

INFECTIEUZE URGENTIES

D.C. KNOCKAERT

Maart 2006

Infecties vormen voor alle artsen, ook voor urgentieartsen een kwantitatief belangrijk deel van de pathologie.

In het ziekenhuis gaat het vooral om bacteriële en in toenemende mate schimmelinfecties terwijl in de huisartsenpraktijk virale (luchtwegen) infecties relatief belangrijker zijn. Op de spoedgevallenafdeling staat men in Europa op de grens tussen deze 2 werelden. Omdat in de USA, door het ontbreken van een goede eerstelijns geneeskunde, relatief meer banale problemen op een spoedgevallenafdeling gezien worden kan men een aantal Amerikaanse aanbevelingen niet zomaar overnemen.

In de aanpak van infectieuze urgenties moet men zowel met banale problemen als met een aantal meer zeldzame maar zeer snel fataal verlopende aandoeningen rekening houden. Het is fout bij iedere koorts een septische shock te vermoeden en onmiddellijk een zeer breed spectrum antibioticatherapie te starten.

In het beleid moet ook altijd onderscheid gemaakt worden tussen thuis opgelopen infecties (**community acquired**) en in het ziekenhuis opgelopen infecties (**nosocomial**). De empirische therapie op spoed verschilt daarom (is eenvoudiger) van die op intensieve zorgen en het is fout de schema's van intensieve zomaar te gebruiken voor spoedgevallenpatiënten die meestal infecties van het community acquired type hebben. In deze uiteenzetting zullen we vooral aandacht besteden aan de empirische therapie van bacteriële infecties. De diagnostiek, de definitieve therapie, preventieve antibiotische therapie en niet bacteriële infecties (atypische luchtwegpathogenen, tbc, virale infecties, schimmel- en parasitaire infecties) zullen kort besproken worden.

I. BACTERIELE INFECTIES

A. DIAGNOSE

Diagnose van infectie is zelden een probleem bij de mentaal normale persoon. Bij kleine kinderen en bejaarden kunnen infecties zich zeer atypisch presenteren. Kreunen, sufheid, acute mentale deterioratie, adynamie, (herhaald) vallen zijn vaak de enige uiting. Hypothermie is ook niet zo ongewoon bij bejaarden met een ernstige infectie. Bij een ernstig klinisch beeld moet de behandeling zo snel mogelijk gestart worden, dus vóór de diagnose van de infectiefocus gesteld is. Vooraleer met antibiotica te starten neemt men voldoende bloed kweken (minimum 40 ml met aërobe en anaërobe sets in één afname of op verschillende tijdstippen met een interval van een half uur of langer zo klinisch verantwoord), een urinekweek en een kweek van goed bereikbare, normaliter steriele specimens zoals pleuraal vocht, ascites, gewrichtsvocht, abces, Het heeft geen zin te blijven wachten op een sputumstaal (eventueel neemt men een trachea-aspiraats) gezien de matige diagnostische waarde van sputumkweek. In geval van overwhelming (bilateraal) longlijden moet echter dringende broncho-alveolaire lavage (BAL) overwogen worden waarbij dan uitgebreide infectieuze screening (viraal, bacterieel inclusief legionella, tb, pneumocystis, ...) en immunologische evaluatie gebeurt. Vergeet in deze gevallen de niet infectieuze inflammatoire oorzaken niet zoals: Good-Pasture syndroom, Churg-Strauss, Wegener, BOOP,... omdat corticosteroiden hier levensreddend kunnen zijn.

Bij vermoeden van **bacteriële endocarditis** is niet alleen het volume van de bloedkweek belangrijk maar gespreide afname(minimum 3) op verschillende tijdstippen belangrijk.

Bij **osteomyelitis** moet men ten alle prijze een microbiologische diagnose nastreven. Multipiele hemoculturen zijn nodig en indien enigszins klinisch verantwoord wacht men met antibiotica tot de bloedkweek positief is, zoniet wordt een naaldbiopsie en bij voorkeur zelfs chirurgische biopsies genomen.

Bij **septische arthritis** daarentegen start men met antibiotica na staalname voor de kweek van het gewichtsvocht.

Gezien de standaard van goede zorg bij **bacteriële meningitis** erin bestaat zo snel mogelijk (zeker binnen het uur, liefst binnen het half uur) antibiotica te geven, moet men duidelijk diagnoseregels respecteren om vertraging van de therapie te voorkomen..

Bij een zeer ernstig beeld (meningitis met purpura) geeft men onmiddellijk (dus zelfs prehospital) de aangepaste antibiotica, eventueel zelfs zonder bloedkweek (in de prehospitalsetting). De stelling dat geven van AB in de prehospitalfase niet mag omdat dit het risico op shock door vrijstelling van endotoxines van de gedode bacteriën

zou verhogen is wetenschappelijk niet onderbouwd en wordt in de peer-reviewde literatuur zelfs tegengesproken. Hoe vlugger men de bacteriële proliferatie in het CZS remt hoe beter de prognose.

In het ziekenhuis wordt, indien mogelijk, lumbaal punctie uitgevoerd vooraleer de therapie te starten. CT-scan moet enkel uitgevoerd worden vóór LP in geval van papiloedeem, in geval van coma en bij focale neurologische tekens. Dit zijn de situaties waar men een intracraniële massa (o.a. abces) moet vermoeden en waar LP tot inklemming kan leiden. Wanneer men voorziet dat de diagnostische aanpak ertoe zal leiden dat de therapie niet binnen het half uur tot uur zal kunnen ingesteld worden, start men de antibiotische therapie na de bloedkweken en neuskweek. In deze gevallen kan men overwegen op het cerebrospinaal vocht naast kweek ook antigeendetectie te laten uitvoeren. Recent is het nut van kortstondig (2 of 4 dagen met voorkeur voor 2 dagen gezien de reeds veel langer bestaande ervaring in pediatrie met het 2 dagen schema) corticosteroïdengebruik samen met (niet na enkele uren!) antibiotica ook bij volwassenen aangetoond (dexamethasone 2 maal 0,4 mg/kg/d gedurende 2 dagen of 4 maal 10 mg gedurende 4 dagen).

Bij minder ernstige presentatie start men de antibiotica in functie van de bevindingen bij LP. Bij twijfel over de bacteriële aard geeft men antibiotica die dan na 48 uur eventueel kunnen stopgezet worden zo het geheel van de testresultaten de diagnose van bacteriële meningitis onwaarschijnlijk maken.

B. EMPIRISCHE THERAPIE

Onder empirische therapie verstaat men de therapie die men instelt vooraleer men over microbiologische gegevens beschikt zoals aard van de kiem en antibiotische gevoeligheid. Dit is geen blinde therapie maar een therapie gericht naar de meest waarschijnlijke verwekkers en hun antibiotische gevoeligheid. Antibiotica worden in alle takken van de geneeskunde te gemakkelijk voorgeschreven. Antibiotica zijn aangewezen wanneer men een bacteriële infectie vermoedt of gediagnosticeerd heeft. Telkens men overweegt antibiotica voor te schrijven moeten dus een reeks vragen worden beantwoord.

1) Is er infectie ?

Een klassieke fout is **koorts** steeds als teken van bacteriële infectie te beschouwen.

Ten onrechte wordt ook bij **verhoogde leucocytose** vaak met antibiotica gestart. Op een spoedgevallenafdeling ziet men veel patiënten met "admission" leucocytosis tot

15 - 18.000/mm³, toe te schrijven aan stress, en normaliserend binnen de enkele uren. Wanneer er daarbij ook nog lichte temperatuurstijging is (admission fever: een "normaal" stress geïnduceerd fenomeen) is de verleiding zeer groot om empirisch antibiotica te geven.

Een verhoogde **bloedbezinking of CRP** waarde als enige bevinding is nooit een indicatie voor een antibiotische therapie en de differentiëring tussen bacteriële en virale infectie op basis van CRP is niet mogelijk. Wat procalcitonine bepaling bijbrengt zal de toekomst uitwijzen maar wij betwijfelen de specificiteit van deze bijkomende test. Bij koorts die langer dan 10 tot 14 dagen bestaat start men best geen empirische therapie, wel een diagnostische exploratie.

Gaat het om een bacteriële infectie ?

De oorzaken van koorts en ook van infectieuze koorts zijn zeer heterogeen en samengevat in tabel 1. Deze lange lijst moet volstaan om de reflex 'koorts is antibiotica voorschrijven' kritisch te bekijken.

3) Is een antibioticum nodig voor deze bacteriële infectie? (infectie versus kolonisatie)

Voor een furonkel volstaat vaak incisie.

Bij kathetersepsis volstaat het in een aantal gevallen de catheter te verwijderen.

Bij pyurie bij een patiënt met een blaassonde zonder koorts geeft men geen antibiotica.

Aanwezigheid van bacteriën betekent niet altijd invasieve infectie maar kan enkel kolonisatie zijn. Bij geïntubeerde patiënten vindt men na enkele dagen praktisch altijd gram-negatieven in het sputum en doorligwonden zijn praktisch altijd gekoloniseerd met gram-negatieven en andere kiemen. Kolonisatie behandelt men niet.

4) Wat is het meest aangewezen antibioticum ?

Dit hangt hoofdzakelijk af van de verwachte bacteriën en hun resistentiepatroon. Hiervoor moet men voor elke infectiefocus de belangrijkste kiemen kennen en voor deze kiemen de antibiotische gevoeligheid.

In tabel 2, 3 en 4 is de rationele basis van de empirische antibiotische therapie in het ziekenhuis samengevat, namelijk voor elke focus de 3-4 voornaamste micro-organismen (tabel 2), voor elk micro-organisme de eerste keuze antibiotica (tabel 3) en voor elke klasse antibiotica het werkingsspectrum en de voornaamste lacunes in dit spectrum (tabel 4).

Farmacokinetische en farmacodynamische overwegingen zoals postantibiotisch effect, nevenwerkingen en kostprijs spelen ook mee in de keuze van het antibioticum. Parenterale toediening is steeds te verkiezen bij ernstige infecties maar is niet verplicht bij minder zieke patiënten indien het antibioticum gastro-intestinaal goed geresorbeerd wordt. Ofloxacin (tarivid), levofloxacin (tavanic), nitroimidazoles (flagyl-tiberal), co-trimoxazole, clindamycine (dalacin) en linezolid (Zyvoxid[®]) worden praktisch volledig geresorbeerd en kosten peroraal veel minder.

Bij meningitis moet men zich beperken tot de middelen die goed penetreren doorheen de bloedsheerbarrière. Zeer forse dosissen zijn nodig (24 M.E. penicilline, 6 x 2 ampicilline, 6 x 2 g cefotaxime, 2 x 2 g ceftriaxone).

Nevenwerkingen leert men meestal pas goed kennen als men een middel een tijdje gebruikt. De regel is dan ook dat men voorzichtig is bij het voorschrijven van de nieuwste middelen en deze enkel gebruikt zo ze een meerwaarde hebben.

a) Focus

Indien anamnese, klinisch onderzoek en eerste technisch bilan (laboratorium- en urine-onderzoek, RX-thorax, echografie) geen aanknopingspunt bieden, zal men een breed-spectrum antibioticum geven. Een goede anamnese en klinisch onderzoek, aangevuld met het voorgestelde beperkte technische bilan, laat echter toe in 80 tot 90 % der gevallen de infectiefocus te lokaliseren.

Wanneer we naar de luchtwegen infecties (tabel 2) kijken komt goed naar voor dat de "focus" zo scherp mogelijk moet gedifferentieerd worden. Een rhinopharyngitis en acute bronchitis vereist geen antibiotica en als men zich toch verplicht voelt een antibioticum voor te schrijven, gebruikt men een macrolide (of tetracycline) gezien mycoplasma wel een tracheobronchitis kan veroorzaken. Een COPD opstoot vereist een andere aanpak dan pneumonie. Aspiratiepneumonie moet steeds overwogen worden bij patiënten met neurologische afwijkingen (slikstoornissen o.a. bij Parkinsonpatiënten), met bewustzijnsvermindering (ook de alcoholieker !), bedlegerige patiënten, patiënten met maagsonde,

Bij prostatitis, epididymitis en ascenderende gynecologische infectie moet men anamnestic het risico voor gonokokken en chlamydia inschatten.

Bij bacteriële meningitis heeft men een zeer typisch leeftijdsgebonden spectrum van verwekkers (tabel 2). Met uitzondering van listeria zijn alle andere verwekkers gevoelig voor 3e generatie cefalosporines (ceftriaxone, rocephine[®] en cefotaxime, claforan[®]) die ook zeer goed penetreren in het centraal zenuwstelsel. Wanneer men met listeria rekening moet houden wordt ampicilline (of amoxicilline) of co-trimoxazole aan de empirische therapie toe gevoegd. Door de introductie van

H.influenzae vaccinatie bij kinderen is de incidentie van H.influenzae meningitis spectaculair gedaald in de westerse wereld.

b) Antibiotische gevoeligheid van bacteriën

Voor de opbouw van een bruikbaar empirisch behandelingsschema in functie van de verwachte bacterie, deelt men de bacteriën best in 7 groepen in (tabel 3), namelijk 3 groepen grampositieven (stafylokokken, streptokokken, enterokokken), 3 groepen gramnegatieven, (1) klassieke gram-negatieven zoals E.Coli, Klebsiella, Proteus, Salmonella, e.a. 2) hospitaal gram-negatieven zoals Pseudomonas, Enterobacter, Serratia, en 3) "COPD gram-negatieven", nl. H.influenzae en M.catarrhalis). De anaeroben vormen de laatste groep. Meningokokken, die gram-negatieve diplokokken zijn, kan men qua antibiotische gevoeligheid als streptokokken beschouwen en dan veeleer als S. pyogenes en niet als S. pneumoniae

Voor iedere groep moet men een viertal bruikbare antibiotica selecteren (tabel 3).

In de empirische therapie moet men minder met coagulase negatieve stafylokokken rekening houden. Het zijn weliswaar belangrijke verwekkers van nosocomiale sepsis (kathetersepsis, recente kunstklep en prothese chirurgie ...) maar deze sepsis is zelden snel levensbedreigend. Hun antibiotische gevoeligheid is meestal vergelijkbaar met die van S. aureus maar wel minder voorspelbaar.

In de streptokokkengroep is vooral S. pneumoniae belangrijk. De erythromycine resistentie van S. pneumoniae is hoog (30-35 % voor invasieve stammen in 2001-2005) en penicillineresistentie is in België een minder groot probleem dan in de USA en een aantal Europese landen (17,6 % van de invasieve stammen hadden een verminderde gevoeligheid voor penicilline in 2000; 34 % van deze 17.6 % behoorden tot de categorie van "echte resistentie" met MIC meer dan 1 mg/l; in 2001 was dit 15% met slechts 1% (!) van deze 15% "echt resistent"; in 2005 13% verminderde gevoeligheid en 27 % hiervan "echt resistent"). In Oost-Europa en Spanje vertoont meer dan 50 % van de pneumokokken een verminderde penicilline gevoeligheid. De situatie in België wordt nauwkeurig opgevolgd.

S.pyogenes is vooral belangrijk voor keelinfecties en huidinfecties en voor het zeldzame streptococcal toxic shock syndroom en necrotiserende fasciitis. In landen zoals Finland, Spanje en Griekenland is macroliden resistentie reeds klinisch relevant; bij ons en de USA nog niet hoewel het gerapporteerd wordt. Bij een massief inoculum van S.

pyogenes is penicilline veel minder actief (Eagle effect) en moet men lincosamines (dalacin[®]) gebruiken of aan de behandeling met penicilline toevoegen.

Enterokokken maken deel uit van de mogelijke flora bij cholecystitis-pancreatitis-diverticulitis. Ze kunnen ook (nosocomiale) urinaire infecties veroorzaken en zijn een niet verwaarloosbare oorzaak van kathetersepsis. Ze zijn niet gevoelig voor cefalosporines, wel voor penicilline-ampi-amoxy-piperacilline, glycopeptiden, linezolid en aminoglycosiden (deze laatste niet in monotherapie).

De klassieke gram-negatieven (enterobacteriaceae) zoals E.coli, Klebsiella, Proteus sp. Salmonella kunnen met een hele reeks middelen behandeld worden. Er is wel wat toenemende resistentie tegenover amoxy-clavulaanzuur en 1^o en 2^o generatie cefalosporines. Ampicilline is niet bruikbaar gezien 30 tot 50 % van deze kiemen betalactamase produceren.

De nosocomiale gram-negatieven omvatten vooral Pseudomonas sp, Enterobacter-Citrobacter species, Serratia, Acinetobacter en andere. Hun antibiotische gevoeligheid is minder goed voorspelbaar en men kan bijgevolg slechts een beperkt aantal middelen gebruiken (tabel 3). Wanneer men deze kiemen vermoed zal men ook meestal aminoglycosiden associëren. Ceftriaxone (Rocephine[®]) en cefotaxime (Claforan[®]) zijn hier geen goede keuzes, wel ceftazidim (Glazidim[®]), cefipime (Maxipime[®]), Cefpirome (Cefrom[®]), Tienam[®], Meronem[®] en Tazocin[®] (piperacilline / tazobactam).

De COPD gram-negatieven kunnen gemakkelijk behandeld worden. Eerste generatie cefalosporines zijn echter onvoldoende actief tegenover H.influenzae. Omwille van de β lactamase produktie door H.influenzae is ampicilline-amoxycilline hier niet meer aangewezen, wel amoxy-clav.

Anaerobe flora kan aangetroffen worden bij mondbodem infecties en verwikkelde keelinfecties, aspiratiepneumonie, cholecystitis, diverticulitis, P.I.D., doorligwonden, diabetische voet en bijtwonden.

Anaeroben en zeker die uit de g.i. tractus vertonen een toenemende resistentie tegenover penicilline (door β lactamase produktie). Daarom wordt penicilline (hoge dosis) enkel nog overwogen bij anaeroben van de mondfloor (aspiratiepneumonie) en ook voor die indicatie gebruikt men beter de klassieke anti-anaeroben antibiotica (zie tabel 3).

Bij minder ernstige infecties bij walk-in patiënten heeft men voor de voornaamste micro-organismen de volgende **keuzemogelijkheden**.

Voor **S. aureus** kan men een methicilline analoog, een 1^o of 2^o generatie cefalosporine, een fluoroquinolone, dalacin, een macrolide of cotrimoxazole aanwenden.

Voor **streptokokken** penicilline, ampi, amoxicilline, 1° generatie cefalosporines, macroliden, dalacin, tetracyclines, cotrimoxazole (echter niet actief tegen *S. pyogenes*). Klassieke fluoroquinolones zijn hier niet aangewezen; de nieuwere zoals levofloxacin (tavanic®), moxifloxacin (avelox®, proflox®)... zijn wel voldoende actief tegen *S. Pneumoniae*.

Lage urinaire infecties met enterokokken kunnen behandeld worden met ampicilline maar meer invasieve infecties vereisen combinatietherapie met aminoglycosiden.

Linezolid (Zyvoxid®) is actief tegen grampositieven maar enkel terugbetaald in heel specifieke omstandigheden (resistentie, intolerantie voor andere middelen).

Voor de **COPD gram-negatieven** (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) gebruikt men amoxy-clavulaanzuur, 2° generatie cefalosporines, een fluoroquinolone, cotrimoxazole of tetracyclines.

Thuis verworven **klassieke gram-negatieven** zijn meestal nog gevoelig voor amoxy-clavulaanzuur, 1° en 2° generatie cefalosporines, fluoroquinolones, cotrimoxazole en tetracyclines.

c) Antibiotica

De voornaamste indicaties en lacunes van iedere groep antibiotica zijn geresumeerd in tabel 4.

1. β-lactam antibiotica

1) Penicilline

Penicilline G is een eng spectrum antibioticum dat alleen bruikbaar is bij streptokokkeninfecties en meningokokkeninfecties. Bij een massieve *S. pyogenes* invasie is penicilline minder actief (Eagle effect) en moeten lincosamines (dalacin®) zeker aan de behandeling toegevoegd worden. Anaeroben van in de keel zijn vaak nog gevoelig. Men moet wel een hogere dosis (6 x 2 M.E.) geven in geval van vermoeden van anaerobeninfectie. Voor anaeroben infectie onder het diafragma gebruikt men geen penicilline.

2) De Methicilline analogen zijn de zogenaamde penicillinase resistente penicillines. Daartoe behoren oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline, flucloxacilline met als typische indicatie methicilline gevoelige stafylokokken. Deze middelen zijn ook werkzaam tegen streptokokken maar intrinsiek iets minder krachtig dan penicilline of ampicilline.

- 3) Aminopenicillines en hun esters zoals ampicilline, bacampicilline, pivampicilline, amoxicilline hebben de activiteit van Peni-G met daarbij nog activiteit tegen hemophilus influenzae, de klassieke gram-negatieven (enterobacteriaceae) en listeria. Het waren de breedspectrum antibiotica van de zestiger jaren. Klebsiella en Enterobacter species zijn steeds weerstandig tegenover deze middelen. Zowel Hemophilus als klassieke gram-negatieven hebben als gevolg van beta-lactamaseproductie een toenemende resistentie ontwikkelt zodat deze middelen nog maar weinig indicaties hebben.
- 4) De carboxypenicillines zoals carbenicilline en ticarcilline worden praktisch niet meer gebruikt. Ze hebben een spectrum dat beter is dan de aminopenicillines en zijn matig actief tegen pseudomonas.
- 5) De ureidopenicillines: hiertoe behoort het piperacilline (Pipcil[®]) dat een goede antipseudomonas activiteit heeft maar ook nog wel gevoelig is voor beta-lactamase zodat dit middel niet effectief is tegen bv. de klassieke penicilinaze producerende stafylokokken. Ook heel wat gram-negatieven hebben een toenemende resistentie ontwikkelt tegen dit middel.
- 6) Temocilline (Negaban[®]) is een penicilline-type antibioticum dat enkel actief is tegen klassieke gram-negatieven maar niet actief is tegen pseudomonas of acinetobacter en slechts matig actief is tegen Serratia en Enterobacter. Het is zeer weinig gevoelig voor beta-lactamase activiteit en heeft een in tegenstelling met andere penicillines een lang half leven zodat het maar tweemaal per dag moet toegediend worden. (2 x 2 gr).
- 7) Combinatiemiddelen van penicilline-type antibiotica met een beta-lactamase inhibitor.

Door de productie van beta-lactamase door stafylokokken, hemophilus, klassieke gram-negatieven en anaeroben was ampi-amoxycilline minder bruikbaar geworden. Door het associëren van een beta-lactamase inhibitor wordt de werking van het beta-lactamase van het micro-organisme geïnhibeerd en kan het beta-lactam antibioticum opnieuw actief zijn. De klassieke beta-lactamase inhibitoren zijn clavulaanzuur, aanwezig in Augmentin[®] en Clavucid[®] en in Timentin[®] (ticarcilline-clavulaanzuur), tazobactam, aanwezig in Tazocin[®] (piperacillin / tazobactam).

Amox + clavulaanzuur is actief tegen gram-positieven (stafylokokken, streptokokken, enterokokken), COPD gram-negatieven, klassieke gram-negatieven en anaeroben. Intensief gebruik van deze middelen heeft vooral in de groep van klassieke gram-negatieven tot toenemende resistentie geleid. Methicilline-resistente staphilococci zijn ook resistent tegen deze middelen.

Timentin[®] heeft het spectrum van Augmentin[®] maar is intrinsiek actiever tegen klassieke gram-negatieven en bovendien ook actief tegen pseudomonas.

Tazocin[®] heeft ongeveer hetzelfde spectrum maar is nog actiever tegen klassieke gram-negatieven, ook tegen pseudomonas.

8) Monobactams

Tot de groep van de monobactams rekent men aztreonam (Azactam®) wat een beta-lactam antibioticum is met een eng anti-gram negatief spectrum, maar in tegenstelling tot temocilline heeft het ook anti-pseudomonas activiteit. Het is ook zeer weinig gevoelig voor beta-lactamase. Een andere belangrijke eigenschap is dat er bij bewezen type I gemedieerde penicilline-allergie geen cross-allergie bestaat voor Azactam®.

9) Carbapenemen zijn beta-lactam antibiotica met een koolstofatoom i.p.v. een zwavelatoom in positie 1 op de penicillinering.

Tienam® is een combinatie van imipenem (een tienamycine derivaat) met cilistatine, een inhibitor van dehydropeptidase, een imipenem inactiverend nierenzyme.

Het nieuwere carbapenem, meropenem (Meronem®) heeft het voordeel veel minder epileptogeen te zijn. Carbapenemen hebben een zeer breed spectrum zowel tegen gram-positieven inclusief enterokokken, klassieke gram-negatieven, ziekenhuisgram-negatieven, anaeroben en Listeria. Ze zijn niet actief tegen MRSA, sommige pseudomonas species (stentrophomonas maltophilia) en streptococcus faecium. Intensief gebruik van dit middel leidt wel tot resistentievorming vooral bij pseudomonas.

10) Cefalosporines zijn breed-spectrum antibiotica met goede activiteit tegen staphilokokken, streptokokken en gram-negatieven. Cefalosporines zijn echter niet actief tegen enterokokken, methicilline-resistente staphilokokken en listeria en hebben met enkele uitzonderingen zoals cefoxitine (Mefoxine®) en cefotetan (Apacel®) een zeer matige tot slechte activiteit tegen anaeroben.

De activiteit van cefalosporines tegen gram-negatieven is duidelijk verbeterd in de opeenvolgende "generaties".

Eerste generatie cefalosporines zijn actief tegen klassieke gram-negatieven (Enterobacteriaceae) maar slechts matig actief tegen Haemophilus influenzae. Voorbeelden hiervan zijn Cefacidal®, Kefzol®, Duracel®, Keforal®, Velosef®, Ceclor® en Cefaperos®. Deze laatste twee middelen hebben een matige tot aanvaardbare activiteit tegen H.influenzae.

De tweede generatie cefalosporines zijn intrinsiek actiever tegen de klassieke gram-negatieven en zijn ook goed werkzaam tegen de COPD gram-negatieven. Klassieke middelen zijn cefuroxime (Zinacel® en Zinnat®), cefotetan (Apacel®) en cefoxitine (Mefoxin®). Deze laatste twee middelen zijn zoals reeds vermeld ook actief tegen anaeroben.

Tot de derde generatie cefalosporines rekent men klassiek cefotaxim (Claforan®) en ceftriaxone (Rocephine®). Het zijn middelen met een nog betere activiteit tegen klassieke gram-negatieven maar onvoldoende activiteit tegen pseudomonas. Ze hebben een goede activiteit tegen streptokokken en stafylokokken.

Ceftazidime (Glazidime®) en vooral cefipime (Maxipime®) en cefpirome (Cefrom®) worden als vierde generatie cefalosporines geklasseerd. In tegenstelling tot andere cefalosporines zijn ze actief tegen pseudomonas maar deze verbeterde antigram-negatieven activiteit gaat bij ceftazidime, maar niet bij cefipime en cefpirome, gepaard met onvoldoende activiteit tegen staphilokokken en streptokokken. Men kan beter ceftazidime bij de 3° generatie klasseren en cefipime en cefpirome als 4° generatie (met goede anti-grampositieven werking).

2. Aminoglycosiden

Aminglocyosiden hebben excellente activiteit tegen alle gram-negatieven inclusief pseudomonas. Tegen Haemophilus zijn ze slechts matig actief. Ze hebben ook een behoorlijke anti-staphilokokken activiteit. Aminoglycosiden zijn niet actief tegen anaeroben, MRSA en tegen enterokokken in monotherapie. Het is belangrijk om te weten dat aminoglycosiden in een zuur midden (abces en necrosehaard) zeer weinig actief zijn en slecht penetreren in het cerebrospinaal vocht. Ze hebben als voordeel dat ze een zeer snelle bactericide activiteit hebben. Resistentie ontstaat ook vrij traag. Het grote nadeel is hun gekende oto- en nefrotoxiciteit met als gevolg een nauwe therapeutische marge. Ook hun slechte penetratie in abceshaarden is een duidelijk nadeel. Ook hun wisselende kinetiek (functie van de hydratatiegraad) is een nadeel in de acute situaties.

Gezien het distributievolume van aminoglycosiden correleert met het extracellulair water volume moet men een hogere dosis geven bij patiënten met uitgesproken oedemen of ascites en bij belangrijke volume-expansie therapie (shockbehandeling). De dosis moet gereduceerd worden wanneer men een patiënt "ontwatert" (diuretica therapie).

Aminoglycosiden moeten hoog gedoseerd toegediend worden in één gift per dag (bij kinderen in twee giften) en liefst kortstondig 3 tot 5 dagen. Het zijn concentratie- afhankelijke antibiotica met een duidelijk postantibiotisch effect tegen gramnegatieven. De vroegere standaard van 3 x 80 mg gentamycine of tobramycine per dag is achterhaald. Men geeft een dagdosis van 5 mg/kg in 1 gift (of 7,5 mg in 2 giften). Amikacine wordt gegeven in een dosis van 15 mg/kg (ook bij kinderen maar dan in 2 giften). De onderhoudsdosis wordt individueel bepaald op basis van de dal en piekserumspiegel (voor geo en tobra respectievelijk < 0,4 en 10-15 mg/l en voor amika <3 en 40-60 mg/l).

Bij ernstige infecties waarbij gram-negatieven de oorzaak kunnen zijn, zal men meestal aminoglycosiden associëren gezien hun snel bactericid effect. Bij immuungecompromitteerden, bij vermoeden van pseudomonasinfecties en bij shock is dit zeker wenselijk. Wanneer men monotherapie geeft bij kritisch zieke patiënten moet men gebruik maken van 3e generatie cefalosporine of analogen. Wanneer men combinatie therapie met aminoglycosiden geeft volstaan amoxy-clavulaanzuur en 2^o generatie cefalosporines in zeer veel gevallen. Op basis van evolutie en labgegevens kan men het aminoglycoside dan na 2 tot 3 dagen meestal stoppen.

3. Fluoroquinolone antibiotica.

De belangrijkste “oude” middelen zijn ofloxacin (Tarivid[®]), ciprofloxacine (Ciproxine[®]), pefloxacine (Peflacin[®]). Levofloxacine (Tavanic[®]) en moxifloxacine (avelox[®], proflox[®]) zijn zogenaamd “nieuwe” fluoroquinolones. Het zijn breed spectrum antibiotica met zeer goede activiteit tegen klassieke gram-negatieven, COPD gram-negatieven, Neisseriae (meningokokken, gonokokken) en een goede activiteit tegen ziekenhuis gram-negatieven en staphilokokken. Daarenboven hebben ze ook voldoende activiteit tegen mycoplasma, chlamydia en legionella wat nuttig kan zijn in de keuze bij bepaalde luchtwegeninfecties en ascenderende gynecologische infectie. De “oude” zijn slechts matig actief tegen streptokokken en dus minder bruikbaar in de behandeling van luchtwegenproblemen. Recente klinische studies wijzen in tegenstelling tot de microbiologische “verwachtingen” wel op een goed effect van klassieke fluoroquinolones bij COPD patiënten. Levofloxacine (tavanic[®]) en moxifloxacine (avelox[®], proflox[®]) hebben wel voldoende anti-streptokokken activiteit (pneumokokken). Ze hebben allen een geringe tot matige (moxifloxacine) activiteit tegenover anaeroben en B fragilis is zeer weinig gevoelig voor quinolones, ook voor moxifloxacine. Vooral ofloxacin, levofloxacine en pefloxacine worden gastro-intestinaal zeer goed geresorbeerd, terwijl Ciproxine voor ongeveer 75 % geresorbeerd wordt. Ciprofloxacine heeft intrinsiek de sterkste activiteit maar de minst gunstige farmacokinetiek. Door inhibitie van cytochroom oxidase systemen is het metabolisme van theophylline vertraagd. Intensief gebruik van fluoroquinolones heeft in de in ons omringende landen tot zeer snelle resistentie bij Pseudomonas en staphilokokken geleid. De belangrijkste indicaties zijn urinaire infecties en gastro-enteritis. In combinatie met anti-anaëroben middelen zijn ze bruikbaar bij abdominale en gynecologische infecties en ook bij decubituswonden en diabetische voet. De nieuwe fluoroquinolones zijn ook bruikbaar bij luchtwegeninfecties. Er valt te vrezen dat

intensief gebruik in de luchtwegeninfecties (COPD opstoten) tot resistentie tegen de klassieke gramnegatieven zal leiden.

4. De glycopeptiden (Vancomycine, Teicoplanine) zijn in essentie antigram-positieve geneesmiddelen die echter zeer duur zijn en vooral hun plaats hebben in de behandeling van MRSA en coagulase negatieve methicilline resistente stafylokokken infecties. Daarnaast zijn ze ook belangrijk in het geval van penicilline-resistentie van enterokokken en pneumokokken en bij Clostridium difficile infectie. Wanneer stafylokokken methicilline gevoelig zijn, heeft men geen enkel voordeel bij het gebruik van glycopeptiden.

5. Macroliden.

Hiertoe behoort erythromycine dat nu ook als intraveneus middel vervangen wordt door biclar. Als peroraal middel is het reeds enkele jaren volledig verdrongen door de nieuwe macroliden zoals roxithromycine (Rulid® Claramid®), clarithromycine (Biclar®) en recenter azithromycine (Zithromax®) en dirithromycine (Unibac®). Het zijn middelen die men in essentie gebruikt bij atypische luchtwegpathogenen (mycoplasma, chlamydia, Legionella) en bij streptokokkeninfecties (enkel S pyogenes, niet S pneumoniae wegens belangrijke resistentie) en bij campylobacter infectie. Ze zijn in tegenstelling tot tetracyclines niet goed voor Rickettsia infecties (oa Q fever pneumonie na verblijf in Spanje, N Africa of het nabije Oosten).

In deze groep kan men ook de ketoliden (o.a. telithromycine, ketek®) klasseren die wel (voorlopig nog?) geen pneumokokken resistentieprobleem hebben.

6. Tetracyclines

Dit zijn breedspectrum bacteriostatische antibiotica die in het ziekenhuis praktisch uitsluitend gebruikt worden voor behandeling van atypische pneumonie en daarvoor even goed zijn als de macroliden. Men moet wel voldoende “opladen” (minimum 3 dagen 2 x 100 mg vibramycine). Deze middelen zijn de eerste keuze voor Rickettsia infecties (oa Q fever) die niet of veel minder goed beantwoorden aan macroliden therapie.

7. Oxazolidinones

Linezolid (Zyvoxid®) is de enige vertegenwoordiger van deze klasse van “antigrampositieven” antibiotica (streptokokken, stafylokokken inclusief MRSA, enterokokken inclusief VRE en ook listeria) zonder kruisresistentie of allergie met andere klassen en een 100 % orale absorptie. Ze zijn aan wettelijke strikte criteria

onderworpen (dosis 2 x 600 mg) (cave zwakke Mao inhibitor en bij langdurig gebruik irreversiebele polyneuritis).

5) ***In de keuze van het antibioticum moet men ook rekening houden met de virulentie van de infectie wat meestal samengaat met de immunologische weerstand van de gastheer.***

- Een ernstig immuungecompromitteerde patiënt zal meestal bij bacteriële infectie langduriger en hoger gedoseerd moeten behandeld worden en dergelijke patiënten worden in principe opgenomen. Hier moet men ook steeds aan andere infecties (virussen, schimmels, pneumocystis, tbc) denken. Bij deze patiënten zal men meestal aminoglycosiden aan de therapie toevoegen omwille van hun zeer snelle bactericide werking.
- Patiënten met splenectomie hebben een duidelijk risico voor fulminante pneumokokken, meningokokken, H. influenzae en Capnocytophaga infectie. Deze patiënten moeten met zeer hoge dosissen penicilline (24 M.E.) of 3^o generatie cefalosporines (ceftriaxone-cefotaxime) behandeld worden.
- Bij patiënten met een kunstklep of ander prothesemateriaal moet men extra voorzichtig zijn bij onverklaarde koorts en meerdere bloedkweken nemen vooraleer met antibiotica te starten.
- Sepsis met rash (cutane vasculitis) kan te wijten zijn aan meningokokken (Waterhouse-Friedrichsen), pneumokokken, S. Aureus, H. influenzae en Capnocytophaga canimorsus. Endocarditis en gonococemie kunnen hetzelfde beeld veroorzaken. De voorkeurbehandeling is hoge dosissen 3^o generatie cefalosporines en na microbiologische identificatie gerichte eng spectrum therapie.

Rickettsiosen komen in onze streken niet voor, wel reeds in Zuid-Frankrijk. Ze manifesteren zich als koorts met rash en meestal leuco- en thrombopenie. Tetracyclines zijn de aangewezen middelen, niet de beta-lactam antibiotica en ook niet macroliden.

- Nosocomiale infecties betekenen steeds een risico voor ziekenhuisgram-negatieven en vaak ook voor MRSA en enterokokken. De RVT patiënt moet waarschijnlijk niet als nosocomiaal behandeld worden zelfs als het gaat om grote verzorgingsstructuren waar ook zieke bejaarden behandeld worden.

De empirische keuzes bij de verschillende ziektebeelden zijn weergegeven in tabel 5.

Enkele kleine randbemerkingen zijn nog van belang voor een urgentiearts:

- . Een "niet genezende" angina, een angina met belangrijk beslag en/of talrijke of grote halsklieren, moet steeds doen denken aan mononucleosis en zeer uitzonderlijk ook een gonokokken infectie en difterie.
- . Een peritonsillair abces wordt veroorzaakt vooral door streptokokken en anaeroben. Amoxy-clavulaanzuur is een eerste keuze en chirurgische drainage is vaak nodig. Voor een angina volstaat penicilline of amoxicilline (dat beter geresorbeerd wordt dan penicilline) of een oraal eerste generatie cefalosporine.
- . Wanneer men bij prostatitis of epididymitis ook seksueel overdraagbare micro-organismen vermoedt, voegt men aan de behandeling met betalactam antibiotica doxycycline toe (chlamydia). Fluoroquinolones zijn wel actief tegen Chlamydia en monotherapie volstaat tenzij bij PID waar men nitroimidazoles (anaeroben) associeert.
- . Voor gonorhee geeft men ofwel 3 g amoxicilline p.o. + 1 g probenid, één injectie (1 g) ceftriaxone (Rocephine[®]) of een dubbele dosis van een fluoroquinolone, steeds gevolgd door een doxycyclinekuur (7 d) gezien de grote kans op concomitante chlamydia-infectie (dit hoeft niet i.g.v. langere fluoroquinolone therapie).
- . De aanpak van P.I.D. is afhankelijk van de ernst van het klinisch beeld. Gezien de brede waaier van oorzakelijke agentia (gonokokken, chlamydia, klassieke gram-negatieven en anaeroben) kan men geen eenvoudig schema vooropstellen. Het schema van fluoroquinolone + ornidazol kan peroraal gegeven worden. Wanneer men geen quinolone geeft moet men doxycycline toevoegen in functie van het "venerische risico".
- . Necrotiserende fasciitis is een levensbedreigende aandoening die naast antibiotische therapie (penicilline in megadosissen volstaan niet; dalacin moet hieraan toegevoegd worden) zeer brede en vaak herhaalde chirurgische drainage vereist. Mogelijk hebben forse dosissen immunoglobulines hier ook een plaats.
- . Sommige antibiotica zoals macroliden, rifampicine en de azole fungistatica (Diflucan[®], Sporanox[®]) interfereren zeer sterk met het metabolisme van heel wat geneesmiddelen via het hepatisch cytochroom systeem.

6) **Hoe het effect van een empirische therapie beoordelen ?**

Bij de beoordeling van het nut van de ingestelde therapie moet men goed voor ogen houden dat vele infectieuze febriele episodes spontaan opklaren. De patiënt mag dan wel meestal denken dat dit "te danken" is aan het antibioticum, als wetenschappelijk ingesteld gezondheidswerker moet de arts het element natuurlijke spontane evolutie steeds voor ogen houden.

Van antibiotica mag men in de eerste uren nog niet veel effect op de koorts verwachten. Na 24 tot 48 uur zal de patiënt vaak nog (zij het wat minder) koorts hebben maar hij voelt zich subjectief zeker beter indien de therapie juist is. Vooral bij pyelonefritis ziet men nog flinke koortspieken 24 tot 48 uur na het instellen van een juiste therapie. Bij luchtwegeninfectie kan een eerste niet succesvolle kuur (4 d) met een beta lactam antibioticum (penicilline-cefalosporine) "blind" gevolgd worden door een behandeling met een tetracycline of macrolide gezien de kans op mycoplasma, chlamydia of legionella infectie.

PS. BIJKOMENDE THERAPEUTISCHE MAATREGELEN

- Naast antibiotische therapie is drainering van abscessen, etter of necrotisch materiaal van vitaal belang om de systemische inflammatoire respons zo snel mogelijk onder controle te krijgen. Bij suppuratieve cholangitis, pyonefrose (infectie met urinewegenobstructie, meestal door lithiasis), septische arthritis, abces, necrotische doorligwonden en necrotiserende fasciitis, is onmiddellijke drainering (chirurgisch of via goed functionerende verblijfscatheter) aangewezen. Bij cholecystitis en diverticulitis is drainering te overwegen bij onvoldoende respons of bij manifest abces. Bij sinusitis is decongestieve therapie waarschijnlijk even belangrijk als de antibiotica.
- Antipyretica zijn enkel aangewezen bij zeer hoge temperatuur (> 39°C), bij subjectieve hinder en zeker bij cardiopulmonair belaste patiënten en bij centraal neurologische pathologie. Koorts is een nuttige biologische verdedigingsreactie!
De combinatie van paracetamol (15 mg/kg) en acetylsalicylzuur (15-20 mg/kg) 3 tot 4 x per dag, is de meest effectieve therapie, paracetamol is de veiligste. Bij patiënten met leverlijden en bij chronisch alcoholgebruik is de dosis paracetamol maximaal 2 tot 3 g/d.
- Bij tetanus worden naast antibiotica (penicilline), antistoffen toegediend en moet ook vaccinatie gebeuren. De dosis gammaglobulines verschilt sterk van auteur tot

auteur maar meer dan 3000 IE (IV) éénmalig is niet nodig (hyperimmuun plasma of IV gammaglobulines). Volgens sommigen zou 500 IE zelfs volstaan.

- Er zijn tot op heden geen effectieve inflammatie modulerende therapieën klinisch bruikbaar met uitzondering van steroïden bij meningitis bij kinderen en recent ook bij volwassenen aangetoond (het dexamethasone schema van de kinderen, 0,4 mg/kg 2 x/d gedurende 2 dagen is praktischer dan het 4 maal 10 mg/d 4 dagen schema voorgesteld bij volwassenen en wordt ook als dusdanig door ons gebruikt bij volwassenen). Drotrecogin-alpha (xigris®) is waarschijnlijk nuttig in zeer ernstige sepsis; verder onderzoek zal dit duidelijk maken.
- Bij sepsis met bloeding (D.I.C.) moet men bij persisterende shock zeker rekening houden met bijnierinsufficiëntie als gevolg van bloeding.
- Isolatiemaatregelen.
 - . Isolatie van de patiënt is wenselijk bij meningokokken meningitis, bij vermoeden van TBC en bij MRSA.
 - . Ernstige immuun gecompromitteerde patiënten krijgen zeker de nodige ziekenhuishygiënische benadering en indien mogelijk isolatie.
- Profylactische therapie bij meningitis.

Bij pneumokokkenmeningitis is geen profylaxis nodig.

Bij meningokokkenmeningitis is profylaxis nodig voor personen die in zeer nauw contact geweest zijn met de index casus (huisgenoten, kleuter- en kinderdagverblijf contact, internaten of militairen in geval van gemeenschappelijke slaapzaal). De meest eenvoudige behandeling is 400 mg Tarivid®, 500 mg Tavanic® of 500 mg ciprofloxacin, éénmalig of een dosis ceftriaxon (Rocephine® 1 g, gezien de lage dosis 125 mg niet op de markt is). Het vroegere rovamycine 4 x 500 mg (50 mg/kg in 4 giften) 5 dagen is vervangen door azithromycine 500 mg (2 co's) p.o. Bij kinderen (< 14 j) geeft men theoretisch geen fluoroquinolones en stelt men Rifampicine® voor 2 x 10 mg/kg 2 dagen of een éénmalige dosis azithromycine. Bij zwangeren raadt men ceftriaxon of azithromycine aan. Zorgenverstrekkers moeten enkel in geval van "reanimatie-contact" profylaxis krijgen.

Bij H. influenzae meningitis moeten de huisgenoten profylaxis krijgen zo er kinderen jonger dan 5 jaar zijn (officieel 4 dagen 2 x 10 mg/kg Rifampicine®; ceftriaxon of fluoroquinolones zijn waarschijnlijk evengoed).

C. DEFINITIEVE THERAPIE

a) Change the winning team

De uitspraak "never change a winning team", m.a.w. verder zetten van een te brede empirische therapie is fout in de infectiologie. Nadat men de gegevens van het bacteriologisch lab juist beoordeeld heeft, moet men de therapie vernauwen, zeker in het ziekenhuis.

Eng spectrum middelen zoals temocilline (Negaban[®]) of aztreonam (Azactam[®]) zijn eerste keuzeproducten bij infecties met gram-negatieven. Hetzelfde geldt voor penicilline bij bewezen streptokokkeninfecties. Wanneer men bacteriële meningitis, veroorzaakt door penicillinegevoelige pneumokokken of meningokokken verder behandelt met de empirisch ingestelde ceftriaxone 2 x 2 g per dag of cefotaxime 6 x 2 g i.p.v. penicilline 12 x 2 M.E. of 8 x 3 M.E. betekent dit per dag volgend prijskaartje : ceftriaxone (€ 77,00), cefotaxime (€ 121,00), penicilline (€ 12,00). Naast de economische winst is er de verminderde resistentiedruk door cefalosporines, een van de belangrijke oorzaken van de huidige resistentieproblematiek.

Vancomycine is niet alleen duurder dan een forse dosis flucoxacilline (2 g vanco = € 80,00; 6 g flucloxa = € 33,00), maar vancomycine is intrinsiek minder actief tegen stafylokokken. Vancomycine is dan ook enkel geïndiceerd bij MRSA of penicilline allergie. In dit laatste geval is dalacin, een evengoed maar goedkoper alternatief (4 x 600 mg: €48,00).

b) Switch therapie (IV-oraal)

In de definitieve therapie kunnen belangrijke besparingen gerealiseerd worden door snel over te schakelen naar orale therapie. Orale middelen zijn veel goedkoper. Een goede kennis van farmacokinetiek is hierbij essentieel. Metronidazole (Flagyl[®]) en ornidazole (Tiberal[®]) worden volledig g.i. geresorbeerd en zijn even effectief oraal als intraveneus. Hetzelfde geldt voor co-trimoxazole en linezolid (zyvox[®]) en grotendeels ook voor dalacin[®]. De kostprijs voor 3 x 500 mg metronidazole p.o. is €0,70, IV € 18,00, Tiberal[®] 2 x 500 mg p.o. €2,80 1 g IV €18,00. De orale dosis van ofloxacin (Tarivid[®]) of levofloxacin (Tavanic[®]), is biologisch equivalent aan de intraveneuze. Veel patiënten met ernstige pyelonefritis die klassiek 14 dagen antibiotisch behandeld worden en meestal zelfs 7 tot 10 dagen in het ziekenhuis kunnen na 24 tot 48 uur oraal behandeld worden en na 36 tot 72 uur ontslagen worden.

D. DE PROFYLACTISCHE THERAPIE

De principes van de profylactische therapie (endocarditis, allerlei chirurgische ingrepen, ...) zijn uiterst eenvoudig maar worden op basis van vroegere (slechte) gewoontes meestal niet gerespecteerd. Men moet goed voor ogen houden dat een antibiotische therapie enkel de gevoelige kiemen doodt en het "veld" vrijmaakt voor kolonisatie (op enkele dagen tijd !) van meer resistente bacteriën en schimmels.

Een profylactische therapie bestaat uit één gift, één uur voor de procedure en vaak (maar niet obligaats) een tweede gift 6 uur later, eventueel gevolgd door een derde gift. Een profylactische therapie is per definitie beperkt tot maximum 24 uur en talloze onderzoeken hebben de efficiëntie aangetoond van deze strategie. Wanneer tijdens de procedure een duidelijk geïnfecteerd midden wordt aangetroffen, wordt er uiteraard verder curatief behandeld.

Om een toezicht van de apotheek mogelijk te maken worden voor de profylaxie andere geneesmiddelen (merknamen) gebruikt dan diegene die in het "curatieve" arsenaal gebruikt worden. Dit betekent dat de apotheek nooit meer dan 2 of 3 dosissen van een profylactisch antibioticum zou mogen afleveren. Na deze 2 of 3 dosissen moet men eventueel naar de "curatieve" middelen overstappen.

II. NIET BACTERIELE INFECTIES

A. ATYPISCHE RESPIRATOIRE PATHOGENEN

Mycoplasma, legionella, chlamydia (en Q fever) moeten steeds vermoed worden bij een bronchopneumonie en bij een pneumonie die 1) niet beantwoordt aan beta-lactam antibiotica, 2) subacuut verloopt met weinig auscultatoire afwijkingen, 3) niet gepaard gaat met verhoogd leucocytenaantal en belangrijker nog, geen linksverschuiving. In deze gevallen en ook bij alle gevallen van overwhelming pneumonie (uitgebreide, snel toenemende afwijkingen, dreigend respiratoir falen) moeten tetracyclines (200 mg doxycycline) of macroliden ("dubbele" orale dosis van de neo macroliden, bvb 2 x 500 mg biclar po of IV) deel uitmaken van de behandeling. Bij Q fever zijn macrolides weinig effectief, tetracyclines wel.

B. VIRALE INFECTIES

RSV

Infectie met RSV ziet men praktisch uitsluitend bij kinderen, (bronchiolitis). De behandeling, ribavirine in aerosol, is aangewezen bij de ernstigere vormen (enkel terugbetaling bij bewezen infectie). Voor snelle diagnosestelling gebruikt men antigeen detectietesten op respiratoir secreet.

2. Herpes simplex

- Primo infectie en/of recidiverende infectie met h.simplex (oraal-genitaal) moet men in principe niet behandelen. Eventueel geeft men oraal 5 x 200 mg zovirax gedurende 5 dagen. Bij immuun gecompromiteerden geeft men 5 x 800 mg oraal of de nieuwe middelen [valaciclovir (Zelitrex ® 3 x 1 g -2 co) of famciclovir (Famvir 3 x 500 mg -2 co) die echter alleen bij zona oftalmica terugbetaald worden.
- Herpes simplex encefalitis moet men actief opzoeken (EEG, CT of beter KST, LP met kweek) bij alle vormen van meningo-encefalitis. Empirische behandeling (I.V. 3 x 10 mg/kg zovirax) is aangewezen bij het minste klinische vermoeden

3. Herpes Zoster - Varicella

- a) Varicella is bij kinderen banaal maar varicella bij volwassenen gaat zeer vaak gepaard met ernstig ziektegevoel en vaak ook varicella pneumonie. Behandeling met zovirax IV (10 mg/kg 3 x /24 u) is dikwijls nodig bij volwassenen, praktisch nooit bij kinderen.
- b) Zona wordt enkel behandeld bij immuungecompromitteerden, bij zona oftalmica en bij zeer uitgebreide aantasting. (Zovirax IV 3 x 7,5 - 10 mg/kg of oraal 5 x 800 mg). Voor orale therapie kan men evengoed de nieuwe middelen [valaciclovir (Zelitrex ® 3 x 1 g -2 co) of famciclovir (Famvir 3 x 500 mg -2 co) gebruiken] (terugbetaling enkel voor zona oftalmica !)..

4. CMV

Enkel bij Aidspatiënten en ernstig immuungecompromitteerden worden een aantal CMV manifestaties behandeld (Cymevene 2 x 5 mg/kg meerdere weken of Foscavir®). CMV infectie is niet steeds oorzaak van ziekteverschijnselen.

5. H.I.V.

Seropositieven worden als Aids gedefinieerd wanneer ze bepaalde wel omschreven ziektes (infecties, tumoren en enkele andere) doormaken of doorgemaakt hebben en of zeer lage aantallen CD4 cellen hebben (< 200).

Bij infectieuze syndromen bij HIV- of Aidspatiënten moet men rekening houden met een typisch spectrum dat mede bepaald wordt door hun immuniteit (aantal CD4 cellen) en door de profylaxis die ze nemen. *Pneumocystis jirovecii* is een van de belangrijkste entiteiten bij patiënten die geen profylactische therapie krijgen (co-trimoxazole of andere) en minder dan 200 CD4 cellen/mm³ hebben.

Aids patiënten hebben een duidelijk toegenomen risico voor bepaalde bacteriële infecties (omkapselde kiemen zoals *S.pneumoniae* en *H.influenzae*, ook voor recidiverende *Salmonella* infectie), virale infecties (CMV, herpes simplex enz oster), mycobacteriële infecties (tbc en andere), mycosen (Cryptococcose) en parasitosen (vooral toxoplasmose).

C. MYCOBACTERIEN

a). *M.tuberculosis*

Van TBC moeten op een spoedgevallenafdeling slechts 2 uitingen voor ogen gehouden worden nl. de miliaire vorm en tb meningitis.

- TB meningitis moet vermoed worden bij subacute lymfocytair meningitis (menigo-encefalitis) en zeker wanneer er aanwijzingen zijn voor basilaire meningitis (craniale zenuwaantasting).
- Miliaire tbc presenteert zich als een chronisch tot subacuut ziektebeeld met belangrijke algemene weerslag. Het miliair longbeeld kan ontbreken maar soms heeft men een beeld van snel progressieve bilaterale overweldigende pneumonie. Leuco-thrombopenie en hyponatremie zijn belangrijke hints vanuit het routine lab.

Bij twijfel start men, na het afnemen van zoveel mogelijk stalen voor Ziehl of auraminekleuring en kweek (bloed !, beenmerg, trachea-aspiraten, urine, eventueel maagtubage) met drie of vierledige therapie (INH 5 mg/kg, rifampicine 10 mg/kg, pyrazinamide 25 mg/kg max 2 g eventueel myambutol 25 mg/kg of amikacine 15 mg/kg + pyridoxine).

b) Atypische mycobacterien:

Deze pathogenen moet men vermoeden bij Aids patiënten in een vergevorderd stadium ($CD4 < 50/mm^3$) met koorts en/of gastro-intestinale verschijnselen.

D. PARASIETEN**a) Malaria**

Malaria moet, gezien het vele reizen, en vaak niet juist voorgeschreven of ingenomen profylactica, vermoed worden bij alle onverklaarde acute febrile syndromen (koorts zonder focus) bij patiënten die ooit in tropische of subtropische gebieden geweest zijn.

Dikke druppelonderzoek (capillair en geen veneus bloed !) is aangewezen indien een eerste evaluatie geen focus in het licht stelt. Bij malaria vindt men vaak een laag leucocytenaantal, (meestal) matige thrombopenie en tekens van hemolyse (LDH ↑, bilirubine ↑, haptoglobine ↓). Bij duidelijk vermoeden van malaria wordt het dikke druppel onderzoek minstens 3 maal (om de 12 u) herhaald. Men moet ook niet wachten op de koortspiek om een dikke druppel af te nemen. Omgekeerd moet men bij malaria denken op menginfecties en vooral concomitante *S. typhi* (!) infectie en andere gram-negatieve infecties zijn niet zo zeldzaam.

Malaria wordt empirisch, gezien het risico voor falciparum malaria, bij voorkeur behandeld met quinine, indien het kan peroraal wegens het cardiotoxische risico dat vooral een probleem kan zijn bij te snelle I.V. toediening (I.V. nooit in bolus wel over 4 uur !). De standaarddosis is quinesulfaat (p.o.) of quinedihydrochloride (IV) 3 x 500-600 mg, met bij ernstige vormen een IV oplaaddosis van 20 mg/kg quinedihydrochloride. Omwille van het hypoglycemierisico zal men bij IV therapie een glucoseoplossing toedienen. Wanneer men zeker is dat het om *Pl. vivax* of *P. ovale* of *P. malariae* gaat, mag men chloroquine geven (600 mg oplaaddosis gevolgd door 300 mg) (na 6 u, na 24 u, na 48 u en eventueel 72 u: totale dosis 25 mg/kg). Bij *Pl. falciparum* voegt men op dag 2 aan de behandeling doxycyline toe (200 mg gedurende 1 week). Wanneer men niet beschikt over een intraveneuze quinine preparaat kan men evengoed kinidine geven (oplaaddosis 15 mg/kg IV over 3 h, nadien 10 mg/kg per 8 uur, en zo snel mogelijk op orale quinine overschakelen).

De indicaties voor wisseltransfusie zijn ernstige malaria (klinisch beeld + tekens van orgaandysfunctie). Een hoge parasitemie (> 10 %) op zich is geen echte indicatie.

b) Amoebiasis

Amoebenabces (lever, re fossa) is een klassieke oorzaak van onverklaarde koorts na tropenverblijf. Amoeben rectocolitis kan men ook zien bij Aidspatiënten. De startbehandeling is metronidazole (Flagyl®) 3 x 750 mg IV of peroraal.

c) Toxoplasmose

Toxoplasmose-encefalitis is een typische pathologie van de Aids patiënt. Op CT scan (met contrast) kan men de typische afwijkingen zien.

E. SCHIMMELS EN GISTEN**a) Candida albicans en non-albicans**

Belangrijke risicofactoren voor Candidasepsis zijn 1) IV catheters, parenterale voeding, langdurende AB therapie. Aidspatiënten hebben zeer vaak Candida mucositis (mond, keel, slokdarm) maar relatief weinig invasieve Candida infecties.

De empirische therapie bij vermoeden van C.sepsis is diflucan (400 mg IV of PO) of amfotericine bij zeer sterk immuungecompromitteerden en non Albicans Candida infectie. De nieuwe middelen als voriconazole (vfeznd) en caspofungin (cancidas) zijn zeer duur en aan specifieke terugbetalingscriteria gebonden.

b) Cryptococcus neoformans

Is een klassieke oorzaak van meningitis maar ook van sepsis bij Aidspatiënten en cellulair immuungecompromitteerden (transplantatie - hemato - oncologie). Diagnose is gebaseerd op antigeendetectie (bloed, CSV) en Oost-Indische inktpreparaat van CSV. Amfotericine kan aangewezen zijn als aanvalstherapie maar diflucan (400 mg) volstaat meestal.

c) Pneumocystis jirovecii

Deze pathogeen die vaak nog als parasiet geklasseerd wordt, moet vooral bij Aidspatiënten die geen profylaxis (co-trimoxazole of pentamidine) kregen of innamen vermoed worden. Ook bij andere ernstige immuungecompromitteerden komt P.carinii pneumonie voor. Het is een chronisch tot subacuut verlopend ziektebeeld met vooral dyspnee, hoesten en een diffuus vlakkelig afwijkend longbeeld met daarbij meestal ook sterk verhoogde LDH waarde. Vooraleer er radiologische longafwijkingen te zien zijn, treedt reeds belangrijke desaturatie op. Bij klinisch vermoeden van P.C. pneumonie

start men therapie en kan de diagnose nadien bevestigd worden door broncho-alveolaire lavage (kleuringen en antigeendetectie blijven nog meerdere dagen positief).

De behandeling bestaat uit bactrim of eusaprim in zeer forse dosis nl. 20 mg trimetoprim /kg in 4 giften. Dit is een tablet of 1 ampoull (80 mg trimethoprim 400 mg sulfisoxazole) per 4 kg lichaamsgewicht. (alternatief pentamidine 4 mg/kg over 1 uur in glucose). Bij ernstige vormen associeert men onmiddellijk steroïden (40 mg medrol 2 x/d 5d).

Bij dergelijke hoge dosissen co-trimoxazole is er een duidelijk risico voor hyperkaliemie.

TABEL 1 : OORZAKEN KOORTS.

INFECTIE :

- BACTERIËN
- MYCOBACTERIËN
- CHLAMYDIA-MYCOPLASMA-LEGIONELLA
- VIRUSSEN
- RICKETSIAE
- PARASITEN (PNEUMOCYSTIS, TOXOPLASMA,.....)
- SCHIMMELS (CANDIDA, ASPERGILLUS, CRYPTOCOCCUS,.....)

TUMOREN :

- HEMATOLOGISCHE TUMOREN
- VASTE WEEFSELTUMOREN

INFLAMMATOIRE AANDOENINGEN

- RHEUMATISCHE ZIEKTEN
- VASCULITIDEN
- SYSTEEMZIEKTEN
- GRANULOMATEUZE AANDOENINGEN

GENEESMIDDELEN

VARIA : embolen - hematomen -

(HABITUELE HYPERTHERMIE)

(SIMULATIE)

TABEL 2 : BACTERIELE OORZAKEN VAN INFECTIE

1. BRONCHO-PULMONARY INFECTIONS	
<ul style="list-style-type: none"> - pharyngitis, bronchitis: - angina - acute sinusitis - otitis media - epiglottitis - COPD exacerbation - pneumonia <ul style="list-style-type: none"> * community acquired <ul style="list-style-type: none"> - lobar - bronchopneumonia - aspiration pneumonia * nosocomial - lung abscess 	<ul style="list-style-type: none"> -viruses, mycoplasma -S. pyogenes, viruses ... -S. pneumoniae, H.influenzae, M.catarrhalis anaërobes, S.pyogenes -H. influenzae -H.influenzae, M.catarrhalis, S.pneumoniae -S. pneumoniae, (H. influenzae) -Mycoplasma , Chlamydia pneumoniae, Legionella, S.pneumoniae, Klebsiella -anaerobes, gram-negatives (nosocomial) - classic and nosocomial gram-negatives (Klebsiella, Enterobacter, Serratia, pseudomonas, acinetobacter) S.aureus, S. pneumoniae, H.influenzae anaerobes, Klebsiella (alcoholics) - S.aureus

2. URINARY TRACT INFECTIONS	
* uncomplicated	*classic gram-negatives (E.coli ,Klebsiella)
* complicated	Staph. saprophyticus (comm.acquired cystitis)
	*P.aeruginosa, Klebsiella, Enterobacter-Proteus enterococci
3. GASTRO-INTESTINAL TRACT INFECTIONS	
- enteritis	-viruses, Campylobacter Salmonella, enterotoxigenic E. coli, Shigella, (Yersinia)
- cholecystitis- diverticulitis	-gram-negatives, enterococci, anaeroben
- pseudomembranous colitis	-Clostridium difficile
- spontaneous bacterial peritonitis	-classic gr-negatives, anaerobes, S.pneumoniae
4. PELVIC INFLAMMATORY DISEASE	
	classic gram-negatives, anaerobes Chlamydia - Neisseria gonorrhoeae

TABEL 2 : BACTERIELE OORZAKEN VAN INFECTIE (vervolg)

5. SKIN INFECTIONS	
<ul style="list-style-type: none"> - impetigo-erysipelas-cellulitis - pressure sores - bite wounds 	<ul style="list-style-type: none"> -S.pyogenes (St. aureus) -classic (and nosocomial) gram-negatives, anaerobes, S.aureus, S.pyogenes -S.aureus, Pasteurella, anaerobes, Capnocytophaga canimorsus
6. MENINGITIS	
<ul style="list-style-type: none"> - adolescents - adults - elderly - immunocompromised - neonati - children till 3 months of age - children 3 months - 12 y 	<ul style="list-style-type: none"> -N.meningitidis, S. pneumoniae -id. + listeria -id. + listeria + gram-negatives including pseudomonas + staphylococci -classic gram-negatives, S.agalactiae, listeria -classic gram-negatives, (H.influenzae), S. pneumoniae, S.agalactiae, listeria -(H.influenzae), S.pneumoniae, N.meningitidis

TABEL 3 : KEUZE VAN ANTIBIOTICA i.f.v. HET MICRO-ORGANISME

Micro-organism	First choice antibiotic	Remarks
Staphylococci S.aureus	<ul style="list-style-type: none"> - methicillin analogues - cephalosporins (not ceftazidime) - amoxy-clavulanic acid - fluoroquinolones - (aminoglycosides) - vancomycin-teicoplanin - linezolid 	<ul style="list-style-type: none"> - nosocomial infection may be due to MRSA or multiple resistant coagulase-negative staphylococci - rapid increase of resistance to fluoroquinolones
Streptococci S.pyogenes S.pneumoniae	penicillin cephalosporins (not ceftazidime!) vancomycin (macrolides: erythromycin) linezolid	<ul style="list-style-type: none"> - emerging penicillin resistance for S.pneumoniae and alarming erythromycin resistance - classic fluoroquinolones not indicated (poor activity); the new ones (levo, moxifl) are active.
Enterococci	penicillin or ampi + aminoglycoside vancomycin + aminoglycoside linezolid	<ul style="list-style-type: none"> - cephalosporins not effective

<p>Classic Gram-negatives</p> <p>E.coli Klebsiella Proteus, ...</p>	<p>aminoglycosides - fluoroquinolones cephalosporins - amoxy-clavulanic acid - aztreonam - temocillin - piperacillin/ pip.-tazobactam - (co-trimoxazole)</p>	<p>30 – 50 % amoxicillin resistant</p> <p>piperacillin is β lactamase susceptible, pip.-tazobactam not</p>
<p>Nosocomial Gram-negatives</p> <p>Pseudomonas Enterobacter Serratia, ...</p>	<p>- ceftazidim–cefipime-cefpirome - piperacillin - aminoglycosides - imipenem-meropenem - (fluoroquinolones), (aztreonam)</p>	<p>cefotaxime and ceftriaxone mostly not effective</p>
<p>COPD Gram-negatives</p> <p>H.influenzae M.catarrhalis</p>	<p>- amoxy-clavulanic acid - cephalosporins - fluoroquinolones - (co-trimoxazol)</p>	<p>increasing ampicillin resistance first gener. cephalosporins less active against H.influenzae</p>
<p>Anaerobes</p>	<p>- penicillin (high-dose) - metronidazol-ornidazol - clindamycin - amoxy-clavulanic acid - (cefoxitin-cefotetan)</p>	<p>- abdominal anerobes frequently resistant to penicillin - increasing clindamycin resistance</p>

**TABEL 4 : WERKINGSPECTRUM EN LACUNES VAN DE
VOORNAAMSTE ANTIBIOTICA**

- BETALACTAM ANTIBIOTICS		
- Penicillins		
a) Penicillins	- streptococci-enterococci - meningococci - anaërobes	increasing resistance of S.pneumoniae, N. meningitidis and anaerobes
b) ampi-amoxycillin	- idem + H.influenzae + enterobacteriaceae	Klebsiella and enterobacter resistant; increasing resistance due to β lactamase production
c) Methicillin-oxacillin	- staphylococci	cave MRSA
d) amoxy-clavulanic acid	- see ampicillin + staphylococci + anaerobes	increasing resistance of gram- negatives
e) piperacillin-ticarcillin	- pseudomonas - enterobacteriaceae - anaerobes, streptococci	β lactamase susceptible !
f) piperacillin-tazobactam ticarcillin-clavul.	- spectrum of amoxy- clavulanic acid + piperacillin	no enhanced anti-pseudomonas activity by tazobactam
g) temocillin	- gram-negative aerobes	not active against gram-positives and anaerobes
B. Monobactams (aztreonam)	- temocillin spectrum + pseudomonas	see temocillin
C. Carbapenems (imipenem) (meropenem)	- gram-negatives - pseudomonas - anaerobes - gram-positives	emerging resistance of pseudomonas

D. Cephalosporins	<ul style="list-style-type: none">- streptococci,- staphylococci- gram-negatives not active against <ul style="list-style-type: none">- enterococci- listeria- MRSA	<ul style="list-style-type: none">- poor activity against anaerobes (exception ceftazidim – ceftazidime)- first generation cephalosporins poorly active against H. influenzae- ceftazidim active against pseudomonas but poorly active against streptococci and staphylococci.- cefepim & ceftazidim comparable to ceftazidim but good anti-gram-positive activity
--------------------------	---	---

TABEL 4 : WERKINGSSPECTRUM EN LACUNES VAN DE VOORNAAMSTE ANTIBIOTICA

2. AMINOGLYCOSIDES	<ul style="list-style-type: none"> - classic and nosocomial gram-negatives such as pseudomonas - staphylococci (not first choice) - H.influenzae (not first choice) 	<p>ineffective against</p> <ul style="list-style-type: none"> - anaerobes - MRSA <p>activity against enterococci requires combination with penicillin</p>
3. FLUOROQUINOLONES	<ul style="list-style-type: none"> - classic and nosocomial gram-negatives including pseudomonas - H.influenzae - staphylococci 	<p>ineffective against</p> <ul style="list-style-type: none"> - anaerobes - enterococci <p>poor activity against streptococci, except for . levo- and moxiflox</p>
4. GLYCOPEPTIDES (vancomycin-teicoplanin)	<ul style="list-style-type: none"> - streptococci - staphylococci - enterococci - listeria - Clostridia 	<p>sporadic resistance of coagulase-negative staphilococci and enterococci</p>
5. MACROLIDES - KETOLIDES	<ul style="list-style-type: none"> - streptococci - neisseriae 	<p>important resistance of S pneumoniae and minimal for S.pyogenes (not for ketolides)</p>
6. NITRO IMIDAZOLES (metronidazol-ornidazol)	<ul style="list-style-type: none"> - anaerobes 	<p>also used for entamoeba, trichomonas, giardia infection</p>
7. LINCOSAMINES (lincomycine-clindamycine)	<ul style="list-style-type: none"> - streptococci - staphilococci - anaerobes 	
8. OXAZOLIDINONES (linezolid)	<ul style="list-style-type: none"> - streptococci - staphilococci - enterococci, listeria 	<p>reimbursement restrictions</p>

TABEL 5: EMPIRISCHE ANTIBIOTICA KEUZE IN FUNCTIE VAN FOCUS

1. BRONCHO-PULMONARY INFECTIONS	
- sinusitis - otitis media - pharyngitis, acute bronchitis - angina - epiglottitis	- amoxy-clavulanic acid, cefuroxim - no antibiotic treatment, macrolides ? - penicillin, amoxicillin, first generat cefalospo - amoxy-clavulanic acid, cefuroxim
- COPD exacerbation	- amoxy-clavulanic acid - sec. gener. cephalosporin (cefuroxime) - new fluoroquinolone (levofloxacin, moxifl,)
- lobar pneumonia community acquired bronchopneumonia nosocomial	- amoxy-clavulanic acid / cefuroxim - new fluoroquinolones - doxycyclin or macrolides if mycoplasma suspected - aminoglycoside + cefotaxime - ceftriaxone - aminoglycosides + ceftazidim + vancomycin (intensive care)
- aspiration pneumonia: community acquired nosocomial	- amoxy-clavulanic acid, new FQ + clindamycin - aminoglycoside + piperacillin/tazobactam
- lung abscess	- piper/tazobactam; amoxy-clavulanic acid - cefotaxim or ceftriaxon plus clindamycin or ornidazol
- overwhelming pneumonia - community acquired - nosocomial	- cefotaxim-ceftriaxone + macrolide - aminoglycoside + cefotaxim-ceftriaxone + vancomycin (ICU: cefipim)
2. URINARY TRACT INFECTIONS	
- cystitis	- furadantin, norfloxacin, co-trimoxazol
- urethritis	- fluoroquinolones
- pyelonefritis - prostatitis - epididymitis	- fluoroquinolones - temocillin; amoxyclav; cefuroxim - fluoroquinolones

TABEL 5: EMPIRISCHE ANTIBIOTICA KEUZE IN FUNCTIE VAN FOCUS

3. GASTRO-INTESTINAL TRACT INFECTIONS	
- enteritis	- no treatment - fluoroquinolone or (co-trimoxazole)
- cholecystitis - diverticulitis - peritonitis	- amoxy-clavulanic acid + (aminoglycoside) - fluoroquinolone + ornidazol - cefuroxim + ornidazol + (aminoglycoside) - piperacillin/tazobactam - imipenem, meropenem
- pseudomembranous colitis	- metronidazol 3 x 500 mg - vancomycin orally (4 x 250 mg)
- spont. bact. peritonitis	- cefotaxim - levofloxacin
4. PELVIC INFLAMMATORY DISEASE	- amoxy-clavulanic acid (+/- aminoglycosides) - fluoroquinolon + ornidazol - cefoxitim or cefotetan - consider need of doxycylin (chlamydia)
5. SKIN INFECTIONS	
- impetigo-erysipelas-cellulitis - streptococcal necrotizing fasciitis	- clinadamycin first choice - penicillin (flucloxacillin if S.aureus suspected)
- pressure sores	- fluoroquinolone (or aminoglycoside) + clindamycin or flucloxacillin (local care!)
- bite wounds - necrotizing fasciitis (Fournier)	- amoxy-clavulanic acid (fluoroquinolone + ornidazol) - cefotaxime + vancomycin + ornidazol

6. MENINGITIS	
- adolescents - adults	- cefotaxim (6 x 2 g), ceftriaxon (2 x 2 g)
- elderly	- id + ampicillin (6 x 2 g)
- neonati	- id + ampicillin
- children 3 months - 12 y	see adolescents
- immunocompromised	see elderly
- post-traumatic	- cefotaxim - ceftriaxon + flucloxacillin
- nosocomial	- ceftazidim + vancomycin (+ aminoglycosid.?)

7. SEPSIS – SEPTIC SHOCK always consider aminoglycosides	
- urinary	- fluoroquinolones - amoxy-clav or cefuroxim + aminoglycosides - temocillin + (aminoglycoside)
- pulmonary	- see treatment of pneumonia and consider addition of aminoglycosides to the treatment
- abdominal	- amoxy/clavulanic acid + aminoglycosides - piperacillin/tazobactam + aminoglycosides - meropenem
- catheter	- vancomycin
- skin or bone infection	- aminoglycosides + either flucloxacillin or vancomycin or clindamycin
- no source	- amoxy-clav + aminoglycosides - cefotaxim - ceftriaxon + aminoglycosides - ceftazidim + aminoglycosides + vancomycin if nosocomial - piperacillin/tazobactam (+ aminoglycosides) - meropenem