



Dosering van antibiotica bij courante infecties in de ambulante praktijk

Emmanuel De Laere

Labo Microbiologie

25/10/2007

Ontstaan en verspreiding antibioticaresistentie

- Resistentiemechanismen:
 - Opname van resistentiegenen
 - Plasmidegecodeerde TEM β -lactamasegen bij *E.coli*, *Haemophilus influenzae*, gonokokken
 - Mutaties eigen genoom
 - Fouten genetische codering tijdens celdeling
 - Uitselectie van minder gevoelige bacteriën
 - Kans op selectie groter bij vaker gebruik AB
 - Slechts 1 mutatie nodig voor resistentie
 - Meestal specifiek, niet altijd (*Pseudomonas* sp.)
- Verspreiding
 - Klonale versus polyklonale verspreiding
- Ontwikkeling nieuwe AB?

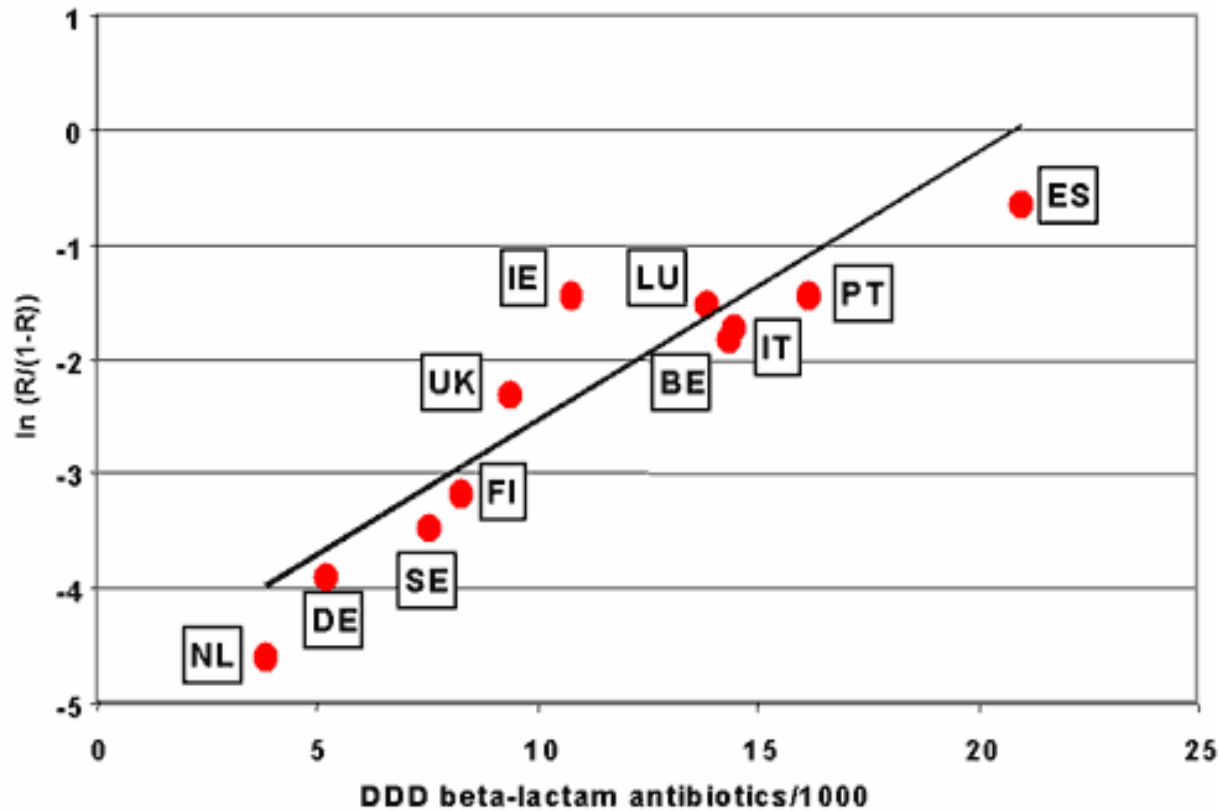
Resistentie in Europa

Vóórkomen (in %) van resistente pathogene micro-organismen in een aantal Europese landen in 2005*

| bacterie† | land | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------|--------|---------------------------|--------|-------|----------------|----------------|--------|----------------|-----------------|----------------|----------------|--------------|-------------|
| | Portu- gal | Italië | Groot- Brittan- nië | Spanje | Polen | Frank- rijk | Duits- land | België | Hon- garije | Oos- tenrijk | Slo- wakije | Neder- land | Fin- land | Zwe- den |
| penicillineresistente <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 17 | 9 | 4 | 25 | 33 | 36 | 5 | 12 | 22 | 5 | 0 | 1 | 7 | 4 |
| MRSA | 47 | 37 | 44 | 27 | 24 | 27 | 21 | 31 | 19 | 14 | 19 | 1 | 3 | 1 |
| vancomycineresistente <i>Enterococcus faecium</i> | 34 | 21 | 33 | 5 | 5 | 3 | 11 | 14 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| <i>Escherichia coli</i> met resistentie tegen: | | | | | | | | | | | | | | |
| chinolonen | 29 | 29 | 17 | 29 | 20 | 14 | 24 | 17 | 20 | 20 | 14 | 11 | 8 | 9 |
| aminoglycosiden | 13 | 12 | 8 | 11 | 7 | 7 | 18 | 5 | 10 | 6 | 9 | 10 | 3 | 2 |
| 3e-generatiecefalo- sporinen | 12 | 9 | 6 | 8 | 5 | 3 | 2 | 4 | 2 | 4 | 8 | 3 | 2 | 2 |
| gemiddelde resistentie | 25 | 20 | 19 | 18 | 16 | 15 | 14 | 14 | 12 | 8 | 8 | 5 | 4 | 3 |

Antibioticumresistentie en overgebruik

Statistisch significante directe correlatie tussen β -lactamAB en % PNSP



Bronzwaer, Emerg Inf Dis 2002;8;278

Antibioticumresistentie en misbruik

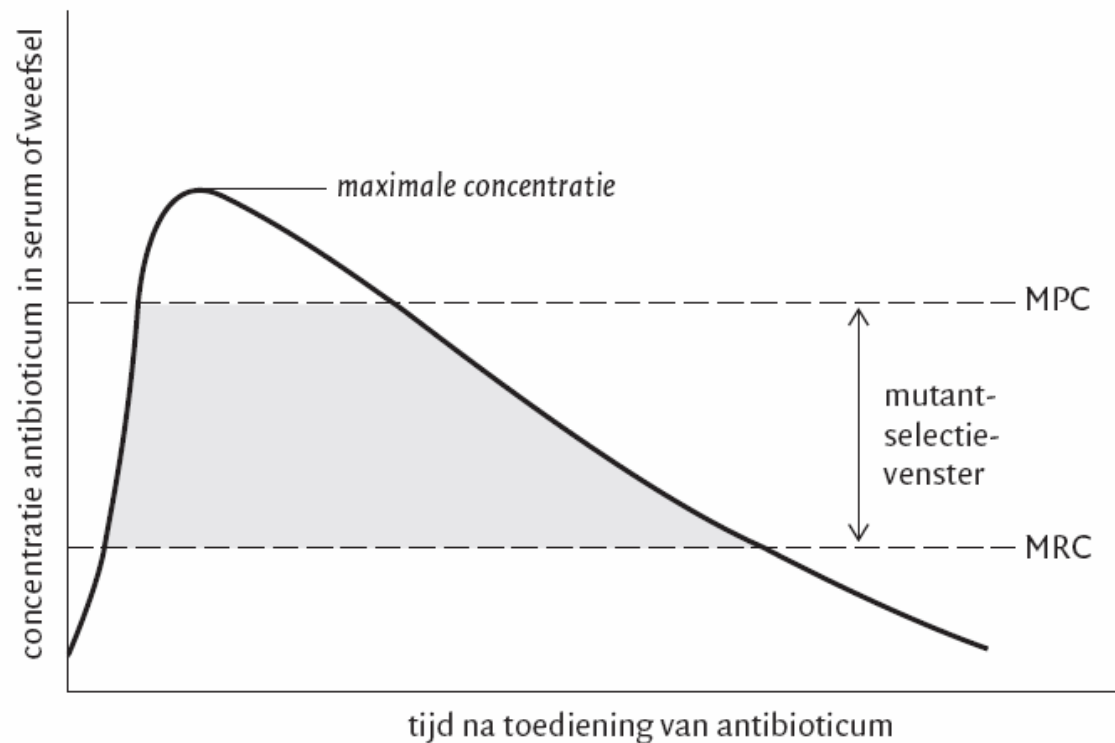
- Keuze van meest geschikte AB suboptimaal
- Te lange behandelingsduur
- Onaangepaste frequentie van toediening
- Te lage dosering
- Herhaalde antibioticakuren bij dezelfde patiënt (met verschillende molecules)
- Herhaalde antibioticakuren binnen één gemeenschap of een bredere populatie (met verschillende molecules).

Table 6.—Odds Ratios for Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSp) Carriage According to Daily Dose and Duration of the Last Antibiotic Used During the Previous 30 Days*

| Variable | No. of Children | No. of PRSp Carriers | Unadjusted OR (95% CI) | P Value | Adjusted OR (95% CI) | P Value |
|-----------------------|-----------------|----------------------|------------------------|---------|----------------------|---------|
| Last β -lactam | | | | | | |
| Daily dose | | | | | | |
| No use† | 780 | 10 | 1.0 | | 1.0 | |
| Low† | 84 | 6 | 5.9 (2.1-16.7) | .002 | 7.5 (2.5-22.8) | <.001 |
| High | 54 | 0 | NA | .9 | NI | |
| Missing‡ | 23 | 0 | NA | .9 | NI | |
| Duration of treatment | | | | | | |
| No use† | 780 | 10 | 1.0 | | 1.0 | |
| Long† | 138 | 6 | 3.5 (1.3-9.8) | .02 | 3.9 (1.4-11.2) | .01 |
| Short | 23 | 0 | NA | .9 | NI | |
| Last aminopenicillin | | | | | | |
| Daily dose | | | | | | |
| No use† | 835 | 11 | 1.0 | | 1.0 | |
| Low† | 61 | 5 | 6.7 (2.2-19.9) | .003 | 9.6 (2.9-31.5) | <.001 |
| High | 30 | 0 | NA | .9 | NI | |
| Missing | 15 | 0 | NA | .9 | NI | |
| Duration of treatment | | | | | | |
| No use† | 835 | 11 | 1.0 | | 1.0 | |
| Long† | 91 | 5 | 4.4 (1.5-12.8) | .01 | 5.2 (1.5-18.1) | .003 |
| Short | 15 | 0 | NA | .9 | NI | |
| Last cephalosporin | | | | | | |
| Daily dose | | | | | | |
| No use† | 877 | 14 | 1.0 | | 1.0 | |
| Low† | 27 | 2 | 4.9 (1.1-22.9) | .08 | 5.4 (1.3-25.8) | .04 |
| High | 27 | 0 | NA | .9 | NI | |
| Missing | 10 | 0 | NA | .9 | NI | |
| Duration of treatment | | | | | | |
| No use† | 877 | 14 | 1.0 | | 1.0 | |
| Long† | 53 | 2 | 2.4 (0.5-10.9) | .2 | 2.3 (0.5-10.7) | .3 |
| Short | 11 | 0 | NA | .9 | NI | |

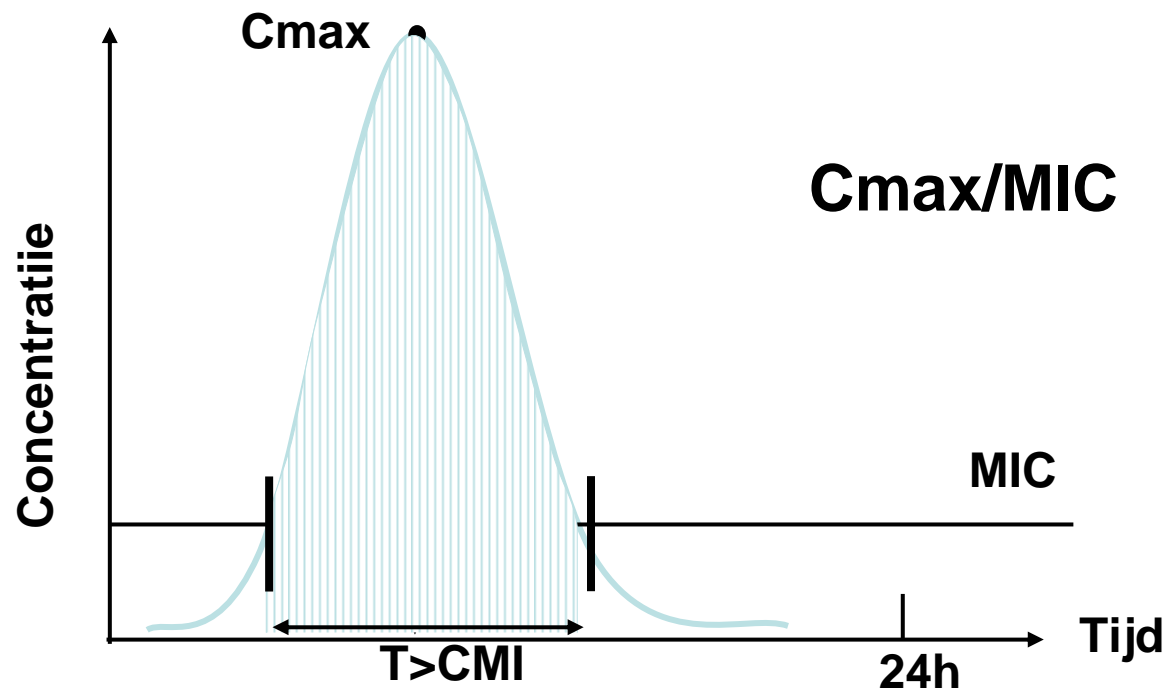
Preventie van uitselectie

- Verminderen selectiedruk door
 - Even effectieve AB met nauwer spectrum
 - selecterende concentraties aanpassen



PK/PD variabelen

- **T>MIC** : penicillines, cefalosporines, macroliden, oxazolidinones
- **Cmax/MIC** : aminoglycosiden
- **AUIC (of 24u AUC/MIC)** : FQ, tetracyclines, ketolides, azithromycines, streptogramines



$$\text{AUIC} = \frac{\text{AUC}}{\text{MIC}}$$

Units = Tijd (u)

Oordeelkundig AB-gebruik

- 4 paradigmata:
 - Acute infecties ambulante patiënten
 - Acute infecties gehospitaliseerde patiënten
 - Chronische infecties (TBC, HIV, ...)
 - Landbouw / diergeneeskunde
- Criteria van AB-gebruik afhankelijk van paradigma tot paradigma

Acute infecties lage luchtwegen

- Pneumokokken >50%
- Invasieve infecties (sepsis, meningitis)
- Gevoeligheid?
 - Nog steeds zeer gevoelig voor peni
 - Peni-I (MIC 0.1-1mg/l): 10,9%
 - Peni-R (MIC>1mg/l): 0,7%
- Geen productie van β -lactamase: geen amoxy-clav!
- Geen macroliden of tetracyclines: >30% R!
- Indeling:
 - Acute bronchitis: geen AB
 - CAP: thuisbehandeling met antibiotica
 - Ernstig ziektebeeld en hoog mortaliteitsrisico: hospitalisatie

CAP met laag mortaliteitsrisico

- Eerste keuze:
 - *amoxicilline* 3 x 1 g per dag ged 8d
- Alternatief niet-IgE allergie:
 - *cefuroxim axetil* 3 x 500 mg per dag ged 8d
- Alternatief bij IgE allergie:
 - *moxifloxacine* 1 x 400 mg per dag ged 8d
- Indien er geen verbetering optreedt binnen 48 uur: mogelijkheid van atypische pneumonie overwegen.
 - *azithromycine* 1 x 500 mg per dag ged 3d
 - *clarithromycine* 2 x 500 mg per dag ged 8d
- Indien geen verbetering na 48 uur alsnog hospitaliseren

3 dagen versus 8 dagen?

Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study

| Outcomes | Three day treatment group | Eight day treatment group | Difference (95% CI) |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------|
| Day 10: | | | |
| Clinical cure (per protocol analysis) | 50/54 (93) | 56/60 (93) | 0.1 (-9 to 10) |
| Clinical cure | 50/56 (89) | 56/63 (89) | 0.4 (-11 to 12) |
| Bacteriological success | 22/25 (88) | 19/20 (95) | -7 (-23 to 9) |
| Radiological success | 48/56 (86) | 52/63 (83) | 3 (-10 to 16) |
| Day 28: | | | |
| Clinical cure (per protocol analysis) | 47/52 (90) | 49/56 (88) | 2 (-9 to 15) |
| Clinical cure | 47/56 (84) | 49/63 (78) | 6 (-8 to 20) |
| Bacteriological success | 20/25 (80) | 15/20 (75) | 5 (-20 to 30) |
| Radiological success | 48/56 (86) | 50/63 (79) | 6 (-7 to 20) |

All analyses were by intention to treat, unless indicated otherwise.

Al Moussaoui *BMJ* 2006;332;1355

3 dagen versus 8 dagen?

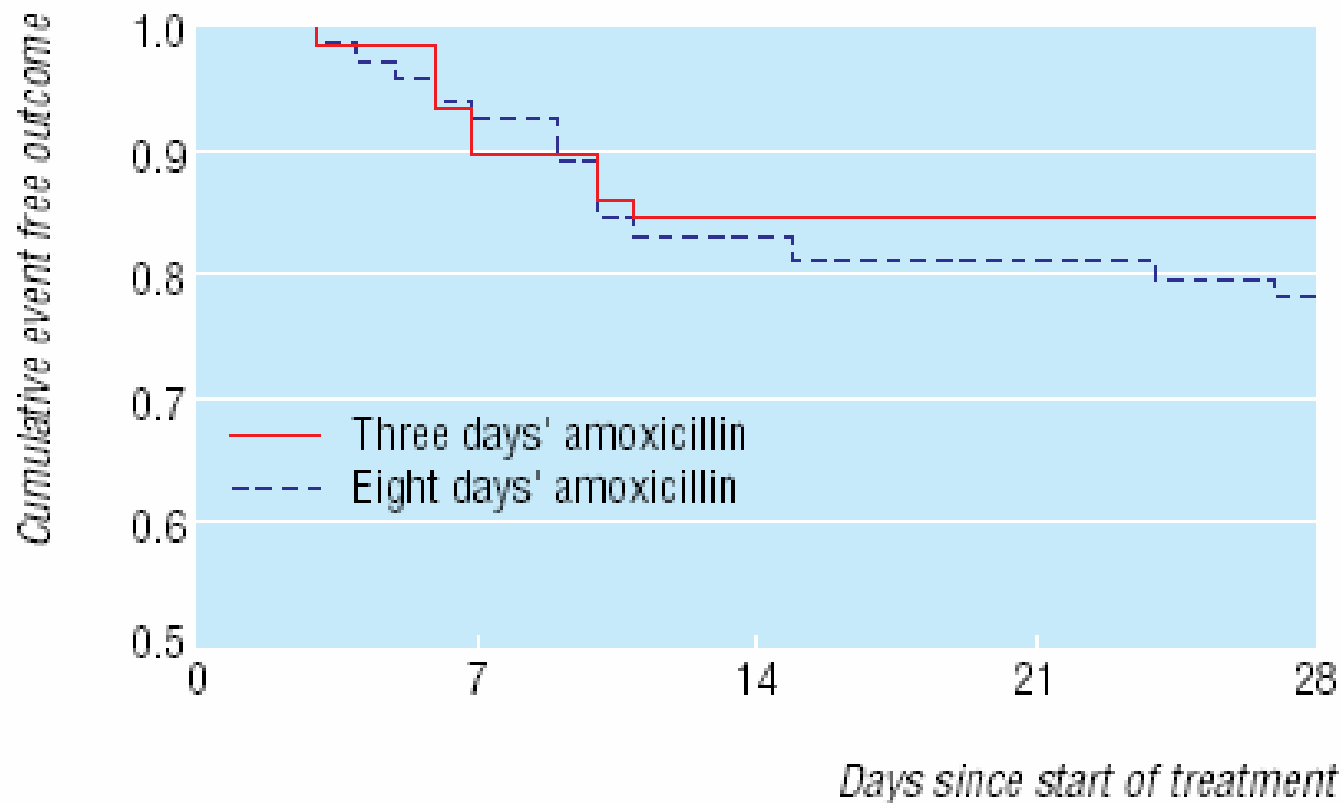
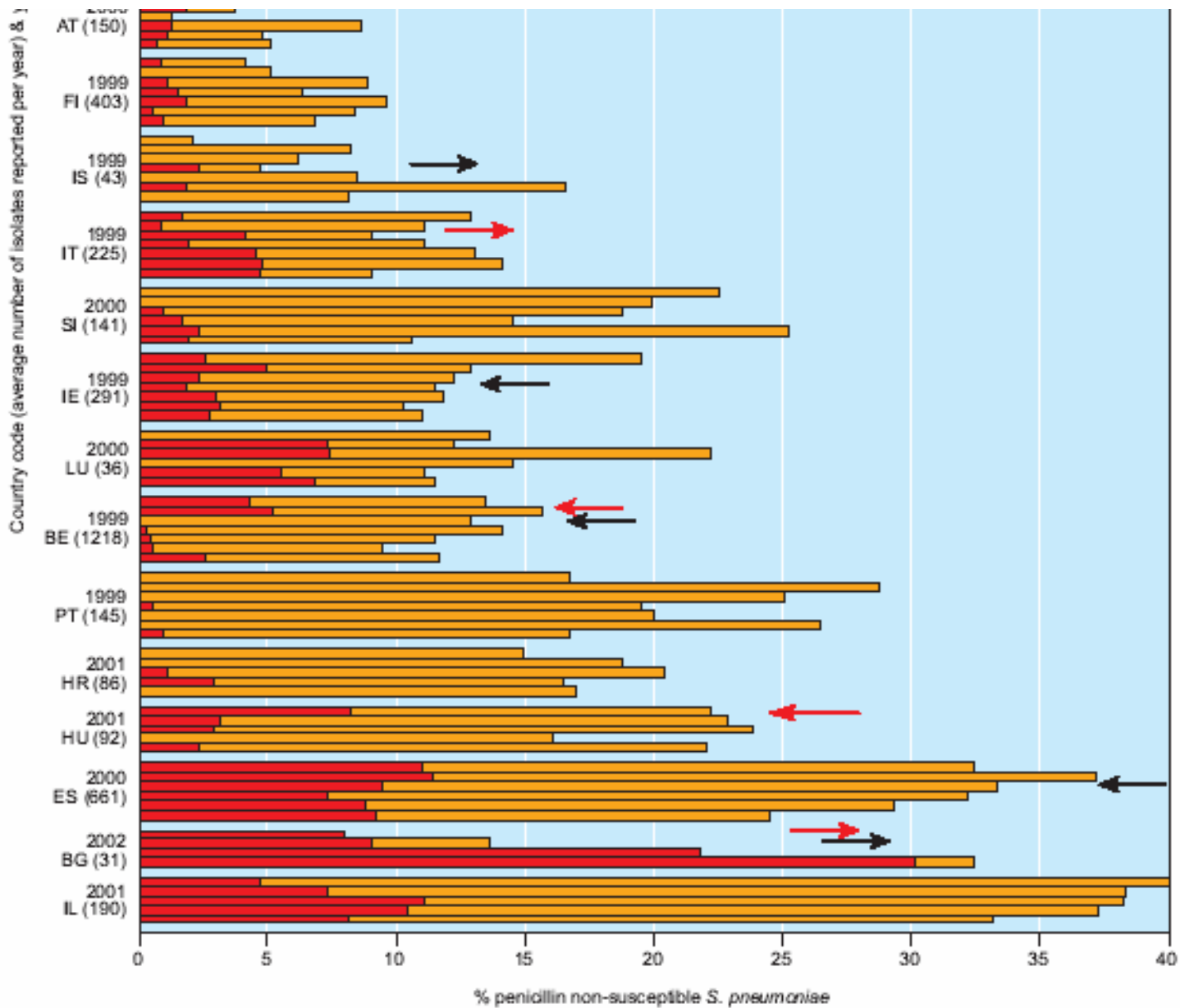


Fig 3 Proportion of patients considered clinical successes in intention to treat population. Day 3=day of randomisation

Dalend verbruik – Dalende resistentie?

%PNSP EU 2001-2005



Acute cystitis

- Diagnostiek: dipstick, cultuur
- Discrepantie ambulante praktijk / labogegevens
- Dysurie, urgency en frequency: PPW>80%
- Cave FQ resistentie: gereserveerd voor gecompliceerde UTI met **gedocumenteerde** gevoeligheid
- idem TMX-SMX: >30% R
- Behandeling 3 dagen even effectief als 7-10 dagen

Acute cystitis

- Niet-verwikkelde cystitis bij de vrouw:
 - *nitrofurantoïne* 3 x 100 mg per dag ged 3d
- Niet-verwikkelde cystitis bij de zwangere vrouw:
 - *amoxicilline* of *nitrofurantoïne* (niet op 2w voor zwangerschap)
- Recidiverende urineweginfecties (>3 episodes / jaar of >2 / 6 m):
 - documenteren en FQ overwegen

FQ % resistentie EU 2001-2005

