

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/24597>

Please be advised that this information was generated on 2019-09-19 and may be subject to change.

Oude antimicrobiële middelen: zijn ze nog bruikbaar?

PROF. DR. J.W.M. VAN DER MEER

Internist, afdeling Algemeen Interne Geneeskunde, Academisch Ziekenhuis Nijmegen

Samenvatting

Ondanks de ontwikkelingen op het gebied van antibacteriële farmaca zijn er in het standaardarsenaal van de antibiotica van de huisarts de laatste jaren weinig wezenlijke veranderingen opgetreden. In dit artikel wordt vanuit een persoonlijke visie dit arsenaal, met de belangrijkste indicaties, besproken. Daarnaast komen enkele antimicrobiële middelen aan de orde die aan het arsenaal zouden kunnen worden toegevoegd.

Inleiding

Antimicrobiële therapie heeft alleen zin wanneer er sprake is van een infectie die wordt veroorzaakt door voor antimicrobiële middelen gevoelige micro-organismen. Antivirale, antifungale en antiparasitaire therapie zullen hier buiten beschouwing worden gelaten; uitsluitend therapie gericht tegen bacteriën, *Mycoplasma pneumoniae* en Chlamydiae komt hier ter sprake.

Voordat men antimicrobiële therapie gaat instellen dient men de volgende vragen te beantwoorden:

- 1 Gaat het hier om een infectie?
- 2 Welke is de verwekker?
- 3 Is de verwekker met behulp van antimicrobiële therapie te bestrijden? (Dat wil zeggen, is therapie mogelijk?)

- 4 Is het nodig de verwekker met antimicrobiële therapie te bestrijden? (Dat wil zeggen, is therapie zinvol?)
- 5 Welk middel kiezen we, in welke dosering en langs welke weg dienen we het middel toe?
- 6 Hoe beoordelen we het effect van de therapie en hoe lang zullen we de patiënt behandelen?

De doelstelling is een maximaal effectieve therapie te geven met een minimum aan nadelige effecten.

Nadat men in een concreet geval de eerste vier vragen heeft beantwoord, komt de keuze van het antimicrobiële middel aan de orde. Bij deze keuze baseren we ons op de criteria aangegeven in tabel 1.

Met behulp van deze criteria kan men niet alleen een keuze maken wanneer men de verwekker niet kent, maar ook wanneer men over de resultaten van kweek en gevoeligheid beschikt. Wanneer men deze regels consequent volgt, blijkt dat men met een relatief simpel arsenaal van antimicrobiële middelen uitkomt.

Het antimicrobiële arsenaal van de huisarts

Ondanks de ontwikkelingen op het gebied van antibacteriële farmaca zijn er in het standaardarsenaal van antibiotica van de huisarts de laatste jaren weinig wezenlijke veranderingen opgetreden. In het navolgende zal vanuit een persoonlijke visie dit arsenaal, met de belangrijkste indicaties, worden besproken. Daarnaast zullen enkele antimicrobiële middelen aan de orde komen die aan het arsenaal zouden kunnen worden toegevoegd.

Tabel 1. Keuze van antimicrobiële therapie

Men kiest voor het middel dat:

- 1 het meest actief is tegen de (vermoede) verwekker;
- 2 het best doordringt op de plaats van de infectie;
- 3 het minst toxisch is;
- 4 zo min mogelijk aanleiding geeft tot het verschijnen van resistente micro-organismen:
 - bij de patiënt
 - in de omgeving;
- 5 op de gewenste wijze toegediend kan worden;
- 6 het goedkoopst is.

Penicillinen en cefalosporinen

Een aantal penicillinen kan in het standaardarsenaal (tabel 2) niet worden gemist. Voor de behandeling van streptokokkentonsillitis (zo men behandeling geïndiceerd acht: zie NHG-Standaard Acute keelpijn) en andere streptokokkeninfecties is een oraal penicilline met smal spectrum nog steeds de eerste keuze. Voor deze indicatie is amoxicilline onnodig breed. Feneticilline en fenoxymethylpenicilline zijn gelijkwaardige orale penicillinen met smal spectrum.

Orale penicillinen worden bij patiënten die ziek en bedlegerig zijn, na orale toediening niet betrouwbaar geresorbeerd^{1,2}. Om die reden is parenterale behandeling

bijvoorbeeld met procaine-penicilline gecombineerd met benzylpenicilline zeer geschikt voor de initiële behandeling van een pneumokokkenpneumonie en van ernstige erysipelas (vide infra).

Flucloxacilline is de eerste keuze voor infecties veroorzaakt door stafylokokken. Voorbeelden van dergelijke infecties zijn de furunkel in het aangezicht, ernstig impetigo, panaritium en geïnfecteerde huidlaesies. Het is een persisterend misverstand, dat *Staphylococcus aureus* buiten het ziekenhuis meestal gevoelig is voor de 'gewone' penicillinen. Meer dan 80% van de stafylokokken zowel in als buiten het ziekenhuis produceert penicillinase en is derhalve ongevoelig voor feneticilline, fenoxymethylpenicilline, benzylpenicilline en ook

Tabel 2. Het antimicrobiële arsenaal van de huisarts

penicillinen en cefalosporinen

feneticilline/fenoxymethylpenicilline
(procaine-penicilline + benzylpenicilline)
flucloxacilline
amoxicilline
amoxicilline + clavulaanzuur
cefuroxim

macroliden en tetracyclinen

claritromycine/azitromycine/roxitromycine
doxycycline/minocycline
metronidazol
trimethoprim
co-trimoxazol
nitrofurantoin
ciprofloxacine

voor amoxicilline. Als alternatief voor flucloxacilline bij stafylokokkeninfecties kan men amoxicilline-clavulaanzuur gebruiken.

Amoxicilline heeft het ampicilline vrijwel volledig verdrongen dankzij de superieure resorptie na orale toediening. Een indicatie voor dit penicilline met een breder spectrum wordt gevormd door de *Haemophilus influenzae*-infecties zoals exacerbatie van chronische bronchitis, purulente otitis media en sinusitis; het is echter duidelijk dat veel van deze infecties geen antimicrobiële behandeling behoeven. Voor amoxicilline resistente *Haemophilus*-stammen zijn in de meeste gebieden in Nederland zeldzaam. Wel worden dergelijke stammen aangetroffen bij patiënten die veelvuldig met amoxicilline zijn behandeld (zoals patiënten met bronchiëctasieën). Bij voorkeur moeten dergelijke patiënten op geleide van een gevoeligheidsbepaling worden behandeld. Nog te bespreken middelen als doxycycline, cotrimoxazol en wellicht amoxicilline-clavulaanzuur kunnen dan een goede keuze zijn.

Bij de behandeling van acute pyelonefritis is wegens de kans op een voor amoxicilline ongevoelige verwekker (*Escherichia coli*, *Proteus* spp) amoxicilline-clavulaanzuur eerste keuze.

Amoxicilline speelt in de orale behandeling van gonorrhoe, voorzover veroorzaakt door gonokokken die geen penicillinase produceren, gegeven in combinatie met probenecide nog steeds een belangrijke rol. In gebieden met een hoge frequentie van penicillinase producerende gonokokken is 500 mg ciprofloxacin (vide infra) een goede keuze.

Voor de orale cefalosporinen (cefalexine, cefradine, cefaclor en nieuwere middelen als cefuroximaxetyl en cefpodoxim) is er een zeer beperkte plaats in de huisartspraktijk. Deze middelen zullen bij uitgebreid gebruik in de eerste lijn zonder twijfel tot ongewenste resistentieproblematiek en tot kostenstijging leiden. Toepassing is vooral aangewezen wanneer op grond van kweken resistentie tegen eenvoudige middelen blijkt. Ook voor parenterale thuisbehandeling valt de keuze op een cefalosporine.

Macroliden en tetracyclinen

Een macrolide (claritromycine of azitromycine) kan als alternatief voor feneticilline en voor flucloxacilline worden gebruikt wanneer een patiënt allergisch is voor penicillinen. Grootschalig gebruik van macroliden blijkt tot een aanzienlijke resistentievorming van stafylokokken en streptokokken te leiden. De effectiviteit bij *Haemophilus influenzae*-infecties is omstredden. Macroliden zijn eerste keuze bij pneumonieën die door *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* en door *Legionella pneumophila* worden veroorzaakt.

Onder de tetracyclinen zijn doxycycline en minocycline zonder twijfel het handzaamst en meest betrouwbaar. Deze middelen kunnen eveneens gebruikt worden bij pneumonieën veroorzaakt door *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* of door *Chlamydia psittaci*. Daarnaast zijn deze tetracyclinen een alternatief voor amoxicilline bij purulente sinusitis en exacerbatie van chronische bronchitis. Bovendien hebben ze een plaats bij de behandeling van non-gonorrhoeïsche urethritis, die zowel bij de man als bij de vrouw dikwijls wordt veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*. De eerste keuze voor de behandeling van salpingitis, waarbij de verwekkers vaak moeilijk vast te stellen zijn, maar waarvan bekend is dat gonokokken, anaëroben, streptokokken, aërobe Gram-negatieve staven en *Chlamydia* de oorzaak kunnen zijn, is ons inziens doxycycline in combinatie met metronidazol. Indien er sterke argumenten zijn voor een resistente gonokok, moet toevoeging van ciprofloxacin worden overwogen.

Middelen voor de behandeling van urineweginfecties

Voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties hebben trimethoprim en het wat toxischer nitrofurantoïne een belangrijke plaats. De fluoroquinolonen (norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin) dienen als reservemiddelen te worden beschouwd, gezien de resistentievorming bij toepassing op grotere schaal. Bij

de behandeling van de acute prostatitis is het reeds genoemde cotrimoxazol het middel van keuze. Eventueel komt een quinolon in aanmerking.

Er is een aantal potentiële indicaties voor parenterale antibiotica in de eerste lijn. Deze zullen in het artikel van Van der Meer e.a. in dit nummer worden besproken.

Beoordeling van het effect van de therapie

Indien de vermoede verwekker inderdaad de oorzaak van de infectie is, kunnen we doorgaans binnen 1 tot 3 dagen een gunstige reactie op de ingestelde therapie verwachten.

De snelheid van reactie hangt samen met gastheerfactoren, de verwekker en de gekozen therapie. Zo kan men bij een patiënt met min of meer normale gastheerweerstand en een pneumokokkenpneumonie binnen 24 uur na de start van penicillinetherapie een temperatuursdaling verwachten. De reactie op therapie kan bij andere infecties (bijvoorbeeld een acute pyelonefritis of een salpingitis) ondanks een juiste therapie wat langer op zich laten wachten.

De parameters voor het resultaat van de therapie verschillen uiteraard per patiënt. In de huisartspraktijk zullen het vrijwel uitsluitend de subjectieve toestand van de patiënt, het klinische beeld, het temperatuur-

beloop zijn, die de medicus leiden in de beoordeling. Aan de hand van zulke parameters en van klinische ervaringen zal men bovendien de behandelingsduur bepalen (vide infra). Indien het behandelingsresultaat niet in overeenstemming is met de verwachting, moet naar een oorzaak hiervoor worden gezocht en moet niet direct op een ander antibioticum worden overgegaan. De punten die men op dat moment dient te overwegen, zijn weergegeven in tabel 3.

De duur van de therapie

Met behulp van de reeds genoemde parameters en op grond van klinische ervaringen met soortgelijke infecties kan in het algemeen de duur van de behandeling worden bepaald. Slechts bij uitzondering zal de huisarts zich laten leiden door resultaten van aanvullend onderzoek.

Wanneer men de behandelingsduur, zoals die voor verschillende infectieziekten wordt aangegeven beziet, valt op dat voor een aantal infecties de geadviseerde behandelingsduur de laatste jaren korter is geworden (bijvoorbeeld 5 dagen in plaats van 10 dagen).

Slotwoord

In het voorafgaande is geprobeerd de basis voor de antimicrobiële therapie aan te geven. Het belangrijkste verschil met ande-

Tabel 3. Redenen voor onvoldoende reactie op therapie

-
- 1 De duur van de behandeling is te kort geweest voor een klinisch effect.
 - 2 De klinische (of microbiologische diagnose) is onjuist.
 - 3 De therapie is onjuist geweest:
 - a er is een verkeerd antibioticum gekozen;
 - b de infectie wordt onvoldoende bereikt, doordat:
 - de dosis te laag is;
 - de resorptie na orale toediening slecht is;
 - de infectiehaard moeilijk bereikbaar is als gevolg van:
 - vascularisatiestoornis
 - abces of empyeem
 - corpus alienum
 - infectie in moeilijk bereikbaar deel van het lichaam
-

re vormen van therapie is dat de antimicrobiële therapie onmiddellijke implicaties heeft voor de commensale en omgevende flora. Iedere medicus die antimicrobiële therapie voorschrijft, draagt medeverantwoordelijkheid voor het probleem van de resistente flora. Bewustwording op dit punt en terughoudendheid in het voorschrijfgedrag zijn essentieel.

Literatuur

- 1 Kunst MW, Mattie H. Absorption of pivampicillin in postoperative patiënts. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 8: 11-4.
- 2 Meenhorst PL, Mattie H, Hermans J. Comparative clinical study on the absorption of orally administered amoxycillin and bacampicillin. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14: 267-74.

Trefwoorden

antibiotica
infectieziekte
farmacotherapie