- Behandeling van chronische bronchitis (1):

## ➔ symptomatisch!

- Bronchodilatoren:
  - $\beta_2$  agonisten
  - anticholinergica
  - theofylline
- Ontstekingsremmers
  - corticosteroiden
- Mucolytica:
  - N-acetyl-cysteïne (maar ??)



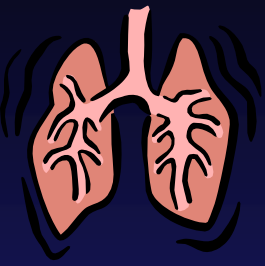


# Acute exacerbaties van chronische bronchitis

- Vaak viraal
- Maar ook, of bovendien:
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Moraxella catarrhalis*
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Chlamydia* - *Mycoplasma*
  - *Pseudomonas* (ernstige situaties [bronchiëctasiën...])

Sources: "Infection 2000", Genval, 1998; Sanford belge, 1999; Van Bambeke & Tulkens, 1999; Mandell 2000.

- Behandeling van chronische bronchitis (2):
- ➔ Indien surinfectie: R<sub>x</sub> antibioticum
- Eerste keuze:
  - β-lactam, actief tegen β-lactamase producerende stammen (amoxi / (clav) of cefalo II)
  - macrolide (maar resistentie van pneumococcen en matige activiteit tegen *H. influenzae*)
- Indien purulent en overvloedig sputum: cultuur afnemen en
  - Indien *Haemophilus*, *Moraxella*, *S. pneumoniae* :
    - ➔ amoxi / clav; FQ (levo ... MAAR ...)
    - ➔ eventueel Azith., Ceftriaxone, tetracyclines



# Acute exacerbaties van chronische bronchitis

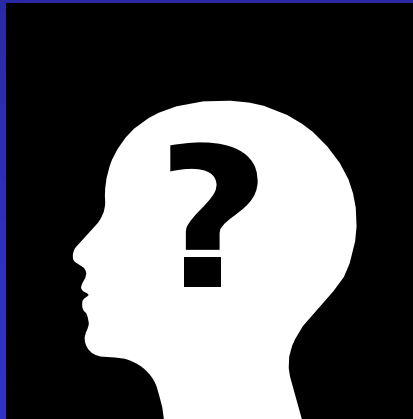
- Vaak viraal
- Maar ook, of bovendien:
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Moraxella catarrhalis*
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Chlamydia* - *Mycoplasma*
  - *Pseudomonas* (ernstige situaties [bronchiëctasiën...])

- Behandeling van chronische bronchitis (3):
  - Indien comorbiditeit en niet-purulent sputum
    - *Klebsiella*, *Pseudom.*, Gram (-)
      - FQ (*ciproflox. MAAR dosis !!*)
      - eventueel cefalo III, amoxi/clav
  - Indien comorbiditeit en purulent sputum
    - *Klebsiella*, *Pseudomonas*, Gram(-)
      - FQ (*ciproflox. MAAR dosis !!*)
      - op basis van antibiogram: cefalo III, carbapenem

# Ciprofloxacin : Hoeveel voor Pseudomonas ?

Herrinner u dat we een  $AUC/MIC = 125$  willen

⇒ Bereken de AUC voor iedere dosis en de hoogste MIC die men kan bereiken voor elke AUC



# Ciprofloxacine : Hoeveel voor Pseudomonas ?

Herrinner u dat we een  $AUC/MIC = 125$  willen

⇒ Bereken de AUC voor iedere dosis en de hoogste MIC die men kan bereiken voor elke AUC

**maak u geen zorgen**

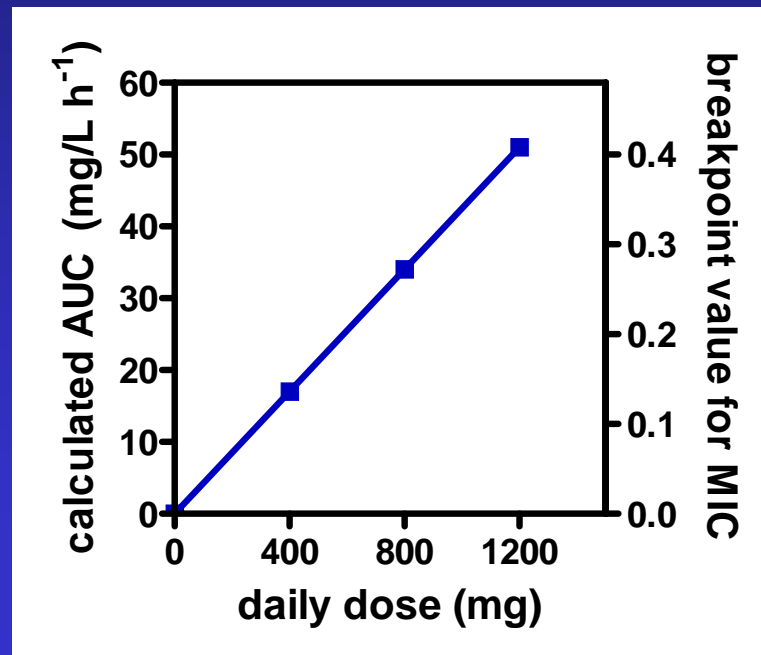


**wij hebben het voor u gedaan**

# Ciprofloxacin : Hoeveel voor Pseudomonas ?

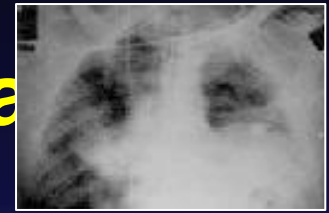
Herrinner u dat we een  $AUC/MIC = 125$  willen

⇒ Bereken de AUC voor iedere dosis en de hoogste MIC die men kan bereiken voor elke AUC



2/3 van de  
Belgische  
*P. aerug.*  
stammen

# Community acquired pneumonia



## • Typische pneumonie

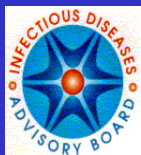
- ouderen
- purulente sputa
- (ril)koorts
- Dyspnee
- pleurapijn

*S. pneumoniae*  
*H. influenzae*

## • Atypische pneumonie

- jonge patiënt
- niet-productieve hoest
- al dan niet koorts
- griepaal prodromen
- patiënt heel verzwakt voor zijn leeftijd
- extra-thoracale symptomen

*Mycoplasma*  
*Chlamydia p.*  
*Legionella p.*



# Community acquired pneumonia (CAP)

## 4 groepen patiënten:

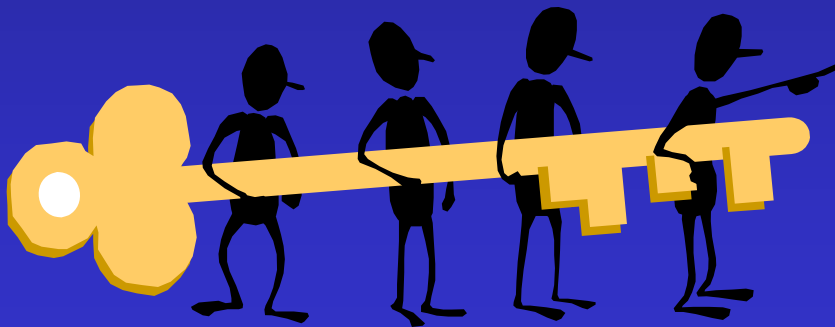
- ambulante en < 60 jaar, zonder risicofactoren
    - voornamelijk *S. pneumoniae*  
(tenzij duidelijke klinische tekenen van atypische pneumonie)
  - ambulante patient met comorbiditeit of > 60 ans
    - Reëel risico op menginfectie van *S. Pneumoniae* met *H. influenzae*
  - CAP waarbij hospitalisatie vereist
  - CAP waarbij hospitalisatie op intensieve zorgen vereist  
(ademhalingsfrequentie > 30/min; ernstige resp. insuff., ernstige radiologische anomalïen, shock)
- Risico op  
*S. aureus*  
en/of  
op Gram (-)



# Community acquired pneumonia (CAP)

4 groepen patiënten ... 4 verschillende behandelingen

- Keuze van het molecuule in functie van de te verwachten verwekkers
- Aangepaste dosis



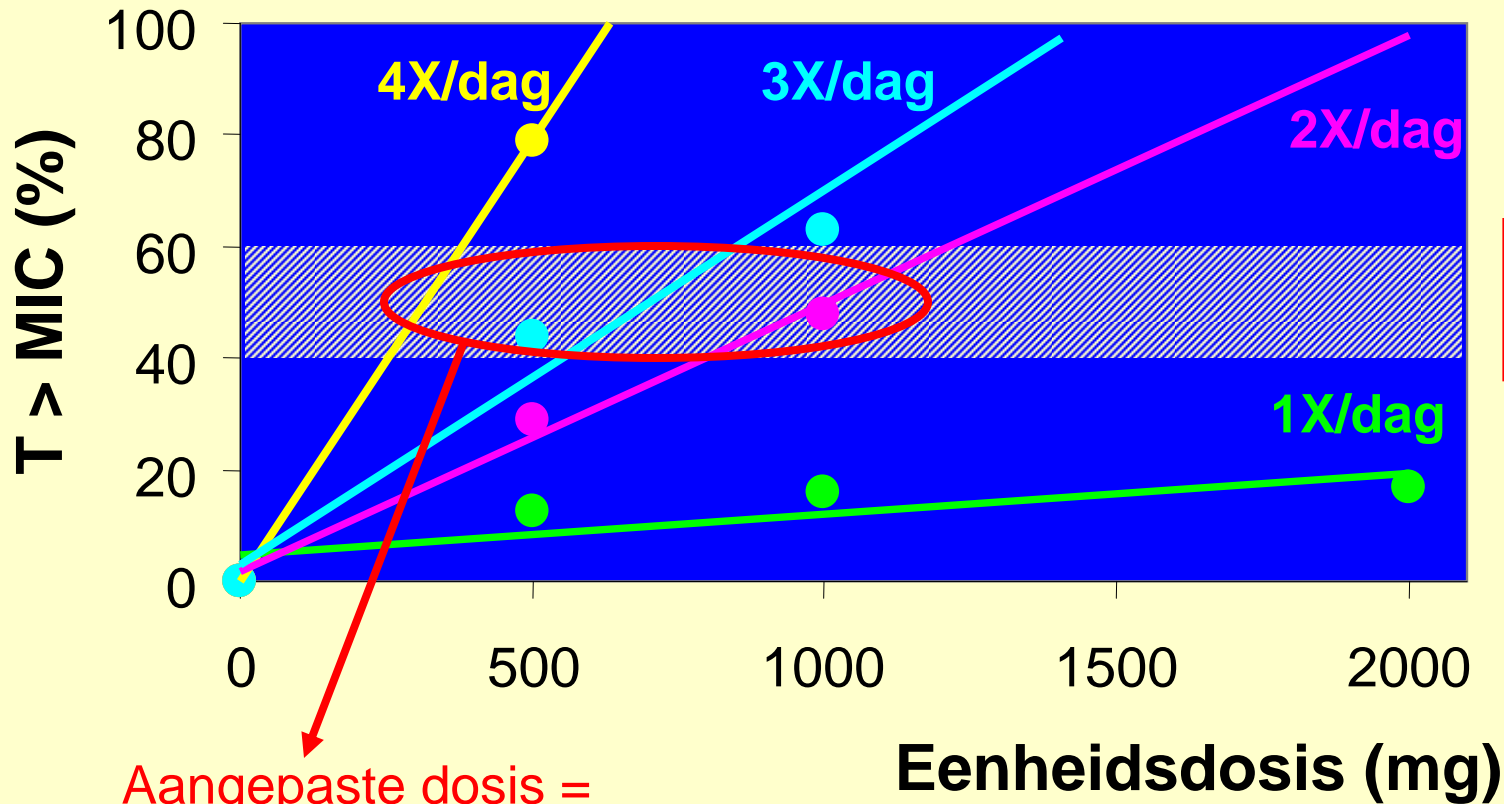
zijn de sleutels tot succes!





# Ter herinnering: dosisaanpassing bij tijdsafhankelijke geneesmiddelen

Amoxicilline peroraal (MIC = 1 mg/l)

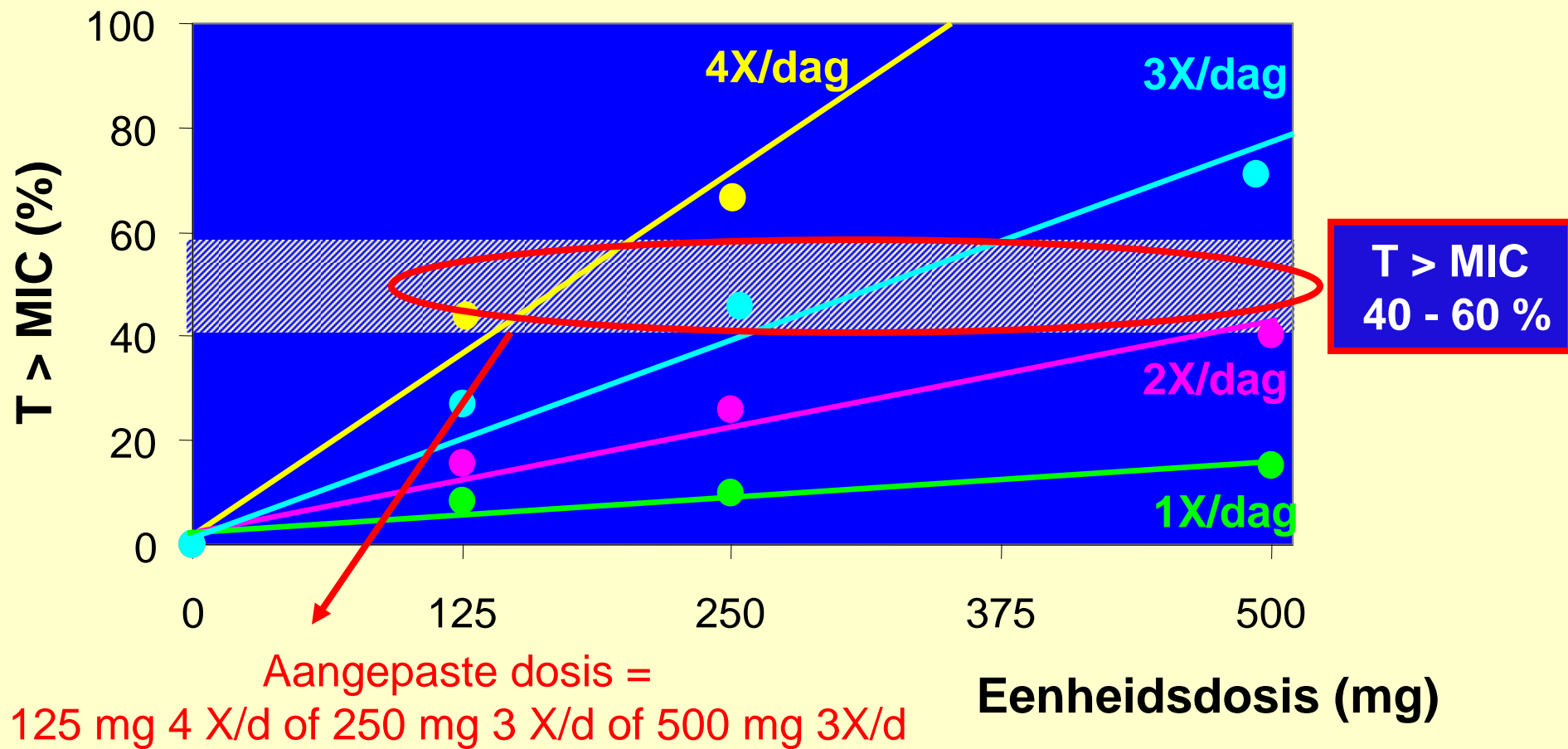


T > MIC  
40 - 60 %






Aangepaste dosis =  
500 mg 3-4 X/d of 1000 mg 2X/d

# Ter herinnering: dosisaanpassing bij tijdsafhankelijke geneesmiddelen

Cefuroxime peroraal (MIC = 1 mg/l)



# ... en voor concentratie-afhankelijke geneesmiddelen

geneesmiddel	Dag-dosis (mg)	AUC	PK/PD breekpunt: MIC voor AUC/MIC =		MIC <sub>90</sub> van <i>S. pneumoniae</i>	
			30	125		
Telithromycine	1 X 800	12	0.4	0.1	< 0.12 (macrolide-S) 0.5 (macrolide-R)	 
Levofloxacin	1 X 500	47	2	0.5	1	
	2 X 500	94	4	1	1	
moxifloxacin	1 X 400	48	2	0.5	< 0.125	



Ambulante patiënt , < 60 j, geen comorbiditeit

## Pneumonie

Atypisch

Bacterieel

- Macrolide
  - clarithro
  - azithro
- Doxycycline

- amoxicilline  
0.5-1g **ELKE 8 u**
- Cefuroxime-axetil  
0.5g **ELKE 8 u**
- FQ moxi 400 mg 1 X/dag  
levo 500 mg 2 X/dag  
indien patiënt allergisch aan  
 $\beta$ -lactams (IgE-gemedieerd)





Ambulante patiënt,  $\geq 60$  jaar en/of comorbiditeit

- **Eerste keuze:**

- amoxi/clav 500/125 mg + amoxi 500 mg **ELKE 8 u**
- amoxi/clav 875/125 mg **ELKE 8 u** OF
- Retardvorm 2000/125 mg **ELKE 12 u**

- **Alternatief:**

- cefuroxime - axetil 500 mg **ELKE 8 u**
- FQ anti-pneumococcen (moxi **1 X 400 mg**, levo **2 X 500 mg**)  
(indien IgE-gemedieerde allergie aan bèta-lactams)

**+/- clarithromycine / azithromycine**



# Welke dosis amoxicilline voor welke bacterie ?

Formulatie (amoxi/clav.)

T > MIC (%) voor een MIC van amoxicilline van:

	1	2	4
875/125 mg 3X/dag	44	40	26
1000/125 mg 3X/dag	> 65	55	41
2000/125 mg retard, 2 X/dag	> 70	60	49



S



I



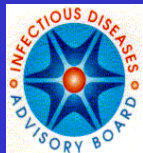
R

Voor *S. pneumoniae*



# Gehospitaliseerde patient

- **Indien intraveneuze behandeling nodig:**
  - diplococccen Gram (+) op representatief sputumstaal: penicilline G 2 MIU **elke 4 u**
  - Staal niet interpreteerbaar / niet beschikbaar: amoxi/clav 1 g **elke 6 u** of cefuroxime 1.5 g **elke 8 u**
  - IgE-gemedieerde allergie aan beta-lactam antibiotica: moxi IV **400 mg 1 x /dag** of levo 500 mg IV **elke 12 u**
- **Indien perorale behandeling mogelijk:**
  - moxi **400 mg 1 X / dag** of levo **500 mg 2X / dag**





# Gehospitaliseerde patient

- Indien therapiefalen na 3 dagen behandeling met  $\beta$ -lactam:
  - moxi IV **400 mg 1 x /dag** of levo 500 mg IV **elke 12 u**
  - + clarithromycine / azithromycine IV (atypische)
- Algemene regel: switch van IV naar peroraal van zodra het kan:
  - Patiënt koortsvrij gedurende 48 h
  - Normalisatie van de inflammatoire parameters
  - Gunstige klinische evolutie







# Patient gehospitaliseerd op intensieve zorgen

amoxi/clav **1g elke 6 u IV**

of cefuroxime **1.5 g elke 8 u IV**

of cefotaxime **2g elke 8 u IV (\*)**

of ceftriaxone **2g elke 24 u IV (\*)**

+ clarithromycine 500 mg elke 12 u IV of fluoroquinolone IV (atypische)

(\*) aangewezen in geval van:

- Vermoeden van invasieve pneumococceïnfectie van het CZS
- Recente hospitalisatie
- Recente toediening van breed spectrum antibiotica





# Verhoogd risico op Pseudomonas : bronchiëctasiën

carbapenem ou cefepime

**plus**

ciprofloxacin IV **400 mg elke 8 u**

**OF**

carbapenem of cefepime

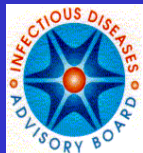
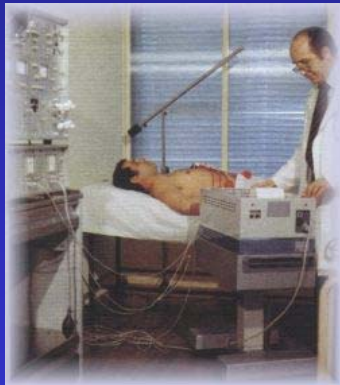
**plus**

amikacin ou isepamicin **elke 24 u**

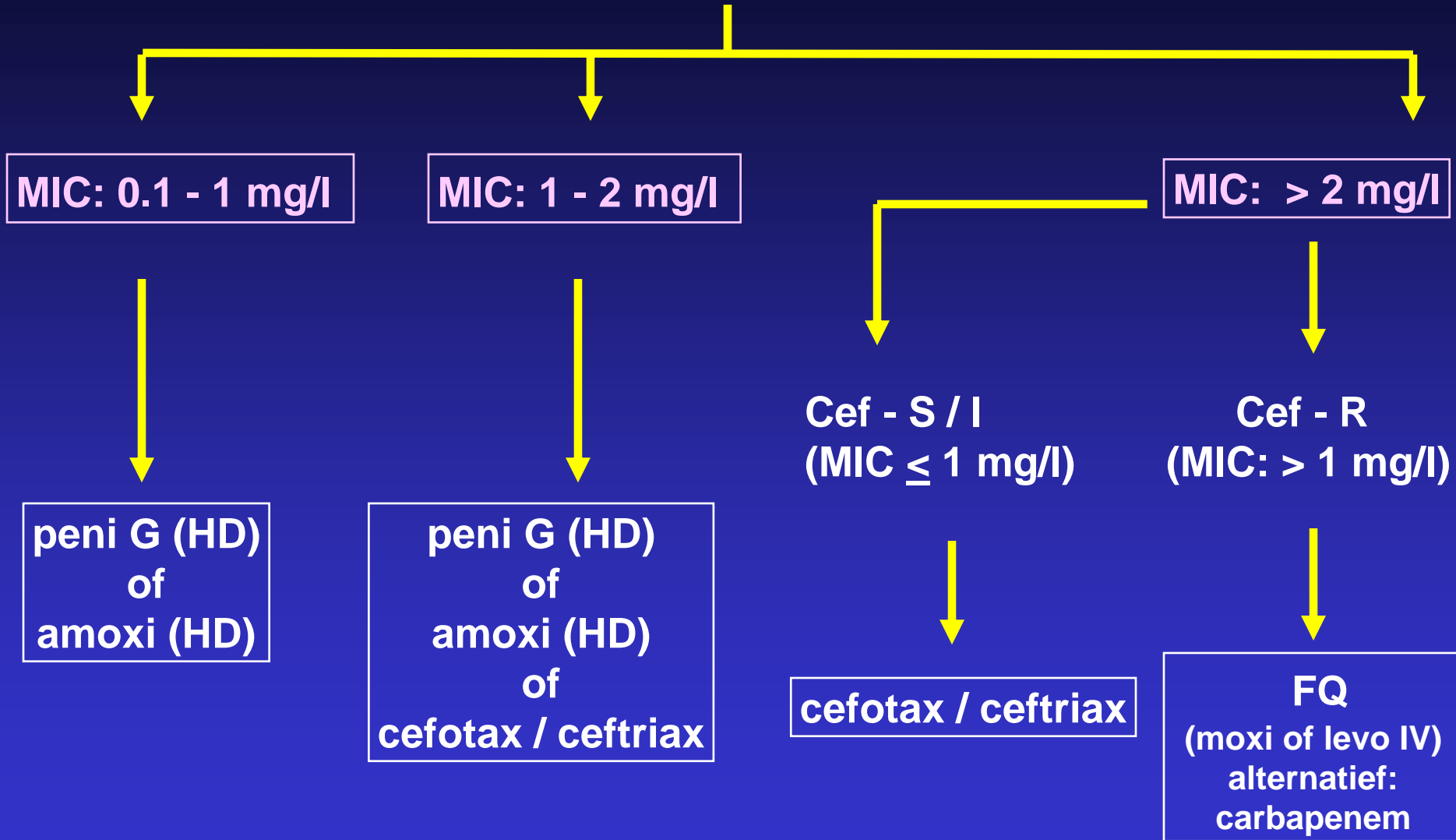
**plus**

clarithromycin IV **500 mg elke 12h**

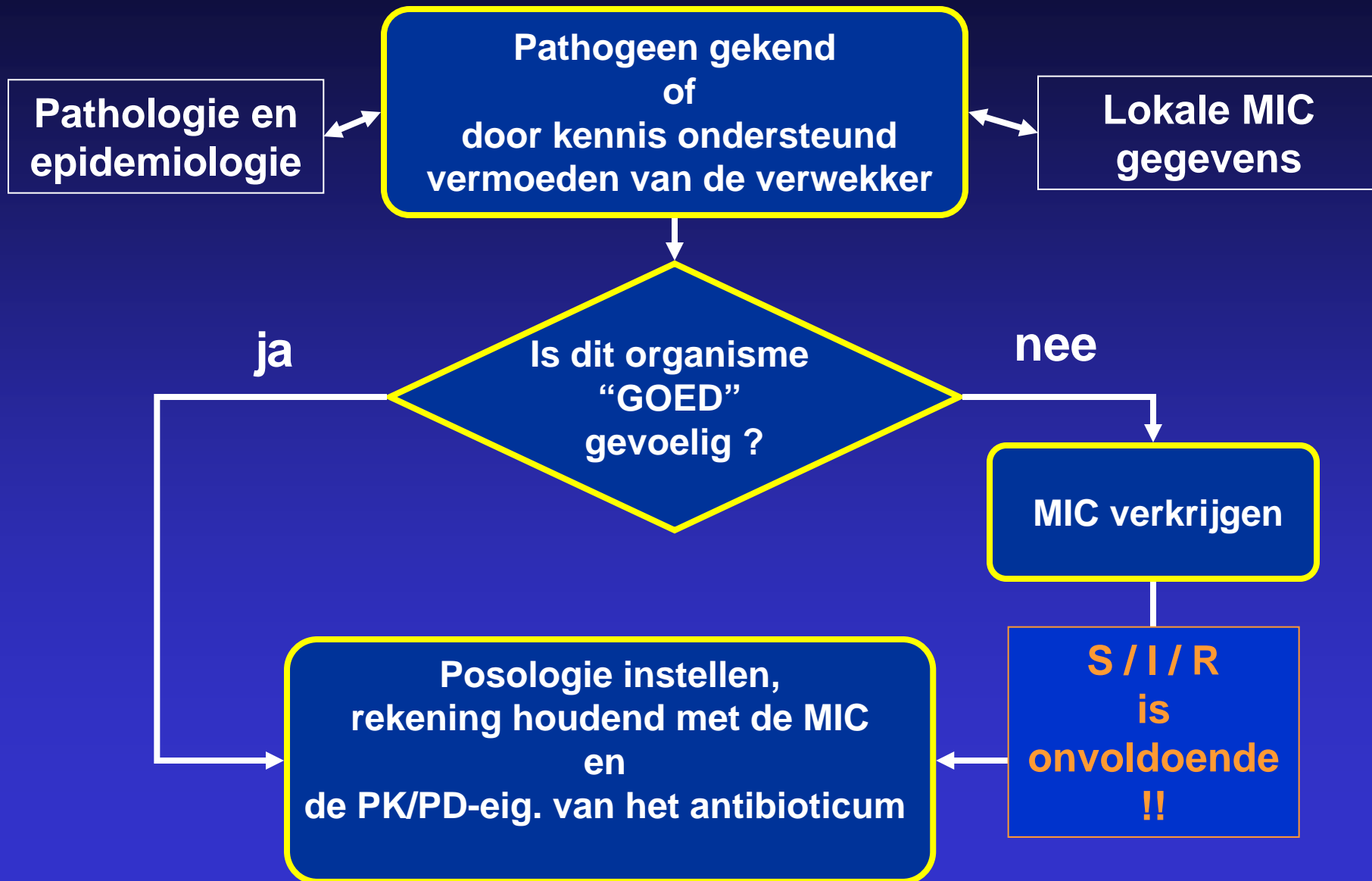
of fluoroquinolone IV



# Verhoogd risico op *S. pneumoniae* resistent aan $\beta$ -lactams in groepen 3 en 4



# Een klinisch algoritme...



# Een klinisch algoritme (vervolg)...

