



## 11. Infecties

- 11.1. Antibacteriële middelen
- 11.2. Antimycotica
- 11.3. Antiparasitaire middelen
- 11.4. Antivirale middelen

In dit hoofdstuk worden de geneesmiddelen gebruikt bij infecties besproken. In de rubrieken Plaatsbepaling ("Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk") wordt waar relevant verwezen naar de "Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk" (editie 2022, met updates), uitgegeven door de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC). De BAPCOC-gids ambulante praktijk is integraal beschikbaar in het Repertorium online als 11.5., en er is ook een pdf versie beschikbaar: klik *hier*. BAPCOC en APB hebben steekkaarten ontwikkeld op basis van de BAPCOC-gids editie 2022: voor de steekkaart "Indicaties", klik *hier*; voor de steekkaart "Innamemodaliteiten", klik *hier*.

De BAPCOC-richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen zijn beschikbaar via <http://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/nl/documenten/richtlijnen-voor-anti-infectieuze-behandeling-ziekenhuizen-2017-volledig>.

In Tabel 11a. in 11.1. worden de belangrijkste pathogene micro-organismen vermeld.

### 11.1. Antibacteriële middelen

#### Werkingsmechanisme

- Antibiotica blokkeren specifieke vitale metabole processen bij gevoelige bacteriën zodat hun groei hetzij geremd wordt (bacteriostatisch effect), hetzij definitief gestopt wordt (bactericide effect). Het onderscheid tussen bacteriostatische en bactericide werking is gebaseerd op *in vitro* analyses en is niet gemakkelijk te vertalen naar de kliniek. De idee dat bactericide antibiotica superieur zijn aan bacteriostatische antibiotica bij ernstige infecties wordt niet ondersteund door klinische gegevens. Zelfs bij klassieke indicaties voor een bactericid antibioticum (endocarditis, meningitis, osteomyelitis en neutropene sepsis) is een goede uitkomst met bacteriostatische antibiotica gerapporteerd.
- Belangrijker is dat een antibacterieel effect slechts optreedt vanaf een bepaalde concentratie van het antibioticum, de minimale inhiberende concentratie (MIC); als de concentratie beneden de MIC daalt, herneemt meestal de bacteriële groei.
  - Voor de meeste antibioticaklassen (bv. penicillines, cefalosporines) wordt aangenomen dat de tijdsduur waarbij de serumconcentratie boven de MIC blijft, cruciaal is voor de werking. Deze duur hangt af van de toegediende dosis, maar vooral van het tijdsinterval tussen twee toedieningen dat afhangt van de snelheid waarmee het geneesmiddel wordt geëlimineerd uit het lichaam (gemeten via de halfwaardetijd). Goed spreiden van de innames is essentieel.
  - Voor andere antibiotica (bv. aminoglycosiden, chinolonen) is vooral de bereikte piekconcentratie belangrijk omwille van het bestaan van een zogenaamd "postantibiotisch" effect (tijdelijke inhibitie van microbiële groei zelfs nadat concentraties van het antibioticum niet meer aantoonbaar zijn); voor deze antibiotica volstaat dus minder frequente toediening dan wat men volgens de halfwaardetijden zou verwachten.

#### Resistentie

- De aandacht voor de wereldwijde resistentieproblematiek is groot [zie *Folia oktober 2019* en *Folia november 2022*].
- De minimale inhiberende concentratie (MIC) is steeds een gemiddelde voor een populatie kiemen: sommige stammen hebben een hogere, sommige een lagere MIC. Bij concentraties van een antibacterieel middel onder of net boven de MIC van de kiem worden alleen de meest gevoelige micro-organismen geremd terwijl de minder gevoelige, d.w.z. deze met (partiële) resistentie, doorgroeien. Zo kan tijdens een



antibioticumbehandeling een meer resistente kloon uitgeselecteerd worden. Om dit te vermijden dient een voldoende hoge dosis met voldoende hoge frequentie toegediend te worden. Bij kiemen met een partiële resistentie kan een nog hogere antibioticumdosis wel nog werkzaam zijn. Bij respiratoire infecties moet men bijvoorbeeld rekening houden met de partieel resistente pneumokok, en zal men hogere doses amoxicilline moeten gebruiken dan bijvoorbeeld bij erythema migrans.

- Resistentie kan van nature aanwezig zijn ("natuurlijke resistentie"), kan door spontane mutatie ontstaan of kan door uitwisseling van genetisch materiaal overgedragen worden tussen verschillende bacteriële stammen ("verworven resistentie"). Bij selectiedruk door blootstelling aan antibiotica kunnen reeds aanwezige resistente kiemen snel in aantal toenemen.

Tabel 11a. CLASSIFICATIE VAN DE VOORNAAMSTE MICRO-ORGANISMEN IN DE HUMANE PATHOLOGIE

#### **Gram-positieve kokken**

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermidis* en andere coagulase-negatieve stafylokokken

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus pyogenes* (groep A,  $\beta$ -hemolytisch) en groepen C en G

*Streptococcus agalactiae* (groep B,  $\beta$ -hemolytisch)

*Streptococcus viridans*

*Streptococcus gallolyticus* groep D

*Peptostreptococcus* (anaërobe streptokok)

*Streptococcus pneumoniae* (pneumokok)

*Enterococcus species*

#### **Gram-negatieve kokken**

*Neisseria gonorrhoeae* (gonokok)

*Neisseria meningitidis* (meningokok)

*Moraxella catarrhalis*

#### **Gram-positieve staafjes**

Aerobe

- *Bacillus anthracis*
- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Listeria monocytogenes*

Anaerobe

- *Clostridioides difficile* (vroeger *Clostridium difficile*)
- *Clostridium perfringens*
- *Clostridium tetani*

#### **Gram-negatieve staafjes**

Aerobe

- Enterobacteriën
  - *Citrobacter species*
  - *Enterobacter cloacae* en *aerogenes*
  - *Escherichia coli*
  - *Klebsiella pneumoniae*
  - *Proteus mirabilis*
  - *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* en *Providencia stuartii*
  - *Salmonella Typhi* en andere *salmonellae*
  - *Serratia species*
  - *Shigella species*
  - *Yersinia enterocolitica*
- Andere Gram-negatieve staafjes
  - *Acinetobacter species*
  - *Bordetella pertussis*



- *Brucella*
- *Calymmatobacterium granulomatis*
- *Campylobacter species*
- *Francisella tularensis*
- *Gardnerella vaginalis*
- *Haemophilus ducreyi*
- *Haemophilus influenzae*
- *Helicobacter pylori*
- *Legionella pneumophila*
- *Leptotrichia buccalis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Vibrio cholerae*

#### Strikt anaerobe

- *Bacteroides fragilis* en *non-fragilis*
- *Fusobacterium species*
- *Prevotella species*
- *Porphyromonas species*

#### Zuurvaste staven

*Mycobacterium tuberculosis*  
*Mycobacterium non-tuberculosis*  
*Mycobacterium leprae*

#### Actinomyceten

*Actinomyces israelii*  
*Nocardia species*

#### Chlamydia

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Chlamydia trachomatis*

#### Gisten en schimmels

*Aspergillus species*  
*Blastomyces dermatidis*  
*Candida albicans* en *non-albicans*  
*Coccidioides*  
*Cryptococcus neoformans*  
Dermatophyten (*Tinea*)  
*Histoplasma capsulatum*  
Mucorales  
*Sporotrichum*

#### Mycoplasmen

*Mycoplasma genitalium*  
*Mycoplasma hominis*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Ureaplasma urealyticum*

#### Spirocheten

*Borrelia burgdorferi*  
*Borrelia recurrentis*  
*Leptospira*  
*Treponema pallidum*



## Plaatsbepaling

- De toename van de resistentie van bacteriën tegen de bestaande antibiotica, o.a. ten gevolge van hun onoordeelkundig gebruik, is onrustwekkend. Antibioticaresistentie werd door de Wereldgezondheidsorganisatie uitgeroepen tot één van de vijf majeure gezondheidsproblemen van de 21<sup>e</sup> eeuw (zie *WHO*). Om het rationeel gebruik van antibiotica bij te sturen werden aanbevelingen opgesteld door de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC) (zie hoger).
- Antibiotica zijn van cruciaal belang bij ernstige bacteriële infecties:
  - meningitis<sup>1 2</sup>
  - pneumonie<sup>3 4</sup>
  - sepsis.<sup>5 6</sup>
- Antibiotica geven bij patiënten met normale immuniteit geen of slechts een marginale winst bij zelflimiterende infecties van de bovenste luchtwegen [zie jaarlijks de Folia van oktober of november]:
  - bronchitis<sup>7</sup>
  - rinosinusitis<sup>8</sup>
  - faryngitis<sup>9</sup>
- Antibiotica geven ook geen of slechts een marginale winst bij asymptomatische bacteriurie [zie *Folia juli 2021*] en in de meeste gevallen van acute gastro-enteritis (zie BAPCOC-aanbevelingen, 11.5.5.1.).
- Daarentegen kunnen antibiotica oorzaak zijn van ongewenste effecten, resistentievorming en een verhoging van het risico van recidieven.
- Bij het starten van een antibacterieel middel zal men in de ambulante praktijk zelden kunnen steunen op de identificatie van de oorzakelijke kiem en op het antibiogram. Een empirische keuze richt de therapie op de verwachte of meest voorkomende kiemen bij deze infectie, en dit met een antibioticum met een zo nauw mogelijk spectrum. Ook bij ziekenhuisinfecties is de initiële antibioticumkeuze eveneens empirisch; wegens de grotere kans op een resistente verwekker omvat die empirische keuze vaak een breder spectrum, gestuurd door de kennis van de lokale resistentiegegevens. Vervolgens wordt het gekozen antibioticum getoetst aan de identificatie van het oorzakelijk micro-organisme en diens antibiogram; indien deze kiem nog gevoelig is aan een antibioticum met een smaller spectrum, wordt naar dit antibioticum overgeschakeld.
- Associaties van antibacteriële middelen kunnen nuttig zijn als door het associëren het optreden van resistentie kan worden tegengegaan (bv. bij infecties met *Mycobacterium tuberculosis*<sup>10</sup> of *Helicobacter pylori*) (zie BAPCOC-aanbevelingen, 11.5.5.4.), of als het risico groot is dat empirische monotherapie een mogelijke verwekker niet voldoende indekt (bv. bij gecompliceerde ziekenhuisinfecties).
- Profylactische behandeling met antibiotica is meestal zinloos. Uitzonderingen daarbij zijn:
  - korte profylaxe bij bepaalde chirurgische ingrepen [zie de BAPCOC-richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen 2017];
  - profylaxe bij bijtenden van dier of mens, afhankelijk van de lokalisatie of van de aanwezigheid van bepaalde risicofactoren [zie 11.5.3.4.];
  - profylaxe tegen bacteriële endocarditis [zie *Folia mei 2023*] of late postoperatieve prothese-infecties bij risicopatiënten in geval van bepaalde ingrepen; in verband met profylactisch gebruik van antibiotica in de tandheelkunde: zie KCE-rapport "Richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartspraktijk" (KCE Reports R332A, 2020);
  - profylaxe bij contact met patiënten met meningitis door meningokokken of door *Haemophilus influenzae*. Hierover wordt best advies gevraagd bij de diensten infectieziektebestrijding van de Gemeenschappen: voor de Vlaamse Gemeenschap, zie <https://www.departementzorg.be/nl/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>; voor de Fédération Wallonie-Bruxelles, zie <https://www.aviq.be/fr/prevention-maladies/maladies-infectieuses/declaration-obligatoire> (Wallonië) en <https://matra.sciensano.be/Bru/index.htm> (Brussel).
  - profylaxe bij geselecteerde patiënten met een ernstige immunosuppressie (bv. na



orgaantransplantatie, bij HIV-patiënten met laag aantal CD4-lymfocyten<sup>11</sup>).

## Posologie

- Wanneer de BAPCOC-gids (ambulante praktijk) doseringen vermeldt, worden deze vermeld in dit hoofdstuk.
- Bij potentieel minder gevoelige micro-organismen of bij infecties ter hoogte van organen met slechte weefselpenetratie van het antibioticum (bv. prostaat) kunnen hogere doses nodig zijn.
- Bij infecties van de lage urinewegen, met uitzondering van prostatitis en orchi-epididymitis, kunnen producten die renaal worden uitgescheiden aan lagere doses worden gegeven gezien hun hoge urinaire concentraties.
- Bij kinderen worden de doses van antibiotica berekend in functie van het lichaamsgewicht. Algemene regels daaromtrent kunnen niet gegeven worden; voor preparaten waarvan aangepaste bereidingen bestaan voor kinderen, wordt de pediatrie dosering vermeld.
- Bij nierinsufficiëntie moet, voor geneesmiddelen die langs de nieren worden uitgescheiden, de dosis verminderd worden. Deze aanpassing is vooral belangrijk voor geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge zoals de aminoglycosiden [zie *Inl.6.2.*]. Ter hoogte van de specialiteiten wordt met een symbool aangeduid of er een dosisreductie of contra-indicatie bij nierinsufficiëntie wordt geadviseerd in de SKP. Voor meer uitleg, zie *Inl.2.4.*

### 11.1.1. Bèta-lactamantibiotica

Tot deze groep behoren verschillende antibioticaklassen die gekenmerkt worden door de aanwezigheid van een  $\beta$ -lactamring: de penicillines (penicillinase-gevoelige smalspectrumpenicillines, penicillinase-resistente smalspectrumpenicillines, aminopenicillines, carboxypenicillines, acylureïdopenicillines, amidinopenicillines), de cefalosporines, de carbapenems en de monobactams.

Pivmecillinam wordt besproken bij de urinaire bacteriële middelen in 11.1.7.

#### 11.1.1.1. Penicillines

## Plaatsbepaling

- Penicillines zijn de antibiotica met het meest optimale profiel bij de meeste infecties, zowel in de ambulante praktijk<sup>12</sup> (*BAPCOC-aanbevelingen*, 11.5.) als in ziekenhuismilieus.<sup>13</sup>
- **Spectrum en resistentie**
  - De natuurlijke penicillines (penicilline G of benzylpenicilline; penicilline V of fenoxymethylpenicilline) hebben een smal antibacterieel spectrum; de semisynthetische amino-, carboxy- en acylureïdopenicillines hebben een breder spectrum, vooral verbreed naar Gram-negatieve kiemen. Pivmecillinam, een amidinopenicilline, is enkel actief tegen Gram-negatieve kiemen en wordt besproken bij de urinaire antibacteriële middelen (zie 11.1.7.4.).
  - Penicillines kunnen geïnactiveerd worden door bacteriële enzymen die de  $\beta$ -lactamring openen: de zogenaamde  $\beta$ -lactamasen. Hiertoe behoren de penicillinasen aangemaakt door de stafylokokken, en de verschillende soorten  $\beta$ -lactamasen aangemaakt door Gram-negatieve staven (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli* en andere Enterobacteriën, *Pseudomonas*). Flucloxacilline is niet gevoelig voor stafylokokken-penicillinasen; Temocilline is weerstandig tegen de meeste  $\beta$ -lactamasen van Gram-negatieve kiemen. Voor sommige penicillines kan door het toevoegen van een  $\beta$ -lactamase-inhibitor inactivatie door  $\beta$ -lactamase worden voorkómen, bv. clavulaanzuur aan amoxicilline of tazobactam aan piperacilline. Er is evenwel een toenemende prevalentie van nieuwere  $\beta$ -lactamasen die niet steeds te inactiveren zijn door de beschikbare  $\beta$ -lactamase-inhibitoren. Dit is vooral een probleem bij ziekenhuisspathogenen; ook buiten het ziekenhuis neemt de verspreiding van deze stammen gestaag toe.
  - Meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) stammen zijn resistent tegen alle  $\beta$ -



lactamantibiotica met uitzondering van ceftaroline. MRSA-stammen komen voornamelijk voor in hospitaalmilieu, in woon- en zorgcentra, en bij varkenshouders.

- De meeste pneumokokken zijn nog steeds gevoelig voor penicillines, maar gezien het belangrijke percentage met partiële resistentie tegen penicillines, is het nodig een hoge dosering te gebruiken om voldoende hoge concentraties te garanderen. In de ambulante praktijk komt enkel amoxicilline aan hoge dosering voor perorale behandeling van pneumokokkeninfecties in aanmerking. Resistentie van de pneumokok is niet gebonden aan  $\beta$ -lactamaseproductie; het toevoegen van een  $\beta$ -lactamase-inhibitor (bv. clavulaanzuur) aan een penicilline heeft dus geen enkel nut om partieel resistente pneumokokken te elimineren (BAPCOC).

#### 11.1.1.1.1. Penicillinase-gevoelige smalspectrumpenicillines

Deze groep bevat penicilline G (benzylpenicilline), penicilline V (fenoxymethylpenicilline; niet meer gecommmercialiseerd sinds mei 2019) en feneticilline.

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.1.1.
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de penicillines in het algemeen, zie 11.1.1.1.
  - Deze penicillinase-gevoelige smalspectrumpenicillines zijn zeer actief tegen de meeste streptokokken, Gram-positieve bacillen, spirocheten (syfilis) en sommige neisseria. Ze zijn slechts weinig actief tegen enterokokken en *Haemophilus influenzae*, en niet actief tegen de meeste Gram-negatieve bacillen.
  - De meeste stafylokokkenstammen (> 90%) zijn resistent door productie van een penicillinase.
  - Penicilline V oraal (niet meer beschikbaar) en feneticilline zijn niet geschikt om pneumokokkeninfecties te behandelen wegens te sterke resistentie waardoor het onmogelijk is om met perorale therapie adequate weefselconcentraties te bereiken.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Acute keelpijn indien een antibioticum geïndiceerd is: penicilline V is de eerste keuze, maar er is geen penicilline V op de markt, en de praktische modaliteiten maken een magistrale bereiding erg moeilijk [zie *Folia juni 2016*]. Feneticilline kan penicilline V vervangen bij ernstig zieke patiënten, met gebruik van hoge doses. Cefadroxil (bij kinderen en volwassenen) of cefalexine (bij volwassenen) is een alternatief (zie 11.1.1.2.1.).
  - Primaire, secundaire en latente syfilis (symptomatisch, na detectie via screening of in kader van partnerbehandeling): benzathinebenzylpenicilline intramusculair is de eerste keuze.
- Indicaties niet vermeld in BAPCOC
  - De WOREL-richtlijn "Acute keelpijn" beveelt aan om antibiotica ook te overwegen in geval van Groep A beta-hemolytische streptokokkenepidemie (GABHS) in een gesloten gemeenschap (bv. internaten, woonzorgcentra). (<https://ebpnet.be/nl/ebsources/1241>, 2017).

#### Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek "Ongewenste effecten").

#### Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met penicillines (en met cefalosporines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- **Allergie aan penicillines**
  - Allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock) kunnen optreden.
  - Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen



zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, hartaritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden.

- De incidentie van IgE-gemedieerde penicilline-allergie wordt vaak sterk overschat: anafylactische shock komt voor bij ten hoogste 0,015% van de blootgestelde individuen. Slechts een klein percentage van de vele patiënten die een geschiedenis van penicilline-allergie vermelden, vertoont in werkelijkheid een IgE-gemedieerde allergie. Een huidtest kan nuttig zijn bij twijfel aan IgE-gemedieerde penicilline allergie. Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.
- Andere, niet-levensbedreigende allergische reacties zijn overgevoelighedsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte).
- Het optreden van maculopapuleuze huiduitslag op amoxicilline, die niet-allergisch gemedieerd is, wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor een toekomstige behandeling met een penicilline.
- Bij sommige patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines (zie bij de verschillende cefalosporines).

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Er zijn geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Er zijn geen gegevens over het gebruik van feneticilline specifiek bij ouderen.
- De voorzorgsmaatregelen bij gebruik van deze penicillines zijn dezelfde als voor jongere patiënten (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"), maar sommige zijn nog belangrijker bij de oudere patiënt. Deze penicillines vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (zie *Inl.6.1.2.*).
- De antibacteriële behandeling van acute keelpijn is dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en rubriek "Plaatsbepaling").
- In verband met groep A beta-hemolytische streptokokkenepidemie (GABHS) in een gesloten gemeenschap: zie rubriek "Plaatsbepaling".
- Het symbool 80+ ter hoogte van feneticilline betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de penicillines) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.

## Bijzondere voorzorgen

- Deze penicillines vragen bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie (zie *Inl.6.1.2.*).

## Toediening en posologie

- Penicilline G (benzylpenicilline) wordt alleen parenteraal gebruikt, omdat het in de maag vernietigd wordt. Aangezien de intramusculaire injecties erg pijnlijk zijn, kan 2 ml van het oplosmiddel vervangen worden door 2 ml lidocaïne 1% of 2%.



### 11.1.1.1.2. Penicillinase-resistente smalspectrumpenicillines

Het gaat om flucloxacilline. Er zijn geen specialiteiten meer op basis van oxacilline.

#### Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de penicillines in het algemeen, zie 11.1.1.1.
  - Gezien de goede activiteit van flucloxacilline tegenover penicillinase-producerende stafylokokken wordt het bij voorkeur gebruikt bij infecties door deze micro-organismen. Meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) stammen zijn evenwel resistent tegen flucloxacilline.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Infecties van huid en weke delen
    - Impetigo, wanneer lokale behandeling niet volstaat [zie ook *Folia november 2018*]. Flucloxacilline is in dat geval de eerste keuze. Er moet bij impetigo bijzondere aandacht gaan naar de keuze van het antibioticum als de patiënt een bekende MRSA-drager is.
    - Cellulitis en erysipelas: systemische antibiotica zijn steeds aangewezen. Deze worden vooral door penicillinase-producerende stafylokokken en penicilline-gevoelige streptokokken veroorzaakt. Flucloxacilline is de eerste keuze.
  - Postpartum mastitis wanneer antibiotica geïndiceerd zijn (wanneer naast de mastitis ook geïnfecteerde tepelfissuur aanwezig is, de symptomen niet verbeterd zijn na 12 tot 24 uur ondanks effectieve verwijdering van de melk of melkcultuur positief is): flucloxacilline is de eerste keuze.

#### Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek "Ongewenste effecten").
- Leverlijden (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met penicillines (en met cefalosporines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- **Allergie aan penicillines**
  - Allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock) kunnen optreden.
  - Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, hartaritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden.
  - De incidentie van IgE-gemedieerde penicilline-allergie wordt vaak sterk overschat: anafylactische shock komt voor bij ten hoogste 0,015% van de blootgestelde individuen. Slechts een klein percentage van de vele patiënten die een geschiedenis van penicilline-allergie vermelden, vertoont in werkelijkheid een IgE-gemedieerde allergie. Een huidtest kan nuttig zijn bij twijfel aan IgE-gemedieerde penicilline allergie. Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.
  - Andere, niet-levensbedreigende allergische reacties zijn overgevoelighedsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte).
  - Het optreden van maculopapuleuze huiduitslag op amoxicilline, die niet-allergisch gemedieerd is, wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor een toekomstige behandeling met een penicilline.
  - Bij sommige patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines (zie bij de verschillende cefalosporines).
- Cholestatische hepatitis.
- Hypokaliëmie (vooral bij gebruik van hoge doses) die levensbedreigend en resistent kan zijn aan



kaliumsuppletie, is gemeld.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Flucloxacilline: de gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- De aanpak van cellulitis en erysipelas en van impetigo is bij ouderen dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en rubriek "Plaatsbepaling"). Zie ook 15.1.2. in verband met de lokale behandeling van impetigo.
- Het symbool 80+ ter hoogte van flucloxacilline betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de penicillines) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Flucloxacilline leidt tot subtherapeutische plasmaconcentraties van voriconazol bij 50% van de patiënten.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.
- Bij behandeling gedurende langer dan 2 weken van flucloxacilline in combinatie met hoge doses paracetamol mogelijkheid van metabole acidose [zie ook *Lareb*].

### 11.1.1.1.3. Amoxicilline

Amoxicilline is een aminopenicilline. De associatie van amoxicilline met de  $\beta$ -lactamase-inhibitor clavulaanzuur wordt besproken in 11.1.1.1.4.

## Plaatsbepaling

- Amoxicilline alleen (dus zonder toevoegen van clavulaanzuur) blijft bij meerdere infecties een goede keuze. Associëren van amoxicilline aan clavulaanzuur (zie 11.1.1.1.4.) heeft enkel een meerwaarde wanneer de kans op  $\beta$ -lactamase producerende bacteriën duidelijk is verhoogd.
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de penicillines in het algemeen, zie 11.1.1.1.
  - Amoxicilline is vooral actief tegen niet- $\beta$ -lactamase-producerende stammen van *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, en salmonella-, shigella- en listeria-stammen.
  - Vergeleken met penicilline G is amoxicilline meer actief tegen *Enterococcus faecalis*, maar iets minder actief tegen de meeste Gram-positieve micro-organismen (bv. *Streptococcus pneumoniae*).
  - Amoxicilline is gevoelig voor  $\beta$ -lactamasen en dus niet actief tegen  $\beta$ -lactamase-producerende kiemen. Vele enterobacteriën (waaronder stammen van *E. coli*, en salmonella- en shigella-stammen), maar ook vele stammen van *H. influenzae* en *M. catarrhalis*, en de meeste stafylokokken produceren  $\beta$ -lactamasen.
  - Bij gebruik van amoxicilline bij acute luchtweginfecties (zie "Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC"), dient de dosis hoog genoeg te zijn: in België vertoont ongeveer 16% (cijfers van 2020) van de pneumokokken partiële resistentie (zie 11.1. rubriek "Resistentie"); ongeveer 2% is volledig resistent tegen amoxicilline.



- Amoxicilline wordt na orale inname voor ongeveer 80% geresorbeerd.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Respiratoire infecties (hoog gedoseerd amoxicilline vereist)
    - Infecties van de lage luchtwegen (vermoeden van “community acquired” bacteriële pneumonie en de zeldzame gevallen waarin bij acute bronchitis een antibioticum geïndiceerd is): amoxicilline is bij volwassenen zonder comorbiditeit en bij kinderen de eerste keuze als empirische behandeling, dit gezien de goede intestinale resorptie en de goede werkzaamheid tegen de pneumokok, de meest frequente en gevaarlijke respiratoire pathogeen. De dosis dient wel hoog genoeg te zijn (zie “Spectrum en resistentie”).
    - Acute middenoorontsteking en acute rinosinusitis: eerste keuze indien antibiotica geïndiceerd zijn.
    - Acute keelpijn: als tweede keuze wanneer de eerstekeuzemiddelen (feneticilline, of cefadroxil of cefalexine) niet kunnen gebruikt worden.
  - Erythema migrans bij ziekte van Lyme: bij kinderen jonger dan 8 jaar, tijdens de zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding [zie ook *Folia mei 2015*].
  - Eradicatie van *Helicobacter pylori*: amoxicilline maakt deel uit van de therapeutische schemata (zie 3.1.).
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Tandabces: Tandheelkundige behandeling is de eerste aanpak. Om de verdere systemische verspreiding van pathogenen te voorkomen, kunnen antibiotica worden overwogen bij patiënten met een periapicaal abces met tekenen van lokale uitbreiding of systemische tekenen van infectie (bv. cellulitis in het gezicht, lymfadenopathie, koorts, malaise):
    - Amoxicilline 500 mg 3 keer per dag gedurende 3 tot 7 dagen, of,
    - In geval van penicilline allergie: azithromycine 500 mg 1 keer per dag gedurende 3 dagen, of clarithromycine 500 mg 2 keer per dag gedurende 3 tot 7 dagen<sup>14</sup>.
  - Bij patiënten met een hoog risico op infectieuze endocarditis die invasieve tandheelkundige ingrepen ondergaan:
    - Bij volwassenen:
      - 1 dosis van 2 g amoxicilline 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige behandeling, of,
      - bij penicilline-allergie: 600 mg clindamycine 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige behandeling.
    - Bij kinderen:
      - 1 dosis van 50 mg/kg lichaamsgewicht amoxicilline of ampicilline 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige behandeling, of,
      - ☒ bij penicilline-allergie: 20 mg/kg lichaamsgewicht clindamycine 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige ingreep.<sup>15</sup>

## Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek “Ongewenste effecten”).

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met penicillines (en met cefalosporines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- Maaglast en diarree, vooral met hoge doses per os.
- **Allergie aan penicillines**
  - Allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock) kunnen optreden.
  - Patiënten met allergie voor de andere penicillines zijn ook allergisch voor amoxicilline maar het tegenovergestelde is niet noodzakelijk waar.



- Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, hartaritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden.
- De incidentie van IgE-gemedieerde penicilline-allergie wordt vaak sterk overschat: anafylactische shock komt voor bij ten hoogste 0,015% van de blootgestelde individuen. Slechts een klein percentage van de vele patiënten die een geschiedenis van penicilline-allergie vermelden, vertoont in werkelijkheid een IgE-gemedieerde allergie. Een huidtest kan nuttig zijn bij twijfel aan IgE-gemedieerde penicilline allergie. Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.
- Andere, niet-levensbedreigende allergische reacties zijn overgevoelighedsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte).
- Bij sommige patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines (zie bij de verschillende cefalosporines).
- Naast de huidreacties ten gevolge van penicilline-allergie bestaat er voor amoxicilline ook een risico van maculopapuleuze huiduitslag. Deze niet-allergische huiduitslag, die moeilijk te onderscheiden is van een type IV-allergische reactie, treedt veel frequenter op bij patiënten met mononucleosis infectiosa of met lymfatische leukemie, en bij gelijktijdige behandeling met allopurinol. Het optreden van deze niet-allergische reactie wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor een toekomstige behandeling met een penicilline.
- Kristalurie (vooral bij hoge intraveneuze doses) is gemeld.

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van amoxicilline tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- De voorzorgen van gebruik van amoxicilline zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker. Amoxicilline vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (zie *Inf.6.1.2.*).
- De indicaties van amoxicilline bij de oudere patiënten zijn in principe dezelfde als bij jongere patiënten (voir *BAPCOC* en de *rubriek "Plaatsbepaling"*). In het kader van acute luchtweginfecties behoren oudere patiënten met multimorbiditeit tot de risicogroepen voor antibioticatoediening bij acute bronchitis. Bij pneumonie zal, omwille van de frequente co-morbiditeit bij ouderen, vaker amoxicilline+clavulaanzuur te verkiezen zijn (zie *BAPCOC*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van amoxicilline betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de penicillines) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogd risico van maculopapuleuze huiduitslag bij associëren met allopurinol.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.

## Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte van bruispreparaten (comprimés, poeders, granulaten) kan problemen geven bij



patiënten op een streng zoutarm dieet.

- Amoxicilline vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie (zie *Int.6.1.2.*).

#### **11.1.1.1.4. Amoxicilline + clavulaanzuur**

Het gaat om de associatie van amoxicilline met de  $\beta$ -lactamase-inhibitor clavulaanzuur. Amoxicilline alleen wordt besproken in *11.1.1.1.3.*

#### **Plaatsbepaling**

- Restrictief gebruik van de associatie amoxicilline + clavulaanzuur is belangrijk: alleen wanneer de kans op  $\beta$ -lactamase-producerende micro-organismen duidelijk is verhoogd, heeft amoxicilline + clavulaanzuur een meerwaarde. De associatie amoxicilline + clavulaanzuur wordt ook gebruikt bij infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, intra-abdominale infecties, wondinfecties<sup>13</sup>) en bij ziekenhuisinfecties.<sup>13</sup>
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de penicillines in het algemeen, zie *11.1.1.1.*
  - Associëren van de  $\beta$ -lactamase-inhibitor clavulaanzuur aan amoxicilline breidt het antibacteriële spectrum van amoxicilline uit tot sommige  $\beta$ -lactamase-producerende micro-organismen zoals meticilline-gevoelige *S. aureus*, *Klebsiella spp*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* en *Bacteroides fragilis*. *Pseudomonas aeruginosa* is van nature resistent.
  - In het ziekenhuismilieu is er toenemende verworven resistentie voor amoxicilline + clavulaanzuur.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Volwassenen:
    - Respiratoire infecties (hooggedoseerd amoxicilline vereist)
      - infecties van de lage luchtwegen (vermoeden van “community acquired” bacteriële pneumonie en de zeldzame gevallen waarin bij acute bronchitis een antibioticum geïndiceerd is): eerste keuze als empirische behandeling bij volwassen patiënten met comorbiditeit;
      - aspiratiepneumonie;
      - acute exacerbaties van COPD: eerste keuze indien antibiotica geïndiceerd zijn (bv. ernstig ziek zijn, slechte longfunctie, onvoldoende verbetering ondanks maximale bronchodilatatie en orale corticosteroïden);
      - acute middenoorontsteking en acute rinosinusitis: wanneer na 2 à 3 dagen amoxicilline geen verbetering optreedt, moet de helft van de dosis amoxicilline vervangen worden door amoxicilline + clavulaanzuur;
    - Diverticulitis indien een antibacteriële behandeling noodzakelijk geacht wordt (immuungecompromitteerde patiënten, belangrijke comorbiditeit of gecompliceerde diverticulitis bevestigd door CT-abdomen).
    - Gecompliceerde urineweginfecties (acute pyelonefritis, prostatitis): te overwegen wanneer chinolonen gecontra-indiceerd zijn (zie ook *11.1.5.*).
  - Kinderen: respiratoire infecties:
    - de associatie amoxicilline + clavulaanzuur is nooit eerste keuze;
    - acute rinosinusitis of acute middenoorontsteking: wanneer na 2 tot 3 dagen amoxicilline geen verbetering optreedt, moet de helft van de dosis amoxicilline vervangen worden door amoxicilline + clavulaanzuur.
  - Bijtonden van kat, hond of mens:
    - Amoxicilline+clavulaanzuur is de eerste keuze.
    - therapeutisch bij klinisch geïnfecteerde wonden;
    - profylactisch: aangewezen bij bijtonden ter hoogte van hand/pols, been/voet, genitaliën of aangezicht; diepe prikbeten en kneusbijtonden; in aanwezigheid van risicofactoren (verminderde afweer, verhoogd risico van endocarditis of van infectie van een gewrichtsprothese); indien de wonde direct gehecht wordt.



## Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek "Ongewenste effecten").
- Antecedenten van leverlijden bij vroegere behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur (SKP).

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met penicillines (en met cefalosporines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- Maaglast en diarree: frequenter met amoxicilline + clavulaanzuur dan met amoxicilline alleen.
- **Allergie aan penicillines**
  - Allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock) kunnen optreden.
  - Patiënten met allergie voor de andere penicillines zijn ook allergisch voor amoxicilline maar het tegenovergestelde is niet noodzakelijk waar.
  - Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, hartaritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden.
  - De incidentie van IgE-gemedieerde penicilline-allergie wordt vaak sterk overschat: anafylactische shock komt voor bij ten hoogste 0,015% van de blootgestelde individuen. Slechts een klein percentage van de vele patiënten die een geschiedenis van penicilline-allergie vermelden, vertoont in werkelijkheid een IgE-gemedieerde allergie. Een huidtest kan nuttig zijn bij twijfel aan IgE-gemedieerde penicilline allergie. Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.
  - Andere, niet-levensbedreigende allergische reacties zijn overgevoelighedsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte).
  - Bij sommige patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines (zie bij de verschillende cefalosporines).
- Naast deze penicilline-allergie bestaat er voor amoxicilline ook een risico van maculopapuleuze huiduitslag. Deze niet-allergische huiduitslag, die moeilijk te onderscheiden is van een type IV-allergische reactie, treedt veel frequenter op bij patiënten met mononucleosis infectiosa of met lymfatische leukemie, en bij gelijktijdige behandeling met allopurinol. Het optreden van deze niet-allergische reactie wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor een toekomstige behandeling met een penicilline.
- Hepatitis, vooral cholestatisch, waarschijnlijk te wijten aan clavulaanzuur. Vooral bij langdurige of herhaalde behandeling, en soms pas enkele weken na stoppen van de behandeling.
- Kristalurie (vooral bij hoge intraveneuze doses) is gemeld.

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van de associatie amoxicilline + clavulaanzuur tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- De voorzorgen van gebruik van amoxicilline + clavulaanzuur zijn dezelfde als bij de jongere patienten (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker. Hepatische ongewenste effecten zijn vooral gemeld bij ouderen. Amoxicilline + clavulaanzuur vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (zie Inl.6.1.2.).
- De indicaties van amoxicilline + clavulaanzuur bij de oudere patiënten zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en de rubriek "Plaatsbepaling"). In het kader van acute luchtweginfecties behoren oudere patiënten met multimorbiditeit tot de risicogroepen voor antibioticatoediening bij acute bronchitis. Bij pneumonie zal, omwille van de frequente co-morbiditeit bij ouderen, vaker amoxicilline +



clavulaanzuur te verkiezen zijn (zie *BAPCOQ*).

- Het symbool 80+ ter hoogte van amoxicilline + clavulaanzuur betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de penicillines) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*voir Folia de novembre 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogd risico van maculopapuleuze huiduitslag bij associëren met allopurinol.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.

## Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte van bruispreparaten (comprimés, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.
- Bij langdurige toepassing nier- en leverfunctie en bloedbeeld regelmatig controleren.
- Oudere patiënten: hepatische ongewenste effecten zijn vooral gemeld bij ouderen.
- Amoxicilline+clavulaanzuur vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie (zie *Inl.6.1.2*).

### 11.1.1.1.5. Carboxypenicillines

Het gaat om temocilline.

#### Plaatsbepaling

- Temocilline wordt voorbehouden voor ernstige infecties (zie *BAPCOQ*).
- **Spectrum en resistentie**
  - Temocilline is actief tegen de meeste Gram-negatieve kiemen, zelfs bij aanwezigheid van  $\beta$ -lactamasen leidend tot resistentie tegen de cefalosporines van de tweede, derde en vierde generatie. Carbapenemase-producerende enterobacteriën zijn dikwijls resistent tegen temocilline.
  - Het is niet actief tegen *Pseudomonas aeruginosa* en Gram-positieve micro-organismen.

#### Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek "Ongewenste effecten").

#### Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met penicillines (en met cefalosporines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- **Allergie aan penicillines**
  - Allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock) kunnen optreden.
  - Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, hartaritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden.
  - De incidentie van IgE-gemedieerde penicilline-allergie wordt vaak sterk overschat: anafylactische shock komt voor bij ten hoogste 0,015% van de blootgestelde individuen. Slechts een klein percentage van de vele patiënten die een geschiedenis van penicilline-allergie vermelden, vertoont



in werkelijkheid een IgE-gemedieerde allergie. Een huidtest kan nuttig zijn bij twijfel aan IgE-gemedieerde penicilline allergie. Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.

- Andere, niet-levensbedreigende allergische reacties zijn overgevoelighedsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte).
- Het optreden van maculopapuleuze huiduitslag op amoxicilline, die niet-allergisch gemedieerd is, wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor een toekomstige behandeling met een penicilline.
- Bij sommige patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines (zie bij de verschillende cefalosporines).

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de penicillines) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.

### 11.1.1.1.6. Acylureïdopenicillines

Het gaat om piperacilline, steeds in associatie met de  $\beta$ -lactamase-inhibitor tazobactam.

## Plaatsbepaling

- De associatie piperacilline + tazobactam is voorbehouden voor ernstige (ziekenhuis)infecties (SKP).
- **Spectrum en resistentie**
  - Toevoeging van tazobactam (als  $\beta$ -lactamase-inhibitor) aan piperacilline maakt het antibioticum actief tegen tal van  $\beta$ -lactamase-producerende kiemen.
  - Het antibacteriële spectrum omvat talrijke Gram-negatieve kiemen (met inbegrip van pseudomonas-, enterobacter-, klebsiella- en serratia-stammen) en de meeste anaeroben (o.a. *Bacteroides fragilis*), evenals streptokokken en *Enterococcus faecalis*. In hospitaalmilieu is er echter toenemende resistentie van Gram-negatieven (*Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *E. coli*) door de aanwezigheid en verspreiding van nieuwere  $\beta$ -lactamasen (zogenaamde extended spectrum  $\beta$ -lactamasen (ESBL) en carbapenemasen) en door andere resistentiemechanismen.

## Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek "Ongewenste effecten").

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met penicillines (en met cefalosporines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- **Allergie aan penicillines**
  - Allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock) kunnen optreden.
  - Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, hartaritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden.
  - De incidentie van IgE-gemedieerde penicilline-allergie wordt vaak sterk overschat: anafylactische shock komt voor bij ten hoogste 0,015% van de blootgestelde individuen. Slechts een klein



percentage van de vele patiënten die een geschiedenis van penicilline-allergie vermelden, vertoont in werkelijkheid een IgE-gemedieerde allergie. Een huidtest kan nuttig zijn bij twijfel aan IgE-gemedieerde penicilline allergie. Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.

- Andere, niet-levensbedreigende allergische reacties zijn overgevoeligheidsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte).
- Het optreden van maculopapuleuze huiduitslag op amoxicilline, die niet-allergisch gemedieerd is, wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor een toekomstige behandeling met een penicilline.
- Bij sommige patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines (zie bij de verschillende cefalosporines).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van de associatie piperacilline + tazobactam tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de penicillines) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.

### 11.1.1.2. Cefalosporines

De cefalosporines bezitten, zoals de penicillines, een  $\beta$ -lactamring en hun werkingsmechanisme is gelijkaardig, maar hun  $\beta$ -lactamring is minder gevoelig voor afbraak door  $\beta$ -lactamasen.

## Plaatsbepaling

- In de ambulante praktijk worden cefalosporines zelden als eerste keuze voorgeschreven. Bij een respiratoire infectie wordt, vanuit een verantwoord antibioticumbeleid, de voorkeur gegeven aan voldoende hoge doses amoxicilline, effectief in >99% van alle pneumokokkeninfecties.<sup>12</sup>
- Cefalosporines hebben een plaats bij gedocumenteerde resistentie t.o.v. penicilline of aminopenicillines.
- Cefalosporines hebben een plaats bij gedocumenteerde niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie<sup>16</sup>.
- Bij gedocumenteerde IgE-gemedieerde penicilline-allergie zijn de cefalosporines van de eerste en vijfde generatie geen alternatief voor penicillines. Cefuroxim (tweede generatie) en de cefalosporines van de derde en de vierde generatie mogen bij deze patiënten wél gebruikt worden<sup>17</sup>, mits observatie in een ziekenhuismilieu<sup>18</sup>.
- Aangezien niet-allergische maculopapuleuze huiduitslag op aminopenicillines geen allergische reactie is, zijn antecedenten hiervan geen reden om cefalosporines te mijden.
- **Spectrum en resistentie**
  - De cefalosporines zijn actief tegen  $\beta$ -lactamase-producerende stafylokokken, maar niet – met uitzondering van ceftaroline – tegen meticilline-resistente stafylokokken (MRSA). Enterokokken zijn van nature resistent tegen bijna alle cefalosporines.
  - De cefalosporines zijn inactief tegen de zogenaamde “atypische” bacteriën (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*) en *Legionella pneumophila*.

### 11.1.1.2.1. Eerste generatie

Het gaat om cefadroxil, cefalexine en cefazoline.



## Plaatsbepaling

- Zie 11.1.1.2.
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de cefalosporine in het algemeen, zie 11.1.1.2.
  - De cefalosporines van de eerste generatie zijn actief tegen streptokokken, maar minder dan penicilline G.
  - Deze cefalosporines hebben een beperkte activiteit tegen Gram-negatieven zoals *Escherichia coli* en *Klebsiella*.
  - Ze zijn nauwelijks actief tegen *Haemophilus influenzae*.
- Deze cefalosporines dringen moeilijk doorheen de bloed-hersenbarrière en zijn dus niet aangewezen bij meningitis.
- Cefadroxil en cefalexine worden na orale toediening praktisch volledig geresorbeerd.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Respiratoire infecties: de cefalosporines van de eerste generatie worden niet aangeraden bij lage-luchtweginfecties.
  - Acute keelpijn wanneer antibiotica geïndiceerd zijn en feneticilline niet kan gebruikt worden: cefadroxil (kind en volwassene) of cefalexine (volwassenen).
  - Infecties van huid en weke delen
    - Impetigo, wanneer lokale behandeling niet volstaat [zie ook Folia november 2018]: cefadroxil (bij kinderen en volwassenen) en cefalexine (bij volwassenen) zijn een alternatief voor flucloxacilline. Cefadroxil siroop is niet meer beschikbaar sinds juni 2022 [zie Recente informatie juli 2022]. Er moet bij impetigo bijzondere aandacht gaan naar de keuze van het antibioticum als de patiënt een bekende MRSA-drager is.
    - Postpartum mastitis: bij patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica geïndiceerd zijn (zie 11.1.1.1.2.).
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Het parenteraal toegediende cefazoline wordt vooral gebruikt in de perioperatieve profylaxe (SKP).

## Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek "Ongewenste effecten" in 11.1.1.1.).

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met cefalosporines (en met penicillines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- Allergische reacties:
  - Bij 2,5 tot 10% van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines van de eerste en vijfde generatie.
  - Patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid mogen wel, mits observatie in een ziekenhuismilieu, een cefalosporine van de derde of de vierde generatie, cefuroxim<sup>19 20</sup> (tweede generatie), een monobactam of een carbapenem toegediend krijgen.
- Hematologische stoornissen (o.a. hemolytische anemie, vooral beschreven met ceftriaxon).
- Neurologische stoornissen (verwardheid, agitatie, myoclonieën), vooral bij onvoldoende dosisreductie van cefalosporines van de derde en vierde generatie in geval van nierinsufficiëntie.
- Zeer ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson: zelden.
- Hepatische afwijkingen en nefrotoxiciteit: zelden.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Cefadroxil, cefalexine en cefazoline: de beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Behandeling met deze cefalosporines vraagt bijzondere aandacht bij ernstige (en voor sommige ook bij matige) nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (zie *Int.6.1.2*).
- De indicaties van deze cefalosporines zijn bij oudere patiënten dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en rubriek "Plaatsbepaling").
- Het symbool 80+ ter hoogte van cefalexine betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: de cefalosporines (vooral **cefazoline**) kunnen het effect van vitamine K-antagonisten versterken. Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van het antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met aminoglycosiden of lisdiuretica: zelden.

## Bijzondere voorzorgen

- Behandeling met deze cefalosporines vraagt bijzondere aandacht bij ernstige (en voor sommige ook bij matige) nierinsufficiëntie (zie *Int.6.1.2*).

### 11.1.1.2.2. Tweede generatie

Het gaat om cefuroxim.

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.1.2.
- De cefalosporines van de tweede generatie via intraveneuze weg zijn vooral aangewezen bij infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, intra-abdominale infecties, wondinfecties) en bij ziekenhuisinfecties.<sup>13</sup>
- Cefuroxim natrium wordt enkel parenteraal gebruikt.
- Cefuroxim axetil wordt na orale toediening slechts voor 40% geresorbeerd. Het wordt daarom niet aangeraden bij volwassenen met ernstige infecties zoals pneumonie. Bij kinderen met vermoeden van "community acquired" bacteriële pneumonie wordt cefuroxim axetil voorgesteld in geval van niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie, in doses die hoger zijn dan in de SKP (BAPCOC; Consensusconferentie "Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg", 2016).
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de cefalosporine in het algemeen, zie 11.1.1.2.
  - De cefalosporines van de tweede generatie zijn over het algemeen minder actief tegenover streptokokken en stafylokokken dan de cefalosporines van de eerste generatie.
  - Ze hebben een breder spectrum tegenover Gram-negatieve bacillen (o.a. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) door hun betere weerstand tegen  $\beta$ -lactamase.
  - Cefuroxim is actief tegen *Haemophilus influenzae*, maar is niet aangewezen bij ernstige infecties door *Haemophilus influenzae* zoals epiglottitis<sup>21</sup>.



- Er is toenemende verworven resistentie van Gram-negatieven (*Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *E. coli*) door de aanwezigheid en verspreiding van zogenaamde extended spectrum  $\beta$ -lactamasen (ESBL). *Pseudomonas* is van nature resistent.
- Voor de behandeling van pneumokokkeninfecties bij patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie, zijn de cefalosporines van de tweede generatie in de ambulante praktijk geschikter dan deze van de eerste generatie<sup>22</sup>.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Cefuroxim axetil
    - Respiratoire infecties
      - Respiratoire infecties: wegens hun slechte biologische beschikbaarheid worden ze niet aangeraden bij volwassenen met ernstige infecties zoals pneumonie.
      - Kinderen met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie:
        - acute middenoorontsteking en acute rinosinustis, wanneer antibiotica geïndiceerd zijn;
        - infecties van de lage luchtwegen: vermoeden van “community acquired” bacteriële pneumonie en de zeldzame gevallen waarin bij acute bronchitis een antibioticum geïndiceerd is.
      - Volwassenen met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie: acute middenoorontsteking, wanneer antibiotica geïndiceerd zijn.
    - Cystitis bij kinderen als nitrofurantoïne niet kan gebruikt worden.

## Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek “Ongewenste effecten”).

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met cefalosporines (en met penicillines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- Allergische reacties:
  - Bij 2,5 tot 10% van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines van de eerste en vijfde generatie.
  - Patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid mogen wel, mits observatie in een ziekenhuismilieu, een cefalosporine van de derde of de vierde generatie, cefuroxim<sup>19 20</sup> (tweede generatie), een monobactam of een carbapenem toegediend krijgen. Toch wordt cefuroxim in de BAPCOC-gids gereserveerd voor patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline allergie.
- Zeer ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson: zelden.
- Hematologische stoornissen (o.a. hemolytische anemie, vooral beschreven met ceftriaxon).
- Neurologische stoornissen (verwardheid, agitatie, myoclonieën), vooral bij onvoldoende dosisreductie van cefalosporines van de derde en vierde generatie in geval van nierinsufficiëntie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- De beperkte gegevens over gebruik van cefuroxim tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Behandeling met cefuroxim vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (zie Inl.6.1.2.).
- De antibacteriële behandeling van een acute middenoorontsteking is bij ouderen dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en rubriek “Plaatsbepaling”).



- Het symbool 80+ ter hoogte van cefuroxim (axetil) betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: de cefalosporines (vooral cefazoline) kunnen het effect van vitamine K-antagonisten versterken. Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van het antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met aminoglycosiden of lisdiuretica: zelden.

## Bijzondere voorzorgen

- Behandeling met cefuroxim vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie (zie *Inf.6.1.2*).

### 11.1.1.2.3. Derde generatie

Het gaat om cefotaxim, ceftazidim (al dan niet in combinatie met de  $\beta$ -lactamase-inhibitor avibactam) en ceftriaxon.

## Plaatsbepaling

- Zie 11.1.1.2.
- De cefalosporines van de derde generatie zijn voorbehouden voor ernstige infecties waarvoor hospitalisatie vereist is<sup>13</sup> (bv. ernstige pneumonie, bacteriële meningitis, wondinfecties) en voor ziekenhuisinfecties. Alleen bij SOI is er een plaats in de ambulante zorg<sup>23</sup>.
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de cefalosporines in het algemeen, zie 11.1.1.2.
  - De cefalosporines van de derde generatie zijn veel minder gevoelig voor  $\beta$ -lactamasen dan de cefalosporines van de eerste en tweede generatie.
  - Wat Gram-negatieve bacteriën betreft, hebben de cefalosporines van deze generatie een spectrum dat de meeste *Enterobacteriën* bestrijkt. Enkel ceftazidim is actief tegen *Pseudomonas aeruginosa*. Er is voor cefalosporines toenemende resistentie van Gram-negatieven (*Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *E. coli*) onder meer door de aanwezigheid en verspreiding van zogenaamde *extended-spectrum*  $\beta$ -lactamasen (ESBL). De nieuwe  $\beta$ -lactamase-inhibitor avibactam elimineert de meeste ESBL; wegens snelle resistentievorming is een restrictief gebruik aangewezen.
  - Tegenover stafylokokken zijn de cefalosporines van de derde generatie in het algemeen minder actief dan de cefalosporines van de eerste generatie, maar cefotaxim en ceftriaxon zijn actief tegen de meeste penicilline-resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Urogenitale infecties (voor de doseringen, zie doseringskader ceftriaxon)
    - Empirische behandeling van urethritis waarbij zowel chlamydia als gonokokken betrokken kunnen zijn: ceftriaxon i.m., in combinatie met azithromycine of doxycycline.
    - Etiologische behandeling van urethritis door gonokokken: ceftriaxon i.m.
    - Etiologische behandeling van asymptomatische gonokokkeninfectie (detectie via screening) en in kader van partnerbehandeling: ceftriaxon i.m.
    - Empirische behandeling van *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxon i.m. + doxycycline + metronidazol.
    - Etiologische behandeling van PID door chlamydia en etiologische behandeling (of bij sterk vermoeden) van PID door gonokokken: ceftriaxon i.m., steeds in combinatie met andere



antibiotica.

- Orchi-epididymitis met vermoeden van SOI: ceftriaxon i.m. + doxycycline per os; bij vermoeden van zowel SOI als enterobacteriën: ceftriaxon i.m. + levofloxacin + (bij bewezen chlamydia) doxycycline.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case: ceftriaxon (off-label) naast PO alternatieven (ciprofloxacine of rifampicine). Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: "Meningokokken invasieve infecties" (Vlaanderen > Departement Zorg); "Fiche infections invasives à méningocoques" (AVIQ).
  - Cefotaxim, ceftazidim en ceftriaxon bereiken een voldoende concentratie in het cerebrospinale vocht voor de behandeling van bacteriële meningitis; ze zijn, in hoge dosis, bij deze indicatie de voorkeursantibiotica<sup>24 13</sup>.
  - Ceftazidim bestaat ook in een vaste associatie met avibactam, een  $\beta$ -lactamase-inhibitor. Aangezien resistentie tegen deze associatie snel optreedt, dient het gebruik ervan strikt beperkt te worden tot gerichte behandeling van zeer resistente Gram-negatieve kiemen.<sup>25 26</sup>

## Contra-indicaties

- Ceftriaxon: prematuren; pasgeborenen met hyperbilirubinemie; pasgeborenen jonger dan 28 dagen bij wie calciumhoudende infusievloeistoffen gegeven worden (zie rubriek "Interacties").

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met cefalosporines (en met penicillines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- Allergische reacties:
  - Bij 2,5 tot 10% van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines van de eerste en vijfde generatie.
  - Patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid mogen wel, mits observatie in een ziekenhuismilieu, een cefalosporine van de derde of de vierde generatie, cefuroxim<sup>19 20</sup> (tweede generatie), een monobactam of een carbapenem toegediend krijgen.
- Zeer ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson: zelden.
- Hematologische stoornissen (o.a. hemolytische anemie, vooral beschreven met ceftriaxon).
- Neurologische stoornissen (verwardheid, agitatie, myoclonieën), vooral bij onvoldoende dosisreductie van cefalosporines van de derde en vierde generatie in geval van nierinsufficiëntie.
- Ceftriaxon: neerslag van calciumceftriaxon indien ook calcium wordt toegediend (zie rubriek "Interacties").

## Zwangerschap en borstvoeding

- Cefotaxim, ceftazidim (al dan niet in combinatie met de  $\beta$ -lactamase-inhibitor avibactam) en ceftriaxon: de beperkte gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: de cefalosporines (vooral cefazoline) kunnen het effect van vitamine K-antagonisten versterken. Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van het antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie Folia november 2021].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale



excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.

- Ceftriaxon niet gelijktijdig toedienen met intraveneuze calciumhoudende oplossingen (waaronder parenterale voeding), zelfs niet via verschillende infuuslijnen, vanwege het risico van precipitatie. Ceftriaxon en calciumhoudende oplossingen kunnen wel na elkaar worden toegediend (maar niet bij een pasgeborene jonger dan 28 dagen), mits de infuuslijnen tussen de toediening van de verschillende oplossingen zorgvuldig gespoeld worden met een fysiologische zoutoplossing.
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met aminoglycosiden of lisdiuretica: zelden.

## Bijzondere voorzorgen

- Intraveneuze toediening gebeurt in trage injectie of infuus.

### 11.1.1.2.4. Vierde generatie

Het gaat om cefepim.

## Plaatsbepaling

- Zie 11.1.1.2.
- Cefepim heeft enkel een plaats bij infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, intra-abdominale infecties, wondinfecties) en bij ziekenhuisinfecties (SKP).
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de cefalosporines in het algemeen, zie 11.1.1.2.
  - Het spectrum van cefepim is vergelijkbaar met dat van ceftazidim (zie 11.1.1.2.3.); ten opzichte van de cefalosporines van de derde generatie, is cefepim minder gevoelig voor een aantal  $\beta$ -lactamasen, en heeft het een betere activiteit tegen meticilline-gevoelige stafylokokken.

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met cefalosporines (en met penicillines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- Allergische reacties:
  - Bij 2,5 tot 10% van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines van de eerste en vijfde generatie.
  - Patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid mogen wel, mits observatie in een ziekenhuismilieu, een cefalosporine van de derde of de vierde generatie, cefuroxim<sup>19 20</sup> (tweede generatie), een monobactam of een carbapenem toegediend krijgen.
- Zeer ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson: zelden.
- Hematologische stoornissen (o.a. hemolytische anemie, vooral beschreven met ceftriaxon).
- Neurologische stoornissen (verwardheid, agitatie, myoclonieën), vooral bij onvoldoende dosisreductie van cefalosporines van de derde en vierde generatie in geval van nierinsufficiëntie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: de cefalosporines (vooral cefazoline) kunnen het effect van vitamine K-antagonisten versterken. Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van het antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie Folia november 2021].



- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met aminoglycosiden of lisdiuretica: zelden.

#### 11.1.1.2.5. Vijfde generatie

Het gaat om ceftaroline en om ceftolozan (in combinatie met de bèta-lactamase-inhibitor tazobactam).

##### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.1.2.
- Ceftaroline wordt voorbehouden voor ernstige infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv ernstige huid- of wekedeleninfecties) en ziekenhuisinfecties.<sup>13</sup>
- Ceftolozan + tazobactam wordt voorbehouden voor gecompliceerde intra-abdominale infecties, nosocomiale pneumonie en gecompliceerde urineweginfecties (incl. pyelonefritis), met noodzaak tot hospitalisatie. Om het risico van resistentie te beperken, moet deze associatie gebruikt worden als laatste optie, in geval van infectie met multiresistente kiemen en na uitvoeren van een antibiogram.<sup>27 28 29</sup>
- **Spectrum en resistentie**
  - Voor de cefalosporines in het algemeen, zie 11.1.1.2.
  - Het spectrum van ceftaroline is vergelijkbaar met dit van cefotaxim (zie 11.1.1.2.3.), maar ceftaroline is wel actief tegen meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en penicilline-resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*. Ceftaroline is beperkt actief tegen enterokokken en inactief tegen *Pseudomonas aeruginosa*.
  - Het spectrum van ceftolozan + tazobactam is vergelijkbaar met dit van ceftazidim, maar de associatie is actiever tegen Gram-negatieve kiemen zoals extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producerende Enterobacteriën, *P. aeruginosa* (met inbegrip van multiresistente stammen) en bepaalde anaeroben zoals *B. fragilis*.

##### Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek "Ongewenste effecten" in 11.1.1.1.).

##### Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met cefalosporines (en met penicillines, chinolonen, lincomycine en clindamycine).
- Allergische reacties:
  - Bij 2,5 tot 10% van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines van de eerste en vijfde generatie.
  - Patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid mogen wel, mits observatie in een ziekenhuismilieu, een cefalosporine van de derde of de vierde generatie, cefuroxim<sup>19 20</sup> (tweede generatie), een monobactam of een carbapenem toegediend krijgen.
- Zeer ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson: zelden.
- Hematologische stoornissen (o.a. hemolytische anemie, vooral beschreven met ceftriaxon).
- Neurologische stoornissen (verwardheid, agitatie, myoclonieën), vooral bij onvoldoende dosisreductie van cefalosporines van de derde en vierde generatie in geval van nierinsufficiëntie.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Ceftaroline en om ceftolozan (in combinatie met de bèta-lactamase-inhibitor tazobactam): het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).



## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: de cefalosporines (vooral cefazoline) kunnen het effect van vitamine K-antagonisten versterken. Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van het antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Verhoogde plasmaconcentratie van penicillines en bepaalde cefalosporines door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met aminoglycosiden of lisdiuretica: zelden.

### 11.1.1.3. Carbapenems

Het gaat om meropenem en de vaste associatie meropenem + vaborbactam.

## Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - De carbapenems hebben een zeer breed spectrum met activiteit tegen de meeste Gram-positieve (met uitzondering van meticilline-resistente stafylokokken en *Enterococcus faecium*; er is wisselende activiteit tegen *Enterococcus faecalis*) en Gram-negatieve kiemen, inclusief anaeroben.
  - Carbapenems zijn eveneens actief tegen Gram-negatieve kiemen die op basis van *extended-spectrum*  $\beta$ -lactamasen (ESBL) resistent zijn tegen penicillines en cefalosporines. De grote meerderheid van de in België voorkomende stammen van deze Gram-negatieve kiemen zijn nog gevoelig voor carbapenems, maar resistentie wordt meer en meer vastgesteld ten gevolge van de productie van carbapenemases door de bacteriën.
  - Vaborbactam is een inhibitor van bepaalde carbapenemases (klasse A en C) die in vaste combinatie met meropenem wordt gebruikt.

## Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid (zie rubriek "Ongewenste effecten" in 11.1.1.1.).

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan carbapenems
- Effecten ter hoogte van het centrale zenuwstelsel (hallucinaties, verwardheid, convulsies en myoclonieën): zelden.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Meropenem en de vaste associatie meropenem + vaborbactam: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de carbapenems) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Daling van de plasmaconcentraties van valproïnezuur/valproaat, met risico op epilepsie-aanval.



#### 11.1.1.4. Monobactams

Het gaat om aztreonam, een monocyclisch  $\beta$ -lactamantibioticum.

##### Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Aztreonam is enkel actief tegen aërobe Gram-negatieve micro-organismen.
- Aztreonam wordt via inhalatie gebruikt in geval van chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met mucoviscidose (SKP).
- Het risico van kruisallergie met de overige  $\beta$ -lactamantibiotica is gering, wat het een alternatief maakt voor (breedspectrum)penicillines bij IgE-gemedieerde allergie.

##### Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan monobactams.
- Leverstoornissen.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

##### Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de monobactams) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].

#### 11.1.2. Macroliden

Het gaat om erythromycine, de neomacroliden azithromycine, clarithromycine en roxithromycine (niet meer beschikbaar sinds september 2024), en spiramycine.

##### Plaatsbepaling

- Voor de orale behandeling wordt erythromycine meer en meer vervangen door een neomacrolide: de neomacroliden worden na orale toediening beter geresorbeerd dan erythromycine, hun langere halfwaardetijd laat een minder frequente toediening toe, hun antibacteriële spectrum is gelijkaardig (zie verder) en de neomacroliden geven minder gastro-intestinale ongewenste effecten.<sup>30</sup>
- **Spectrum en resistentie**
  - Het antibacteriële spectrum van de macroliden omvat talrijke aerobe en anaerobe Gram-positieve kokken, neisseria, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni* en *Helicobacter pylori*. In tegenstelling tot  $\beta$ -lactamantibiotica zijn macroliden werkzaam tegen zogenaamde “atypische” bacteriën (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*) en *Legionella pneumophila*.
  - Macroliden zijn niet geschikt voor empirische behandeling van respiratoire infecties omdat *S. pneumoniae* in belangrijke mate resistent geworden is en ze weinig of niet actief zijn tegen *H. influenzae* en *M. catarrhalis*.
  - Er bestaat een belangrijke kruisresistentie tussen de verschillende macroliden.
- De rol van chronische toediening van (neo)macroliden bij COPD is zeer beperkt. Er is winst in exacerbatierisico bij continue behandeling met macroliden (beste evidentie voor azithromycine) bij patiënten met ernstige symptomen en hoog exacerbatierisico ondanks optimale behandeling met



bronchodilatoren + ICS. Dit dient afgewogen te worden tegen de ongewenste effecten en het risico van een negatieve impact op de bacteriële resistentie. Ook is er geen voordeel op de achteruitgang van de longfunctie en op de sterfte. Ten slotte blijft er onduidelijkheid over de optimale dosering en behandelingsduur en over de doelgroep met de grootste winst (zie 4.1.).

- De plaats van een chronische toediening van (neo)macroliden bij astma is onduidelijk. Bij volwassen patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig astma werd een beperkt effect gezien van azithromycine op het aantal exacerbaties. Een dergelijke behandeling dient zeer restrictief te gebeuren, en dient afgewogen te worden tegen de ongewenste effecten en het risico van een negatieve impact op de bacteriële resistentie<sup>31</sup> (zie 4.1.).

#### 11.1.2.1. Erythromycine

##### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.2.. Voor de orale behandeling wordt erythromycine meer en meer vervangen door een neomacrolide.
- Erythromycine wordt ook gebruikt als gastroprokineticum onder andere bij ernstig zieke patiënten met sondevoeding (indicatie niet opgenomen in de SKP), zonder bewezen meerwaarde t.o.v. metoclopramide.<sup>32</sup>

33 34 35

##### Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.), zeker bij intraveneuze toediening.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

##### Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan erythromycine.
- Gastro-intestinale stoornissen: frequent.
- Allergische reacties: zelden.
- Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.
- Bij hoge doses: vermindering van het gehoor en oorsuizen meestal tijdelijk, zeer zelden irreversibel.
- Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries).
- **QT-verlenging, met risico van torsades de pointes, vooral bij te snelle intraveneuze injectie van erythromycine;** voor de risicofactoren voor torsades de pointes in het algemeen, zie Inl.6.2.2.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van erythromycine tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Erythromycine is een sterke inhibitor van CYP3A4 (zie Tabel 1c in Inl.6.4.); zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van interacties nagekeken worden.

##### Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de macroliden) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie Folia november 2021].



- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren van erythromycine met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*), of bij inhibitie van de afbraak van erythromycine door CYP3A4-inhibitoren.
- Erythromycine verhoogt het risico van spiertoxiciteit door statines.
- Erythromycine is een substraat en inhibitor van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic in Inl.6.3.* en *Tabel Id in Inl.6.3.*), met o.a. verhoogd risico van vasoconstrictie en gangreen door ergotamine en andere ergotderivaten bij associëren met erythromycine.

## Bijzondere voorzorgen

- Erythromycine is een sterke inhibitor van CYP3A4 (zie *Tabel Ic in Inl.6.4.*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van interacties nagekeken worden.

### 11.1.2.2. Neomacroliden

Roxithromycine is niet meer beschikbaar sinds september 2024.

## Plaatsbepaling

- Zie 11.1.2.
- **Voornaamste indicaties in de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5.), update 2024**
  - Respiratoire infecties
    - Macroliden zijn niet geschikt voor empirische behandeling van respiratoire infecties zoals pneumonie en otitis media, dit omdat de voornaamste verwekker, *S. pneumoniae*, in belangrijke mate resistent geworden is en macroliden daarenboven weinig of niet actief zijn tegen *H. influenzae* en *M. catarrhalis*.
  - Azithromycine:
    - (Vermoeden van) atypische pneumonie wanneer de klinische situatie thuisbehandeling toelaat: azithromycine toevoegen aan de bestaande behandeling.
    - Patiënten met IgE-medieerde penicilline-allergie met acute keelpijn (kinderen en volwassenen), acute middenoorontsteking (kinderen) of acute rinosinustis (kinderen), indien antibiotica geïndiceerd zijn.
    - *Pertussis* (kinkhoest) (voor het beperken van infectieverspreiding): azithromycine is eerste keuze. Als adolescenten en volwassenen kinkhoest doormaken, is dit meestal asymptomatisch of met lichte symptomen. Antibiotische behandeling verkort het ziekteverloop niet maar vermindert wel overdracht van de infectie (zie *BAPCOC 11.5.2.12. Pertussis (kinkhoest)*).
  - Gastro-intestinale infecties
    - Acute gastro-enteritis: azithromycine: enkel bij dysenteriesyndroom (diarree met koorts, bloederige stoelgang en/of belangrijke aantasting van de algemene toestand) en bij immuungecompromitteerde patiënten. Vóór de start van de behandeling een stoelgangstaal nemen voor etiologische diagnose. In verband met reizigersdiarree: zie lager.
    - Eradicatie van *Helicobacter pylori*: clarithromycine maakt deel uit van een aantal therapeutische schemata (zie 3.1.).
  - Urogenitale infecties (voor de doseringen, zie doseringskader azithromycine)
    - Empirische behandeling van urethritis waarbij zowel chlamydia als gonokokken betrokken kunnen zijn: azithromycine + ceftriaxon.
    - Etiologische behandeling van urethritis door chlamydia: azithromycine.
    - Etiologische behandeling van asymptomatische chlamydia-infectie (detectie via screening) en partnerbehandeling: azithromycine.
    - Etiologische behandeling van urethritis door *M. genitalium* (met bewezen gevoeligheid): azithromycine.
  - Infecties van de huid en weke delen



- Erythema migrans bij ziekte van Lyme: azithromycine, maar enkel als doxycycline of amoxicilline niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is [zie ook *Folia mei 2015*].
- Acne: zie 15.6. Azithromycine heeft een plaats wanneer orale behandeling aangewezen is.
- Impetigo, cellulitis en erysipelas: bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien systemische antibiotica geïndiceerd zijn (zie 11.1.1.1.2.): azithromycine (alternatief: clindamycine). Er moet bij impetigo bijzondere aandacht gaan naar de keuze van het antibioticum als de patiënt een bekende MRSA-drager is.
- Postpartum mastitis: bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica geïndiceerd zijn (zie 11.1.1.1.2.): clarithromycine.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Reizigersdiarree in Azië en Afrika: bij (de zelden aangewezen) zelfbehandeling: azithromycine 1 g éénmalig; bij kinderen 10 mg/kg eenmaal per dag gedurende 3 dagen [zie *Folia mei 2019*][Zie *Wanda voor artsen*].
  - Infecties met niet-tuberculeuze (atypische) mycobacteriën: clarithromycine in hoge dosis en azithromycine hebben, altijd in associatie met andere middelen, een plaats<sup>36</sup>.
  - Tandabces: Tandheelkundige behandeling is de eerste aanpak. Om de verdere systemische verspreiding van pathogenen te voorkomen, kunnen antibiotica worden overwogen bij patiënten met een periapicaal abces met tekenen van lokale uitbreiding of systemische tekenen van infectie (bv. cellulitis in het gezicht, lymfadenopathie, koorts, malaise)
    - Amoxicilline 500 mg, 3 keer per dag gedurende 3 tot 7 dagen, of,
    - In geval van penicilline allergie: azithromycine 500 mg, 1 keer per dag gedurende 3 dagen, of clarithromycine 500 mg, 2 keer per dag gedurende 3 tot 7 dagen.<sup>14</sup>
  - Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case: azithromycine. Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: “Meningokokken invasieve infecties” (Vlaanderen > Departement Zorg); “Fiche infections invasives à méningocoques” (AVIQ).

## Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*).

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan macroliden
- Gastro-intestinale stoornissen, maar minder dan met erythromycine.
- Allergische reacties: zelden.
- Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.
- Bij gebruik van hoge doses: vermindering van het gehoor en oorsuizen, meestal tijdelijk, zeer zelden irreversibel.
- Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries).
- **Verlenging van het QT-interval** en *torsades de pointes*; voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie *Inl.6.2.2.*. Zie *Folia oktober 2020* over de onzekerheid in verband met het cardiovasculaire risico van macroliden.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Azithromycine en clarithromycine: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Roxithromycine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).



- De voorzorgen van gebruik van de neomacroliden zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - De neomacroliden middelen geven aanleiding tot heel wat interacties (clarithromycine is bijvoorbeeld een sterke inhibitor van CYP3A4 en van P-gp, zie *Tabel 1c in Inl.6.4.*); zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van interacties nagekeken worden.
  - Behandeling met clarithromycine vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (zie *Inl.6.1.2.*).
- De indicaties van de neomacroliden zijn bij oudere patiënten in principe dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen (azithromycine, clarithromycine) betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de macroliden) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).
- Clarithromycine en mogelijk roxithromycine verhogen het risico van spiertoxiciteit door statines.
- Azithromycine is een substraat en inhibitor van P-gp (zie *Tabel 1d in Inl.6.3.*).
- Clarithromycine is een substraat en inhibitor van CYP3A4, en inhibitor van P-gp (zie *Tabel 1c in Inl.6.3.* en *Tabel 1d in Inl.6.3.*). Belangrijke interacties van clarithromycine zijn onder andere:
  - Verhoogd risico van vasoconstrictie en gangreen door ergotamine en andere ergotderivaten.
  - Risico van colchicine-intoxicatie (met o.a. rhabdomyolyse, neuropathie, beenmergdepressie, nier- en leveraantasting). Let op bij ouderen en bij nierinsufficiëntie. Gelijktijdig gebruik van colchicine met een macrolide is een contra-indicatie in de SKP van colchicine.

## Bijzondere voorzorgen

- Azithromycine en clarithromycine voorzichtig gebruiken bij voorafbestaande ernstige leverziekte. Controleer onmiddellijk de leverfunctie wanneer tekenen en symptomen van leverdisfunctie optreden.
- Bij oudere patiënten: de neomacroliden middelen geven aanleiding tot heel wat interacties (clarithromycine is bijvoorbeeld een sterke inhibitor van CYP3A4 en van P-gp, *Tabel 1c in Inl.6.4.*); zeker bij ouderen met polyfarmacie moet dit nagekeken worden.
- Behandeling met clarithromycine vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie (zie *Inl.6.1.2.*).

### 11.1.2.3. Spiramycine

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.2.
- Spiramycine wordt gebruikt bij de behandeling van toxoplasmose vroeg in de zwangerschap (<18 weken) om de infectiekans van de foetus te verminderen; dit gebruik is gebaseerd op beperkte evidentie. Spiramycine heeft als indicatie in de SKP de behandeling van toxoplasmose bij zwangere vrouwen indien het voorschrijven van pyrimethamine of sulfonamiden wegens een leukopenie tegenaangewezen is<sup>37</sup>.
- Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case. Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: "*Meningokokken*



*invasieve infecties*” (Vlaanderen > Departement Zorg) ; “*Fiche infections invasives à méningocoques*” (AVIQ).

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan spiramycine.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Allergische reacties: zelden.
- Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.
- Ototoxiciteit bij gebruik van hoge doses.
- Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries).

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik van spiramycine tijdens heel de duur van de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook spiramycine) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].

### 11.1.3. Tetracyclines

Het gaat om de tetracyclinederivaten doxycycline, eravacycline, lymecycline, minocycline en tigecycline.

## Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Tetracyclines zijn actief tegenover Gram-positieve en Gram-negatieve micro-organismen, maar vele micro-organismen zijn resistent geworden. Het spectrum omvat ook treponemata, rickettsiae, borrelia en diverse anaeroben. Zoals de macroliden zijn tetracyclines ook werkzaam tegen atypische bacteriën (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*) en *Legionella pneumophila*.
  - Talrijke streptokokken zijn resistent tegen tetracyclines, en deze middelen zijn niet aangewezen bij faryngitis<sup>9</sup> en niet nuttig bij andere infecties door groep A  $\beta$ -hemolytische streptokokken, noch bij pneumokokkenpneumonie (BAPCOC).
  - *Pseudomonas*, de meeste proteussoorten, *serratia* en *Mycobacterium tuberculosis* zijn resistent.
  - Tigecycline en eravacycline zijn structureel verwant aan de tetracyclines, maar hebben een ruimer spectrum dat Gram-positieve kiemen (inclusief meticilline-gevoelige en meticilline-resistente stafylokokken) en Gram-negatieve kiemen (enterobacteriën) omvat, inclusief anaeroben. Er is geen activiteit tegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Providencia* en *Morganella*.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Respiratoire infecties: tetracyclines, met inbegrip van doxycycline, worden niet meer geselecteerd voor de behandeling van respiratoire infecties in de ambulante praktijk wegens te grote kans op resistentie.
  - Urogenitale infecties (voor de doseringen, zie doseringskader doxycycline)
    - Empirische behandeling van urethritis waarbij zowel chlamydia als gonokokken betrokken kunnen zijn: ceftriaxon i.m. + doxycycline.
    - Etiologische behandeling van urethritis door chlamydia: doxycycline.
    - Etiologische behandeling van asymptomatische chlamydia-infectie (detectie via screening) en



- partnerbehandeling: doxycycline.
- Empirische behandeling van pelvic inflammatory disease (PID): ceftriaxon i.m. + doxycycline + metronidazol.
- Etiologische behandeling van PID door chlamydia: doxycycline, in combinatie met andere antibiotica.
- Orchi-epididymitis met vermoeden van SOL: ceftriaxon i.m. + doxycycline per os; bij vermoeden van zowel SOL als enterobacteriën: ceftriaxon i.m. + levofloxacin + (bij bewezen chlamydia) doxycycline.
- Primaire, secundaire en latente syfilis bij patiënten met penicilline-allergie (symptomatisch, na detectie via screening of in kader van partnerbehandeling): doxycycline per os.
- Infecties van huid en weke delen
  - Ernstige papulopustuleuze acne: zie 15.6. Doxycycline heeft een plaats wanneer lokale behandeling niet volstaat. De voorkeur binnen de tetracyclines gaat uit naar doxycycline omwille van een geringer risico van ongewenste effecten dan met minocycline.
  - *Erythema migrans* bij ziekte van Lyme: doxycycline is eerste keuze bij volwassenen en kinderen ouder dan 8 jaar [zie ook *Folia mei 2015*].
  - Bijtonden door katten, honden of mensen: bij volwassenen met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica aangewezen zijn (zie 11.1.1.3.): doxycycline, in combinatie met metronidazol.
- Eradicatie van *Helicobacter pylori*: tetracycline kan bij patiënten met penicilline-allergie deel uitmaken van het therapeutisch schema (zie 3.1.). De associatie die hiervoor gebruikt wordt (bismut + metronidazol + tetracycline) wordt vermeld in 3.1.3..
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Doxycycline: reizen: preventie van malaria. Doxycycline heeft als voordeel de lagere kost dan andere preventieve middelen en het is een goede optie bij last-minute reizen, maar het heeft als nadeel dat het tot 4 weken na terugkeer moet voortgezet worden, het risico van fotodermatose en de voorzorgen in verband met zwangerschap (zie *Wanda voor artsen > Malaria tablets: doxycycline, 11.3.2. en Tabel 11.3.2.*).
  - Doxycycline: in geval van matige tot ernstige papulopustuleuze rosacea wordt oraal doxycycline gebruikt om de symptomen die niet reageren op een lokale behandeling, onder controle te brengen. Deze toepassing wordt als indicatie in de SKP vermeld voor de capsules met gereguleerde afgifte, en is offlabel voor de tabletten met onmiddellijke vrijstelling. Het gebruik van doxycycline bij rosacea is gebaseerd op verschillende studies.<sup>38 39</sup>
  - Eravacycline heeft volgens de SKP, in het ziekenhuis, als indicatie gecompliceerde intra-abdominale infecties.
  - Tigecycline heeft volgens de SKP, in het ziekenhuis, als indicatie gecompliceerde bacteriële infecties van huid en weke delen en bij intra-abdominale infecties waarbij diverse bacteriële stammen of multiresistente kiemen betrokken zijn. Er zijn aanwijzingen van oversterfte t.o.v. andere antibiotica.<sup>40</sup>

## Contra-indicaties

- **Tweede en derde trimester van de zwangerschap en kinderen onder de 8 jaar (volgens sommige experts onder de 12 jaar) (zie rubriek "Ongewenste effecten").**
- Lymecycline: ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Minocycline: ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan tetracyclines.
- Opstapeling in beenderen en tanden wanneer tetracyclines gebruikt worden tijdens hun aanleg (tijdens



de zwangerschap en bij jonge kinderen). Dit kan leiden tot reversibele vertraging van de beendergroei, tot irreversibele geelverkleuring van de tanden en mogelijk tot een verhoogd risico van cariës.

- Leverstoornissen, vooral bij bestaan van nierinsufficiëntie en bij zwangere vrouwen.
- Maaglast, nausea en diarree.
- Pancreatitis.
- Fotodermatose, frequent met doxycycline.
- Benigne intracranieële hypertensie, vooral met minocycline.
- Oesofageale ulcera met alle vaste vormen (vooral met doxycycline), vooral na niet-correcte inname (bv. liggend, zonder drank): zie rubriek "Bijzondere voorzorgen".
- Anafylactische reacties (zeer zelden).
- Lymecycline: ook verslechtering van een reeds verminderde nierfunctie.
- Minocycline: ook vestibulaire stoornissen, die verdwijnen bij stopzetten van de therapie, vooral bij jonge vrouwen; *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS)-syndroom (zie Inl.6.2.6.) en lupusachtige reacties met arthralgieën bij langdurige behandeling (bv. bij acne).
- Eravacycline en tigecycline: ook reacties ter hoogte van de injectieplaats.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: **het gebruik van tetracyclines tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is gecontra-indiceerd** (zie rubriek "Ongewenste effecten"). Gebruik in het eerste trimester is alleen bij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief aanvaardbaar.
- Borstvoeding: doxycycline kan kortdurend (d.w.z. < 3 weken) gebruikt worden.
- De voorzorgen bij gebruik van de tetracyclines zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Let goed op de correcte inname van tetracyclines (vooral doxycycline) om oesofagale ulcera te vermijden: bedlegerige patiënten en patiënten met slikproblemen verdienen daarbij extra aandacht.
- De aanpak van papulopustuleuze acne bij ouderen is dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek "Plaatsbepaling"). Zie ook 15.7. voor meer details.
- Het symbool 80+ ter hoogte van doxycycline betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de tetracyclines) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Verminderde resorptie van tetracyclines bij gelijktijdige inname van calcium-, magnesium-, ijzer- of aluminiumzouten; een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen. Voedsel (o.a. melk en melkproducten) beïnvloedt de resorptie van doxycycline, minocycline en lymecycline in beperkte mate.
- Verminderde resorptie van ijzer bij gelijktijdige inname van tetracyclines; een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.
- Verhoogd risico van benigne intracranieële hypertensie bij gelijktijdig gebruik van isotretinoïne of acitretine.
- Eravacycline is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Tetracyclines worden via de nier uitgescheiden, doxycycline en tigecycline ook via de feces.
- Wegens het risico op irritatie en ulceratie van de slokdarm, tetracyclines toedienen met een grote



hoeveelheid vloeistof (minstens 100 ml) en in een zittende of rechtopstaande houding. De persoon mag niet gaan liggen binnen het halfuur na de inname. Dit geldt vooral voor doxycycline.

- De tabletten met gereguleerde afgifte dienen nuchter ingenomen te worden, zijnde 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd (SKP).
- Bij de oudere patiënten: let goed op de correcte inname van tetracyclines (vooral doxycycline) om oesofagale ulcera te vermijden: bedlegerige patiënten en patiënten met slikproblemen verdienen daarbij extra aandacht.

#### 11.1.4. Clindamycine en lincomycine

##### Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Lincomycine en zijn semisynthetisch derivaat clindamycine hebben tegenover Gram-positieve kokken nagenoeg het werkingsspectrum van de macroliden, en een minder goed effect dan de penicillines; er is, zoals bij de macroliden, geen activiteit tegen enterokokken.
  - Deze middelen zijn ook actief tegen anaeroben.
  - Ze zijn minder actief tegen neisseria, *Haemophilus influenzae* en mycoplasma; ze zijn niet actief tegen chlamydia; ze hebben weinig of geen activiteit tegen Gram-negatieve aerobe bacillen.
  - Bij meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en bij pneumokokken is er frequent kruisresistentie tussen macroliden en clindamycine/lincomycine.
- Clindamycine is actiever dan lincomycine, en wordt beter geresorbeerd; het is dan ook te verkiezen.
- Clindamycine wordt vooral gebruikt bij infecties veroorzaakt door een mengflora van aerobe en anaerobe micro-organismen, eventueel in combinatie met andere anti-infectieuze middelen<sup>41</sup>.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Infecties van de huid en weke delen
    - Impetigo, en cellulitis en erysipelas: bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien systemische antibiotica aangewezen zijn (zie 11.1.1.1.2): clindamycine (alternatief: azithromycine).
    - Bijtwonden door katten, honden of mensen: bij kinderen met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica aangewezen zijn (zie 11.1.1.1.3): clindamycine, in combinatie met co-trimoxazol.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Bij patiënten met een hoog risico op infectieuze endocarditis die invasieve tandheelkundige ingrepen ondergaan, en allergisch zijn aan penicillines/amoxicilline<sup>14</sup>:
    - volwassenen: 600 mg clindamycine 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige behandeling.
    - kinderen: 20 mg/kg lichaamsgewicht clindamycine 30 tot 60 minuten vóór de tandheelkundige ingreep.

##### Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. **Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile*** kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt **frequenter gezien met lincomycine en clindamycine, ook na parenterale toediening** (en met penicillines, cefalosporines en chinolonen).
- Maag-darmstoornissen: nausea, braken en vooral diarree.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Clindamycine en lincomycine: de beperkte gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.



## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook clindamycine en lincomycine) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Clindamycine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Int.6.3.*).

## Toediening en posologie

- Clindamycine siroop is niet meer beschikbaar sinds mei 2020. Indien clindamycine noodzakelijk is bij een kind, kan het magistraal worden voorgeschreven:
  - R/ Clindamycinehydrochloride gelules met xxx mg clindamycine TMF
  - DT/ xxx gel
  - S/ 3 keer per dag 1 gelule (gelules openen en poeder innemen met water of voedsel) gedurende xxx dagen
  - (bij een dosering van 25mg clindamycine/kg/dag in 3 giften komt dit voor een kind van 12 kg overeen met 100 mg clindamycine/gelule)

### 11.1.5. Chinolonen

Het gaat om ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin en ofloxacin. Norfloxacin is niet meer beschikbaar sinds januari 2023, en ofloxacin sinds oktober 2023.

## Plaatsbepaling

- **Omwille van de snelle resistentie-ontwikkeling en de soms sterk invaliderende ongewenste effecten** [zie *Folia december 2018 en Folia november 2020*] **is het belangrijk het gebruik van chinolonen te beperken**, ook BAPCOC en het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) dringen hierop aan. Chinolonen zijn bij ernstige infecties vaak het enige orale alternatief voor intraveneuze antibiotica.
- **Spectrum en resistentie**
  - De chinolonen zijn actief tegen de meeste Gram-negatieve staafjes (vooral *Enterobacteriën*, *Haemophilus influenzae* en *Pseudomonas aeruginosa*), Gram-negatieve kokken (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*) en sommige mycobacteriën alsook, in mindere mate, bepaalde stafylokokken en enterokokken. Ze zijn ook actief tegenover atypische micro-organismen zoals *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydia pneumoniae*, en tegenover *Legionella pneumophila*.
  - Moxifloxacin heeft in vergelijking met de andere chinolonen een betere activiteit tegen streptokokken en stafylokokken, maar het gebruik bij infecties door deze kiemen moet gezien de resistentieproblematiek en het risico van ongewenste effecten worden beperkt (zie BAPCOC).
  - Het aantal resistente stammen, in het bijzonder van *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, stafylokokken en *Neisseria gonorrhoeae*, neemt sterk toe. Contact van sommige micro-organismen met lage concentraties van chinolonen leidt vlug tot resistentie. Er bestaat kruisresistentie tussen de verschillende chinolonen.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Urogenitale infecties
    - Gecompliceerde urineweginfecties (pyelonefritis en acute prostatitis): empirisch starten van levofloxacin of ciprofloxacin, nadien bij te stellen op geleide van het antibiogram. De resistentie van de meest frequente verwekker *E. coli* tegen chinolonen is hoog (in ziekenhuismilieu bijna 20%), zeker indien de patiënt chinolonen nam in de voorafgaande 6 maanden. Voor niet-gecompliceerde lage urineweginfecties zijn chinolonen geen goede keuze.
    - Behandeling van urethritis, *pelvic inflammatory disease* (PID) en orchi-epididymitis: moxifloxacin



of levofloxacin wordt soms gebruikt, soms in combinatie met andere antibiotica.

- Respiratoire infecties: moxifloxacin:
  - volwassenen met penicilline-allergie (IgE-gemedieerd of niet IgE-gemedieerd):
    - infecties van de lage luchtwegen (vermoeden van “community acquired” bacteriële pneumonie en de zeldzame gevallen waarin bij acute bronchitis een antibioticum geïndiceerd is);
    - acute exacerbatie van COPD, acute middenoorontsteking en acute rinosinusitis, indien antibiotica geïndiceerd zijn.
- Diverticulitis: bij patiënten met penicilline-allergie indien antibiotica geïndiceerd zijn: ciprofloxacin + metronidazol.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case: ciprofloxacin. Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: “Meningokokken invasieve infecties” (Vlaanderen > Departement Zorg); “Fiche infections invasives à méningocoques” (AVIQ).

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Kinderen: gestoorde kraakbeenontwikkeling bij jonge proefdieren, maar geen evidentie van klinisch relevante gewrichtsletsels bij kinderen. Het risico moet afgewogen worden tegen de voordelen, bv. bij kinderen met mucoviscidose.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).
- Antecedenten van peesaandoeningen door chinolonen.
- Levofloxacin: ook epilepsie.
- Moxifloxacin: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Zie Folia december 2018 en Folia februari 2022.
- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. **Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile*** kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met chinolonen (en met penicillines, cefalosporines, lincomycine en clindamycine).
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Rash, jeuk; zelden fotosensibilisatie, ernstige huidreacties en anafylaxie.
- Artralgieën, tendinitis en peesruptuur (vooral bij ouderen of bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden).
- Centrale effecten met vooral vertigo, verwardheid, agitatie; zelden hallucinaties, psychose, nachtmerries, convulsies. Visus-, gehoor- en smaakstoornissen. Verlagen van de convulsiedrempel bij epileptische patiënten.
- Perifere neuropathie, soms irreversibel.
- Hematologische en hepatische toxiciteit: zelden.
- Aorta-aneurysma, hartkleplijden [zie Folia november 2020].
- Hypoglykemie: zelden [zie Folia oktober 2018].
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie (zeldzaam, zie Inl.6.2.11.).
- **QT-verlenging, met risico van torsades de pointes** (voor de risicofactoren voor torsades de pointes in het algemeen, zie Inl.6.2.2.).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **De chinolonen zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, gezien bij toediening aan dieren tijdens de groeiperiode aantasting van het gewrichtskraakbeen werd gezien.**



- De voorzorgen bij gebruik van de chinolonen zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Chinolonen geven aanleiding tot heel wat ongewenste effecten en interacties (zie *rubrieken "Ongewenste effecten en "Interacties"*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van ongewenste effecten en interacties nagekeken worden.
  - Behandeling met ciprofloxacin en levofloxacin vraagt bijzondere aandacht bij matige/ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (zie *Inl.6.1.2.*).
- De BAPCOC-gids geeft een beperkte plaats aan chinolonen bij diverticulitis en bepaalde luchtweginfecties in geval van penicilline-allergie; de aanpak bij ouderen is hetzelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Urineweginfecties bij ouderen.
  - Indien cystitis wordt gediagnosticeerd bij een oudere patient, moet de ingestelde antibioticabehandeling worden bijgestuurd in functie van de klinische evolutie van de patiënt en op geleide van het antibiogram.
  - Als de klachten niet binnen 48 uur verbeteren, moet een andere diagnose worden overwogen (acute pyelonefritis, prostatitis/orchi-epididymitis bij mannen, andere diagnose bij atypische klachten) en moet de behandeling worden aangepast of stopgezet.
  - De BAPCOC gids geeft een plaats voor chinolonen bij hogere urineweginfecties en acute prostatitis, frequente problemen bij ouderen (zie BAPCOC en *rubriek "Plaatsbepaling"*).
  - Zie ook het Folia-artikel "Urineweginfecties bij ouderen" [*Folia juli 2022*].
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de chinolonen) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Verminderde resorptie van chinolonen bij gelijktijdige inname van voedsel (o.a. melk en melkproducten) en van calcium-, magnesium-, ijzer- of aluminiumzouten. Fluorochinolonen moeten dus minstens 2 uur voor ijzer-, calcium- en magnesiumzouten of melkproducten worden toegediend.
- Verhoogd risico van tendinitis en peesruptuur bij associëren met corticosteroïden.
- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van verlenging van het QT-interval verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).
- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere geneesmiddelen die convulsies kunnen uitlokken (zie *Inl.6.2.8.*).
- Ciprofloxacin is een inhibitor van CYP3A4 en CYP1A2, met o.a. versterkt effect van theofylline (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (zie *Inl.6.2.11.*).
- Bij de oudere patiënten: zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van ongewenste effecten en interacties nagekeken worden. Chinolonen geven inderdaad aanleiding tot heel wat ongewenste effecten en interacties (zie *rubrieken "Ongewenste effecten en "Interacties"*).
- Behandeling met ciprofloxacin en levofloxacin vraagt bijzondere aandacht bij matige/ernstige nierinsufficiëntie (zie *Inl.6.1.2.*).



- Ciprofloxacin en moxifloxacin: voorzichtigheid bij patiënten met (antecedenten van) epilepsie. Epilepsie is in de SKP een contra-indicatie voor levofloxacin.

### 11.1.6. Co-trimoxazol

Co-trimoxazol is een associatie van sulfamethoxazol en trimethoprim. Voor trimethoprim in monotherapie, zie 11.1.7.2.

#### Plaatsbepaling

- De indicaties van co-trimoxazol zijn beperkt.
- **Spectrum en resistentie**
  - Sulfamiden hebben een spectrum dat de meeste Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën alsook chlamydia omvat. Omwille van de toegenomen resistentie en de ongewenste effecten is empirisch gebruik bij urinaire en respiratoire infecties af te raden.
  - Trimethoprim is actief tegen enterobacteriën zoals *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* en *Klebsiella pneumoniae*; pseudomonas is resistent.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Bijtonden door katten, honden of mensen: bij kinderen met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica aangewezen zijn (zie 11.1.1.1.3.): co-trimoxazol, in combinatie met clindamycine.
  - Gecompliceerde urineweginfecties (acute pyelonefritis, prostatitis) wanneer chinolonen gecontra-indiceerd zijn (zie ook 11.1.5.).
  - *Pertussis* (kinkhoest) (enkel voor het beperken van infectieverspreiding): wanneer azithromycine gecontra-indiceerd zijn. Als adolescenten en volwassenen kinkhoest doormaken, is dit meestal asymptomatisch of met lichte symptomen. Antibiotische behandeling verkort het ziekteverloop niet maar vermindert wel overdracht van de infectie (zie BAPCOC 11.5.2.12. *Pertussis* (kinkhoest)).
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Co-trimoxazol wordt, vooral bij HIV patiënten, gebruikt in de profylaxe en behandeling van toxoplasmose<sup>42 43</sup>, en pneumonie door *Pneumocystis jiroveci*<sup>44 45 46 47</sup> (vroeger *Pneumocystis carinii*) op basis van klinische studies. Deze indicatie is niet vermeld in de SKP.
  - Co-trimoxazol heeft een plaats bij de aanpak van ongecompliceerde huidabscessen met meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) enkel op geleide van kweek en antibiogram.

#### Contra-indicaties

- Borstvoeding bij prematuren en bij kinderen met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.
- Kinderen jonger dan 2 maanden.
- Hematologische stoornissen.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan co-trimoxazol.
- Allergische reacties met rash, hematologische afwijkingen en serumziekte; kruisallergie met de hypoglykemiërende sulfamiden.
- Lever- en nierafwijkingen: zelden.
- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS)-syndroom, Stevens-Johnson-syndroom en Lyell-syndroom (zie Inl.6.2.6.): zelden, maar heel ernstig.
- Acuut respiratoir distress-syndroom: zeer zelden, maar heel ernstig.
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie (zeldzaam, zie Inl.6.2.11.).
- Hematologische afwijkingen door interferentie van trimethoprim met het metabolisme van foliumzuur.
- Hyperkaliëmie door trimethoprim (zie Inl.6.2.7.).



- De ongewenste effecten zijn veel frequenter bij AIDS-patiënten.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **In het eerste trimester zijn er voor trimethoprim aanwijzingen van een teratogeen effect gezien de interferentie met het metabolisme van foliumzuur.** Het wordt daarom afgeraden co-trimoxazol tijdens het eerste trimester te gebruiken. Wanneer co-trimoxazol noodzakelijk/aangewezen is gedurende het eerste trimester, wordt veiligheidshalve aangeraden ook foliumzuur 4-5 mg/dag toe te dienen. Er zijn geen onderbouwde studies over de optimale dosis, sommige van onze bronnen raden 0,4-0,5 mg/ dag aan, andere bronnen 4-5 mg/ dag<sup>48 49</sup>.
- De gegevens over gebruik van co-trimoxazol tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn geruststellend.
- **Kort voor de bevalling is er een verhoogd risico van hyperbilirubinemie en kernicterus bij de pasgeborene.** Dit risico is vooral verhoogd bij prematuren en bij pasgeborenen met G6PD-deficiëntie.

## Interacties

- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Verhoogd risico van beenmergdepressie door azathioprine, mercaptopurine en methotrexaat bij associëren met co-trimoxazol.
- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere middelen die hyperkaliëmie geven (zie *Inl.6.2.7*).
- Co-trimoxazol is een substraat van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4, en een inhibitor van CYP2C8 en CYP2C9 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3*). Belangrijke interactie met co-trimoxazol:
  - **Versterken van het effect van vitamine K-antagonisten.** Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 à 5 dagen na het starten van het antibacteriële middel.

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (zie *Inl.6.2.11*).

### 11.1.7. Urinaire antibacteriële middelen

In dit hoofdstuk worden de middelen beschreven die specifiek bestemd zijn voor de behandeling van infecties van de lage urinewegen. Wegens onvoldoende penetratie in de weefsels worden de hier besproken middelen niet gebruikt bij prostatitis, orchi-epididymitis en pyelonefritis, waar chinolonen de voorkeur hebben.

#### 11.1.7.1. Nitrofuranen

Het gaat om nitrofurantoïne.

### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.7.
- **Spectrum en resistentie**
  - Nitrofuranen hebben een breed werkingsspectrum, zowel tegen Gram-positieve als tegen Gram-negatieve micro-organismen en zelfs tegen anaeroben.
  - *Escherichia coli* is het meest gevoelig; klebsiella- en enterobacter-stammen zijn minder gevoelig; proteus-stammen zijn resistent. *Pseudomonas aeruginosa* is bijna altijd resistent.
  - Resistentie treedt zelden op en nitrofuranen kunnen daardoor herhaaldelijk worden gebruikt bij recidiverende infecties van de lage urinewegen.
- Nitrofurantoïne is meest actief in zure urine en verliest zijn werkzaamheid bij pH > 8.
- **Chronisch gebruik bij oudere patiënten en zeker bij patiënten met nierinsufficiëntie, is af te raden (BAPCOC)<sup>50</sup>.**
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**



- Niet-gecompliceerde lage urineweginfectie (cystitis en recidiverende cystitis): nitrofurantoïne is het eerstekeuzemiddel tenzij bij hoogbejaarden en patiënten met nierinsufficiëntie waar trimethoprim de eerste keuze is, en in geval van cystitis in de laatste weken van de zwangerschap waar fosfomycine de eerste keuze is.

## Contra-indicaties

- **Nierinsufficiëntie** (SKP: GFR lager dan 45 ml/min): nitrofurantoïne is in dat geval niet doeltreffend (te lage urinaire concentratie), en gevaarlijk (gezien zijn systemische toxiciteit, vooral perifere neuropathie).

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan nitrofurantoïne.
- Gastro-intestinale reacties (minder frequent bij inname met voedsel): frequent.
- Benigne intracranieële hypertensie.
- Tijdelijke alopecie.
- Overgevoeligheidsreacties, onder andere huiduitslag, angioedeem, myalgie, artralgie.
- Acute longreacties (met o.a. koorts, eosinofilie), meestal binnen de eerste week van de behandeling en reversibel.
- Hematologische stoornissen, o.a. leucopenie, agranulocytose: zelden. Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie (zeldzaam, zie *Inl.6.2.11.*).
- Bij langdurig gebruik, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie:
  - chronische longtoxiciteit (interstiële pneumonitis en longfibrose): zeldzaam (geschatte incidentie van 1:500<sup>51</sup>), maar vaak irreversibel;
  - levertoxiciteit (cholestatische icterus, hepatitis, levernecrose);
  - perifere neuropathie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Nitrofuranen zijn af te raden op het einde van de zwangerschap, gezien er een risico is van hemolyse bij de pasgeborene, vooral indien glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie bestaat.
- Borstvoeding: risico van hemolytische anemie bij zuigelingen jonger dan 1 maand, premature neonaten en kinderen met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie, al is dit risico zeer beperkt.
- De voorzorgen bij gebruik van nitrofurantoïne zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Nitrofurantoïne heeft nierinsufficiëntie als contra-indicatie, een frequent probleem bij ouderen (zie *Inl.6.1.2.*).
  - Chronische behandeling met nitrofurantoïne is zeker af te raden bij oudere patiënten, omwille van het risico op (soms ernstige) ongewenste effecten.
- In geval van cystitis bij hoogbejaarden en bij patiënten met nierinsufficiëntie worden andere antibiotica dan nitrofurantoïne aanbevolen door BAPCOC (zie BAPCOC en *11.1.7.2.*).
- Een ongecompliceerde cystitis bij ouderen vrouwen buiten het rusthuis kan volgens de *WOREL-richtlijn "Cystitis bij de vrouw" (2016)* wel met nitrofurantoïne behandeld worden in het kader van een kortdurende behandeling.
- Het *Formularium Ouderenzorg* selecteert nitrofurantoïne niet omwille van de hogere toxiciteit bij verminderde nierfunctie, wat bij de doelpopulatie, (zeer) oude patiënten, vaak het geval is.

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van



interactie met vele antibiotica (ook nitrofurantoïne) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.

- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia de novembre 2021*].

### Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (zie *Inl.6.2.11*).
- Bij langdurig gebruik, long- en leverfunctie opvolgen.
- Nitrofurantoïne heeft nierinsufficiëntie als contra-indicatie (zie *Inl.6.1.2*).
- Bij de oudere patiënten: chronische behandeling met nitrofurantoïne is zeker af te raden bij oudere patiënten, omwille van het risico op (soms ernstige) ongewenste effecten.

### Toediening en posologie

- Inname met voedsel verbetert de resorptie en vermindert de gastro-intestinale ongewenste effecten.
- Nitrofurantoïne kan onder vorm van siroop magistraal (6 mg/ml) worden voorgeschreven bij kinderen ("Suspensie voor pediatrie met 30 mg nitrofurantoïne/5 ml TMF"). De dosis bedraagt 5 tot 7 mg/kg/dag in 4 doses gedurende 5 dagen.

#### 11.1.7.2. Trimethoprim

Trimethoprim wordt in monotherapie of in associatie met sulfamethoxazol (zie co-trimoxazol 11.1.6.) gebruikt.

### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.7.
- **Spectrum en resistentie**
  - Trimethoprim is actief tegen *Enterobacteriën* zoals *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* en *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa* is resistent. Resistentie tegen trimethoprim bij uropathogene kiemen neemt toe in België.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Niet-gecompliceerde lage urineweginfecties (cystitis en recidiverende cystitis): trimethoprim is enkel een eerste keuze bij cystitis bij hoogbejaarden en patiënten met nierinsufficiëntie omdat nitrofurantoïne gecontra-indiceerd is bij patiënten met nierinsufficiëntie. Wanneer gebruikt bij recidiverende cystitis moet de behandeling eventueel bijgesteld worden op geleide van antibiogram.

### Contra-indicaties

- Hematologische stoornissen.

### Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan trimethoprim.
- Nausea en braken.
- Allergische huidreacties.
- Hematologische afwijkingen, o.a. macrocytaire anemie, door interferentie met het metabolisme van foliumzuur: zelden.
- Lichte verhoging van het serumcreatinine door inhibitie van de tubulaire secretie van creatinine.
- Hyperkaliëmie (zie *Inl.6.2.7*).

### Zwangerschap en borstvoeding

- **In het eerste trimester zijn er zijn aanwijzingen voor een teratogeen effect van trimethoprim t.g.v. de interferentie met het metabolisme van foliumzuur.** Het wordt daarom afgeraden trimethoprim tijdens het



eerste trimester te gebruiken.

- Wanneer trimethoprim noodzakelijk/aangewezen is gedurende het eerste trimester, wordt veiligheidshalve aangeraden ook foliumzuur 4-5 mg/dag toe te dienen. Er zijn geen onderbouwde studies over de optimale dosis, onze bronnen raden 0,4-0,5 mg/ dag aan, andere bronnen 4-5 mg/ dag<sup>48 49</sup>.
- De gegevens over gebruik van trimethoprim tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap zijn geruststellend.
- Let op voor het risico van hyperkaliëmie met trimethoprim, zeker bij bestaande nierinsufficiëntie en als de patiënt ook andere geneesmiddelen neemt die hyperkaliëmie geven (*zie ook Inl.6.2.7*).
- Urineweginfecties bij ouderen
  - Indien cystitis wordt gediagnosticeerd bij een oudere patient, moet de ingestelde antibioticabehandeling worden bijgestuurd in functie van de klinische evolutie van de patiënt en op geleide van het antibiogram.
  - Als de klachten niet binnen 48 uur verbeteren, moet een andere diagnose worden overwogen (acute pyelonefritis, prostatitis/orchi-epididymitis bij mannen, andere diagnose bij atypische klachten) en moet de behandeling worden aangepast of stopgezet.
  - Zie ook het Folia-artikel "Urineweginfecties bij ouderen" [*Folia juli 2021*].
- *Trimethoprim*, niet beschikbaar als specialiteit maar wel als magistrale bereiding TMF, is een selectie van het *Formularium Ouderenzorg*, voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties, en bij recidiverende cystitis (3 episodes in de laatste 12 maanden of 2 episodes in de laatste 6 maanden). Lees in de *geneesmiddelenfiche* meer details over deze keuze.

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook trimethoprim) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [*zie Folia november 2021*].
- Verhoogd risico van beenmergdepressie door azathioprine, mercaptopurine en methotrexaat bij associëren met trimethoprim.
- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere middelen die hyperkaliëmie geven (*zie Inl.6.2.7*).
- Trimethoprim is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4, en een inhibitor van CYP2C8 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3*).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij oudere patiënten: let op voor het risico van hyperkaliëmie met trimethoprim, zeker bij bestaande nierinsufficiëntie en als de patiënt ook andere geneesmiddelen neemt die hyperkaliëmie geven (*zie ook Inl.6.2.7*).

## Toediening en posologie

- Er is momenteel geen specialiteit op basis van trimethoprim gecommercialiseerd in België.
- Trimethoprim kan wel magistraal worden voorgeschreven.
  - Volw.: trimethoprim 300 mg per gelule
    - Acute behandeling: S/300 mg 1 keer per dag 's avonds gedurende 3 dagen (vrouw) of 7 dagen (man).
    - Recidiverende cystitis: S/100 mg 1 keer per dag gedurende 6 maanden.



### 11.1.7.3. Fosfomycine

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.7.
- **Spectrum en resistentie**
  - Fosfomycine is bij de concentraties die in de urine worden bereikt, actief tegen zowel Gram-positieve (o.a. *Staphylococcus aureus* en *Enterococcus faecalis*) als Gram-negatieve (o.a. *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*) uropathogene kiemen, maar is nauwelijks actief tegen *Staphylococcus saprophyticus*, een frequente verwekker van urineweginfecties in de eerste lijn.
- Er zijn geen goede gegevens over gebruik bij ouderen en bij risicogroepen zoals diabetici en patiënten met aandoeningen van de nieren of de urinewegen.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Niet-gecompliceerde lage urineweginfecties (cystitis en recidiverende cystitis): fosfomycine is een alternatief voor nitrofurantoïne, maar het geeft een lager genezingspercentage. Fosfomycine is wel de eerste keuze in geval van cystitis in de laatste weken van de zwangerschap.

#### Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan fosfomycine.
- Nausea en braken, diarree.
- Allergische huidreacties.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- De beperkte gegevens wijzen niet op een verhoogd risico van afwijkingen bij het kind.
- Er is met fosfomycine een gebrek aan studies van goede kwaliteit bij een specifiek oudere populatie (richtlijn WOREL “Cystitis bij de vrouw”, 2016).
- Indien cystitis wordt gediagnosticeerd bij een oudere patient, moet de ingestelde antibiotica-behandeling worden bijgestuurd in functie van de klinische evolutie van de patiënt en op geleide van het antibiogram.
- Als de klachten niet binnen 48 uur verbeteren, moet een andere diagnose worden overwogen (acute pyelonefritis, prostatitis/orchi-epididymitis bij mannen, andere diagnose bij atypische klachten) en moet de behandeling worden aangepast of stopgezet.
- Zie ook het Folia-artikel “Urineweginfecties bij ouderen” [Folia juli 2021].
- Fosfomycine wordt niet opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, vanwege het ontbreken van bewijs voor een gunstige risico-batenverhouding.

#### Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook fosfomycine) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie Folia november 2021].

### 11.1.7.4. Pivmecillinam

Pivmecillinam, een amidinopenicilline, is een precursor van mecillinam. De specialiteit is langdurig onbeschikbaar.



## Plaatsbepaling

- Zie 11.1.7.
- **Spectrum en resistentie**
  - Pivmecillinam heeft een smalspectrum dat enkel Gram-negatieve bacteriën (o.a. E. coli) omvat.
  - De resistentiegraad lijkt laag te zijn, maar dit moet opgevolgd worden in de Belgische context.
  - Het doelwit-eiwit op het oppervlak van de Gram-negatieve bacteriën verschilt van dat van andere  $\beta$ -lactam-antibiotica. Daarom is het risico van kruisresistentie gering.
- Pivmecillinam wordt gebruikt bij niet-gecompliceerde acute cystitis bij volwassenen (SKP).
- Pivmecillinam is op de Belgische markt beschikbaar sinds november 2020, zijn plaats werd nog niet bepaald door BAPCOC (voor de aanbevelingen van BAPCOC i.v.m. acute cystitis, zie 11.5.4.1. ). Het wordt beschouwd als een goed onderbouwde keuze bij niet-gecompliceerde cystitis in Scandinavië en het Verenigd Koninkrijk<sup>52 53</sup>.

## Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline overgevoeligheid.
- Slokdarmafwijkingen.

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan pivmecillinam.
- Gastro-intestinale stoornissen; slokdarmulceratie (soms).
- Vulvo-vaginale mycosen.
- Allergische reacties.

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook pivmecillinam) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie Folia november 2021].

## Bijzondere voorzorgen

- Pivmecillinam zittend of rechtstaand innemen met half glas vloeistof om het risico van slokdarmulceratie te verminderen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Inname kort voor de bevalling kan tijdens de neonatale screening vals-positieve resultaten voor isovaleriaanacidemie geven.

## Posologie

- Niet-gecompliceerde cystitis: 400 mg 3 keer per dag gedurende 3 dagen

### 11.1.8. Tuberculostatica

## Plaatsbepaling

- Actieve tuberculose<sup>54</sup>
  - Bij de behandeling van tuberculose worden tuberculostatica gedurende minstens 6 maanden toegediend.



- Bij monotherapie treedt voor alle tuberculostatica snel bacteriële resistentie op. Bij de aanvangsfase heeft behandeling met vier verschillende middelen een plaats om ontwikkeling van bacteriële resistentie tegen te gaan.
- Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol samen vormen meestal de startbehandeling in België.
- Na twee maanden wordt overgeschakeld op enkel isoniazide-rifampicine, op voorwaarde dat volledige gevoeligheid voor deze middelen werd aangetoond en dat het bacteriënaantal in de infectiehaarden voldoende is afgenomen.
- Bedaquiline is voorbehouden voor de behandeling van multiresistente longtuberculose (SKP), in associatie met andere tuberculostatica. Ook rifabutine wordt gebruikt bij multiresistente tuberculose.
- Latente tuberculose (o.a. direct contact of na virage van de Mantoux test)<sup>54 55</sup>
  - Isoniazide (gedurende 6 maanden), de combinatie isoniazide + rifampicine (gedurende 3 maanden), of - in geval van bewezen resistentie aan isoniazide -, rifampicine (gedurende 4 maanden) wordt gebruikt.
- Zie ook website tuberculose organisaties: Nederlandstalig: <https://tuberculose.vrgt.be>; Franstalig: <https://www.fares.be/tuberculose>.
- Tuberculine voor de diagnose van een tuberculose-infectie (tuberculinehuidtest, synoniem Mantoux-test of intradermotest) wordt vermeld in 19.3.

## Toediening en posologie

- De dagdosis van tuberculostatica wordt steeds ineens ingenomen, 's morgens vóór het ontbijt.

### 11.1.8.1. Isoniazide

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.8.

#### Contra-indicaties

- Ernstige leverinsufficiëntie, leverlijden bij vroegere toediening (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan isoniazide.
- Allergische reacties: zelden.
- Perifere neuropathie (vooral paresthesieën in onderbenen en voeten) bij 1 tot 2% van de patiënten, vooral bij ouderen of te hoge doses. Toediening van pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>), 20 tot 40 mg per dag, voorkomt of vermindert dit ongewenst effect.
- Sedatie en neuropsychiatrische ongewenste effecten.
- Leverfunctiestoornissen: bij het starten van de behandeling kan verstoring van de leverfunctietesten optreden, meestal voorbijgaand. Soms wordt ernstige hepatotoxiciteit gezien. Regelmatige controle van de leverenzymen is aangewezen.
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie (zeldzaam, zie *Inl.6.2.11*).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het risico van het niet behandelen van een actieve tuberculose tijdens de zwangerschap is groter dan de te verwachten risico's van het gebruik van isoniazide. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Tijdens de zwangerschap is er een toename van de hepatotoxiciteit bij associëren met rifampicine.



## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook isoniazide) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Toename van de hepatotoxiciteit bij associëren met rifampicine.
- Toename van de sedatie bij inname van alcohol.
- Isoniazide is een inhibitor van CYP2C19 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie zie *Inl.6.2.11.*

### 11.1.8.2. Rifampicine

## Plaatsbepaling

- Zie 11.1.8.
- Rifampicine wordt in principe voorbehouden voor de behandeling van tuberculose (in associatie met andere tuberculostatica)<sup>56</sup>.
- Rifampicine wordt in combinatie met andere antibiotica gebruikt voor de behandeling van vreemdlichaaminfecties op basis van beperkte evidentie<sup>57 58</sup>.
- Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case. Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: “*Meningokokken invasieve infecties*” (Vlaanderen > Departement Zorg); “*Fiche infections invasives à méningocoques*” (AVIQ).

## Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan rifampicine.
- Leverfunctiestoornissen: bij het starten van de behandeling kan verstoring van de leverfunctietesten optreden, meestal voorbijgaand. Soms wordt ernstige hepatotoxiciteit gezien. Regelmatige controle van de leverenzymen is aangewezen.
- Overgevoeligheidsverschijnselen bij intermitterende toediening: griepig syndroom, uitzonderlijk dyspneu, shock, hemolytische anemie, trombocytopenie en acute nierinsufficiëntie.
- Oranje-rode verkleuring van urine, zweet, speeksel, traanvocht en feces.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het risico van het niet behandelen van een actieve tuberculose tijdens de zwangerschap is groter dan de te verwachten risico's van het gebruik van rifampicine. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Tijdens de zwangerschap is er een toename van de hepatotoxiciteit bij associëren met isoniazide.
- Postnatale bloedingen bij moeder en kind bij gebruik op het einde van de zwangerschap.

## Interacties

- Verhoogde hepatotoxiciteit bij associëren met isoniazide.
- Rifampicine is substraat van P-gp en een inductor van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19,



CYP3A4 en P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. et Tabel Id. in Inl.6.3.). Belangrijke interacties zijn onder andere:

- Het **minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva** (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en hormonale noodanticonceptie; wanneer anticonceptie aangewezen is, moet gekozen worden voor de prikpil of een hormoon- of koperspiraaltje (zie Folia november 2021).
- **Verminderde werkzaamheid van de immunosuppressiva ciclosporine, tacrolimus, sirolimus en everolimus, met risico op orgaanafstoting.**
- **Verminderde werkzaamheid van sommige antiretrovirale middelen.**
- **Verminderd effect van vitamine K-antagonisten.** Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van het antibacterieel middel.

#### 11.1.8.3. Pyrazinamide

##### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.8.

##### Contra-indicaties

- Licht of antecedenten ervan.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

##### Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan pyrazinamide.
- Stijging van de uricemie, soms met jichtaanvallen.
- Leverfunctiestoornissen: bij het starten van de behandeling kan verstoring van de leverfunctietesten optreden, meestal voorbijgaand. Soms wordt ernstige hepatotoxiciteit gezien. Regelmatige controle van de leverenzymen is aangewezen.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

##### Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook pyrazinamide) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie ].

#### 11.1.8.4. Ethambutol

##### Plaatsbepaling

- Zie 11.1.8.

##### Contra-indicaties

- Optische neuritis.

##### Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met



allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan ethambutol.

- Retrobulbaire neuritis met uitvallen van de rood-groenperceptie, vermindering van de gezichtsscherpte, centrale scotomen en inkrimping van het gezichtsveld: zelden bij de normale dosering en reversibel bij stoppen of verlagen van de dosis.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het risico van het niet behandelen van een actieve tuberculose tijdens de zwangerschap is groter dan de te verwachten risico's van het gebruik van ethambutol. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook ethambutol) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].

### 11.1.8.5. Bedaquiline

## Plaatsbepaling

- Zie 11.1.8.
- Bedaquiline, in associatie met andere tuberculostatika, is voorbehouden voor de behandeling van multiresistente longtuberculose (SKP). Een studie toonde een betere genezingskans maar verhoogde mortaliteit, zonder bewezen oorzakelijk verband, bij patiënten die bedaquiline kregen [zie *Folia juni 2014*].

## Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*).

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan bedaquiline.
- **Verlenging van het QT-interval met risico van torsades de pointes (voor de risicofactoren van torsades de pointes; zie *Inl.6.2.2.*).**
- Stijging van de leverenzymen, zeker bij chronisch of excessief alcoholgebruik [zie *Folia maart 2017*].
- Longinfecties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van bedaquiline tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook bedaquiline) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het QT-interval verlengen (zie *Inl.6.2.2.*).
- Bedaquiline is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).



### 11.1.9. Aminoglycosiden

Het gaat om amikacine, gentamicine, paromomycine en tobramycine.

#### Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Aminoglycosiden zijn actief tegen aerobe Gram-negatieve micro-organismen, tegen stafylokokken en tegen bepaalde mycobacteriën, maar minder tegen de overige Gram-positieve micro-organismen en helemaal niet tegen anaeroben.
- Aminoglycosiden worden best in associatie gebruikt om hun spectrum te verbreden<sup>13</sup>. Ze worden geassocieerd aan een penicilline of een cefalosporine bij ernstige infecties te wijten aan *Enterobacteriën* of aan *Pseudomonas aeruginosa*<sup>13</sup>.
- Aminoglycosiden worden best enkel in hospitaalmilieu gebruikt omwille van de noodzaak van monitoring i.v.m. de potentiële toxiciteit.
- Amikacine liposomaal (via inhalatie) heeft als indicatie de behandeling van sommige niet-tuberculeuze mycobacteriële longinfecties veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex bij volwassenen (SKP).
- Tobramycine via inhalatie wordt bij mucoviscidosepatiënten gebruikt in geval van chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa* (SKP).
- Paromomycine is een aminoglycoside dat, zoals andere aminoglycosiden, zeer weinig wordt geresorbeerd na orale toediening maar te toxisch is voor systemisch gebruik; daarom wordt het uitsluitend oraal gebruikt bij darminfecties (bv. bepaalde infecties met giardia, amoebiasis) (SKP).

#### Contra-indicaties

- Myasthenia gravis.

#### Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan aminoglycosiden.
- **De aminoglycosiden zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ototoxiciteit (en vestibulotoxiciteit).
- Nefrotoxiciteit, soms zeer laattijdig, met verdere vermindering van de excretie en zo een verder oplopen van de plasmaconcentraties; over de eventuele verschillen in nefrotoxiciteit tussen de verschillende aminoglycosiden bestaat geen eensgezindheid. Voor meerdere aminoglycosiden is bewezen dat bij toediening van de dagdosis in één dosis, de nefrotoxiciteit geringer is, met verbetering van de doeltreffendheid.
- Verslechtering van neuromusculaire geleidingsstoornissen, met mogelijke parese bij intraveneuze bolustoediening.
- Amikacine liposomaal: zeer frequent: dysfonie, hoesten, dyspnoe, haemoptysis.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Bij blootstelling in utero aan een aminoside moet rekening worden gehouden met mogelijke ototoxiciteit (beschreven met kanamycine en streptomycine, beide niet beschikbaar in België), al is dit voor de hier vermelde aminosiden onduidelijk. Omwille van de minimale resorptie van paromomycine wordt geen in utero blootstelling verwacht.**
- De aminoglycosiden hebben een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie *Inl.6.2.*).



## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de aminoglycosiden) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Verhoogde nefro- en ototoxiciteit bij associëren met lisdiuretica.
- Verhoogde nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.
- Amikacine liposomaal: toediening samen met een ander aminoglycoside (eender welke toedieningsweg) is gecontra-indiceerd.

## Bijzondere voorzorgen

- Plasmaconcentraties moeten gemeten worden (zie *Inl.6.1.5*), zeker bij gedaalde nierfunctie.
- De aminoglycosiden hebben een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij oudere patiënten is voorzichtigheid aangewezen (zie *Inl.6.2*).

## Toediening en posologie

- De aminoglycosiden worden weinig of niet geresorbeerd vanuit de darm, en voor systemische infecties moet men ze parenteraal toedienen.
- Ze dringen slecht door in de gal of in het cerebrospinale vocht maar gaan wel doorheen de placenta.
- In de meeste situaties wordt de dagdosis van de parenterale aminoglycosiden in één dosis toegediend om de toxiciteit te beperken.
- Bij nierinsufficiëntie dient de dosis verminderd te worden.

### 11.1.10. Glycopeptiden

Het gaat om teicoplanine en vancomycine.

## Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Teicoplanine en vancomycine zijn uitsluitend actief tegen Gram-positieve micro-organismen, vooral stafylokokken en streptokokken, en tegen *Clostridioides difficile*.
  - Er lijkt de laatste jaren een licht dalende trend te zijn in het aantal geïsoleerde vancomycine-resistente *E. faecium*-stammen in België (van ongeveer 4,2% in 2014 naar 1,9% in 2022, *Sciensano*).
- Glycopeptiden parenteraal zijn slechts aangewezen bij de behandeling van ernstige infecties wanneer  $\beta$ -lactamantibiotica niet kunnen gebruikt worden of wanneer de Gram-positieve kokken weerstandig zijn tegen  $\beta$ -lactamantibiotica, vooral meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), meticilline-resistente *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), enterokokken en *Streptococcus viridans*, dit omwille van lagere klinische doeltreffendheid dan bèta-lactamantibiotica enerzijds<sup>59 60 61</sup> en signalen van verhoogde mortaliteit en renale toxiciteit anderzijds<sup>62</sup>.
- Vancomycine peroraal heeft de behandeling van ernstige pseudomembraneuze colitis door *Clostridioides difficile* als indicatie in de SKP, op basis van goede klinische studies<sup>63</sup>. Fidaxomycine (zie 11.1.11.5.) is onder bepaalde voorwaarden een alternatief. Metronidazol oraal wordt soms gebruikt bij minder ernstige vormen bij niet-gehospitaliseerde patiënten zoals in woonzorgcentra, maar de kans op genezing is waarschijnlijk lager dan met vancomycine<sup>63 64</sup>. In België is er geen specialiteit voor orale toediening op basis van vancomycine meer beschikbaar. Het is mogelijk een preparaat voor oraal gebruik te bereiden op basis van het poeder in de flacons bestemd voor infuus.
- Er wordt in de SKP benadrukt dat bij parenterale toediening de plasmaconcentraties opgevolgd moeten worden om toxiciteit te voorkomen en om subtherapeutische concentraties te vermijden.



## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan glycopeptiden.
- Warmtegevoel, jeuk en nausea op het ogenblik van toediening.
- Allergische reacties (koorts, rash...).
- Nefrotoxiciteit, ototoxiciteit.
- Tromboflebitis op de injectieplaats.
- Vancomycine: neutropenie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Teicoplanine en vancomycine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook de glycopeptiden) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Verhoogde nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.

### 11.1.11. Diverse antibiotica

#### 11.1.11.1. Linezolid

### Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Linezolid, een oxazolidinone, is actief tegen Gram-positieve micro-organismen, met inbegrip van enterokokken resistent tegen vancomycine en van meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).
- Om ontwikkeling van resistentie te beperken, mag dit middel enkel gebruikt worden bij ernstige infecties met Gram-positieve kokken resistent tegen de gebruikelijke antibiotica (bv. glycopeptiden), of bij ernstige ongewenste effecten bij gebruik van glycopeptiden (SKP)<sup>13</sup>.
- Linezolid is ook een reversibele, niet-selectieve MAO-inhibitor, met dezelfde interacties als deze van de MAO-inhibitoren (zie 10.3.3.), o.a. risico van serotoninesyndroom bij combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (zie 11.6.2.4.).

### Contra-indicaties

- Gebruik samen met een ander middel dat de MAO's inhibeert, of binnen de 2 weken na het stoppen ervan.

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan linezolid.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid.
- Rash.
- Ernstige tot levensbedreigende toxiciteit bij langdurige toediening (meer dan 4 weken): irreversibele



optische en perifere neuropathie, reversibele hematologische stoornissen (trombocytopenie, leukopenie, anemie), melkzuuracidose.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van linezolid tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook linezolid) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Deze van de MAO-inhibitoren (zie 10.3.3.), o.a. risico van serotoninesyndroom bij combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (zie Inl.6.2.4.).

## Bijzondere voorzorgen

- Omwille van de ongewenste effecten wordt gebruik langer dan 4 weken afgeraden.
- Bij toediening gedurende meer dan 10 dagen is regelmatige hematologische controle aangewezen.

### 11.1.11.2. Thiamfenicol

Chlooramfenicol, dat als specialiteit niet meer beschikbaar is voor systemische toediening, is verwant aan thiamfenicol.

## Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Het spectrum van thiamfenicol omvat zowel Gram-positieve als Gram-negatieve micro-organismen.
- Omwille van het risico van beenmergtoxiciteit (zie rubriek “Ongewenste effecten”), dient het gebruik van thiamfenicol beperkt te blijven tot ernstige infecties met micro-organismen die resistent zijn tegen andere antibiotica (SKP).

## Contra-indicaties

- Patiënten met beenmergdepressie of andere hematologische stoornissen.
- Kinderen jonger dan 6 maanden.
- Borstvoeding.

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan thiamfenicol.
- Beenmergdepressie (dosisafhankelijk en reversibel), vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie en ouderen.
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie (zeldzaam, zie Inl.6.2.11.).

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook thiamfenicol) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].



## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van thiamfenicol tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij G6PD-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie (zie *Inl.6.2.11.*).

### 11.1.11.3. Rifamycines

Het gaat om rifabutine, rifamycine, rifampicine (zie *11.1.8.2.*) en rifaximine.

## Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - De rifamycines zijn actief tegen *Mycobacterium tuberculosis*, Gram-positieve kokken (met uitzondering van de enterokokken), *Neisseria meningitidis*, en legionella- en brucella-stammen. Ze zijn matig actief tegen Gram-negatieve bacteriën.
- Rifabutine wordt gebruikt voor infecties met atypische mycobacteriën (waaronder *Mycobacterium avium*), en ook voor tuberculose bij resistentie tegen andere middelen (SKP).
- Rifaximine wordt praktisch niet geresorbeerd en oefent zijn werking lokaal uit ter hoogte van de darmflora; het wordt gebruikt ter preventie van recidieven van episoden van hepatische encefalopathie (SKP) (meestal in associatie met lactulose, zie *3.5.3.1.*).
- Rifampicine wordt in principe voorbehouden voor de behandeling van tuberculose, en wordt besproken in *11.1.8.2.*

## Contra-indicaties

- Rifamycine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Rifaximine: darmobstructie.

## Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan rifamycines.
- Leverfunctiestoornissen bij hoge doses.
- Verkleuring van de lichaamsvochten.
- Rifaximine: ook perifeer oedeem, ascites, artralgie, anemie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Rifabutine, rifamycine, rifampicine en rifaximine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Postnatale bloedingen bij moeder en kind bij gebruik op het einde van de zwangerschap.

## Interacties

- Mogelijk daling van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Rifampicine, rifabutine en rifamycine zijn inductoren van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*). **Belangrijke interacties zijn onder andere:**
  - **Het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva** (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en hormonale noodanticonceptie; wanneer anticonceptie aangewezen is, moet gekozen worden voor de prikpil of een hormoon- of koperspiraaltje (zie *Folia november 2021*).
  - **Verminderd effect van vitamine K-antagonisten.** Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om de INR te



controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van het antibacterieel middel.

- Rifabutine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Rifaximine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

#### 11.1.11.4. Polymyxinen

Het gaat om colistimethaatnatrium, prodrug van colistine (syn. polymyxine E).

##### Plaatsbepaling

- **Spectrum en resistentie**
  - Colistimethaat is enkel actief tegen Gram-negatieve micro-organismen.
- Via inhalatie wordt het gebruikt voor de behandeling van respiratoire infecties door *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met mucoviscidose (SKP).
- Intraveneus wordt het gebruikt bij sommige ernstige infecties door multiresistente Gram-negatieve kiemen, indien er geen alternatieven zijn (SKP).

##### Contra-indicaties

- *Myasthenia gravis*.

##### Ongewenste effecten

- Beïnvloeden van de commensale flora, met mogelijk diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile* kan optreden na behandeling met allerlei antibiotica, maar wordt frequenter gezien met andere antibiotica dan polymyxinen.
- Allergische reacties.
- Nefrotoxiciteit en neurotoxiciteit (bv. apneu, paresthesiën, duizeligheid), vooral bij hoge doses.
- Via inhalatie: ook hoesten en bronchospasme.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van colistimethaatnatrium tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

##### Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook polymyxinen) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie Folia november 2021].

#### 11.1.11.5. Fidaxomicine

Fidaxomicine is een macrocyclisch antibioticum, structureel verwant met de macroliden.

##### Plaatsbepaling

- Fidaxomicine oraal wordt praktisch niet geresorbeerd.
- Fidaxomicine is minstens evenwaardig met vancomycine per os in de behandeling van *Clostridioides difficile*-geassocieerde diarree.<sup>63</sup> Er zijn echter geen gegevens bij patiënten met zeer ernstige pseudomembraneuze colitis door *Clostridioides* of in geval van multiple recidieven. Metronidazol oraal (zie 11.3.3.) wordt soms gebruikt bij minder ernstige vormen bij niet-gehospitaliseerde patiënten zoals in woonzorgcentra maar de kans op genezing is waarschijnlijk lager dan met vancomycine (zie 11.1.10.).

##### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid.



- Leukopenie.
- Verhoogd risico op kruisallergie voor fidaxomicine bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor macroliden.<sup>65</sup>

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van fidaxomicine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. Hoewel het bewijs van interactie met vele antibiotica (ook fidaxomicine) zwak is, wordt uit voorzichtigheid toch aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 tot 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Oestroprogestagenen: er zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig, tenzij er sprake is van ernstig braken of hevige, waterdunne diarree [zie *Folia november 2021*].
- Fidaxomicine is een substraat van P-gp (zie *Tabel 1d. in Inl.6.3*).

## 11.2. Antimycotica

### Plaatsbepaling

- Zie *Transparantiefiche "Aanpak van dermatomycosen"* (literatuur geraadpleegd tot juli 2018).
- Bij oppervlakkige schimmel- en gistinfecties (huid, orofaryngeaal, vulvovaginaal) geeft lokale behandeling minder kans op algemene ongewenste effecten dan orale behandeling (zie 15.1.3. en 6.1.). Slechts bij onvoldoende resultaten van lokale behandeling en bij uitgebreide of frequent recidiverende infectie kan systemische behandeling nuttig zijn (zie Plaatsbepaling in 11.2.3.).
- Mycosen van de nagels (onychomycosen) zijn bij gezonde personen louter een cosmetisch probleem. Lokale behandeling (zie 15.1.3.) is een alternatief indien orale therapie niet gewenst is. Het is minder werkzaam, vaak is een antimycoticum langs algemene weg nodig (zie Plaatsbepaling in 11.2.3.)<sup>66</sup>.
- Bij mycose van de hoofdhuid is meestal een antimycoticum langs algemene weg nodig (zie NHG), er zijn studies met terbinafine en (*off-label*) met itraconazole.<sup>66 67</sup>
- Bij veralgemeende schimmelinfecties is systemische behandeling aangewezen<sup>68 69</sup>.

### 11.2.1. Polyenen

Het gaat om amfotericine B en nystatine.

### Plaatsbepaling

- **Spectrum**
  - De polyenen zijn actief tegen gisten (o.a. *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* en *Candida non albicans*) en tegen de meeste schimmels (o.a. *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Histoplasma*).
- Amfotericine B is in België alleen beschikbaar als lipidencomplex of in liposomen. Volgens de SKP is het gebruik beperkt tot ernstige en veralgemeende infecties met gevoelige schimmels of gisten. Amfotericine B wordt ook gebruikt bij sommige vormen van leishmaniase (indicatie niet vermeld in de SKP)<sup>70</sup>.
- Voor orale inname van nystatine in de behandeling van huidmycosen bestaat geen onderbouwing<sup>71</sup>.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Nystatine: orofaryngeale candidose:
    - spruw bij kinderen < 6 maanden (miconazol orale gel is werkzamer maar gecontra-indiceerd bij deze jonge kinderen, zie 11.2.3.);
    - spruw bij kinderen > 6 maanden: als alternatief voor miconazol orale gel (maar nystatine is minder werkzaam dan miconazol orale gel) [nota: de specialiteit op basis van miconazol orale gel



is langdurig onbeschikbaar, zie 11.2.3.].

- stomatitis bij immuuncompetente volwassenen: als alternatief voor miconazol orale gel (maar nystatine is minder werkzaam dan miconazol orale gel). [nota : de specialiteit op basis van miconazol orale gel is langdurig onbeschikbaar, zie 11.2.3.].

## Ongewenste effecten

- Amfotericine B.
  - Tromboflebitis op de plaats van injectie.
  - Rillingen, koorts, nausea, braken en anafylactische reacties op het ogenblik van de toediening, vooral bij te snelle toediening.
  - Nefrotoxiciteit afhankelijk van de totale dosis: kan gedeeltelijk worden tegengegaan door voldoende hydratatie. De nefrotoxiciteit is geringer bij gebruik als lipidencomplex of in liposomen. Bij toenemende nefrotoxiciteit dient de toediening tijdelijk of definitief te worden gestopt.
  - Hematologische toxiciteit, perifere neuropathie, convulsies en hypokaliëmie.
  - Cardiotoxiciteit (o.a. aritmieën, cardiomyopathie), vooral bij te snelle infusie en hoge doses.
- Nystatine: gastro-intestinale stoornissen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Amfotericine B en nystatine: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- De voorzorgen van gebruik van de polyenen zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Orofaryngeale candidose:
  - De antimycotische behandeling van orofaryngeale candidose bij ouderen is dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en *rubriek "Plaatsbepaling"*). Voor blijvende genezing is het belangrijk om ook de onderliggende oorzaken onder controle te houden (droge mond, geneesmiddelen ...). Deze problemen komen vaker voor bij ouderen.
  - Kunstgebiten en candidose:
    - het is raadzaam om het kunstgebit te desinfecteren met een oplossing van chloorhexidine en cetylpyridinechloride,
    - controleer of het kunstgebit nog in goede staat is (glad oppervlak),
    - poets het kunstgebit goed met een harde borstel (om tandplak te verwijderen) + controleer indien nodig met een tandplakindicator (vloeibaar of tablet),
    - houd het kunstgebit 's nachts droog.
  - Het symbool 80+ ter hoogte van nystatine betekent dat het geneesmiddel opgenomen is in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Voor de behandeling van orofaryngeale candidose worden ook andere geneesmiddelen geselecteerd. Zie hiervoor 11.2.3.

## Interacties

- Amfotericine B: verhoogde nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.

## Bijzondere voorzorgen

- Amfotericine B: voldoende hydratatie is zeer belangrijk in verband met de niertoxiciteit van het middel.
- Amfotericine B: dikwijls wordt een testdosis gegeven (5 mg) vooraleer het intraveneus infuus wordt gestart, om eventuele anafylactische reacties op te sporen.



### 11.2.2. Echinocandinen

Het gaat om anidulafungine en caspofungine.

#### Plaatsbepaling

- **Spectrum**
  - De echinocandinen zijn actief tegen gisten (o.a. *Candida albicans* en *Candida non albicans*) en tegen sommige schimmels (o.a. *Aspergillus*).
- Anidulafungine heeft als indicatie in de SKP de behandeling van invasieve infecties met candida. De ervaring bij niet-neutropene patiënten is beperkt (SKP).
- Caspofungine heeft als indicaties in de SKP de behandeling van invasieve infecties met candida en infecties met *Aspergillus* resistent tegen andere middelen, en de empirische behandeling bij patiënten met neutropenie bij vermoeden van schimmelinfecties met koorts ondanks toediening van antibiotica (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Nausea, braken, koorts, warmte-opwellingen, rash, jeuk, verhoging van de leverenzymen.
- Tromboflebitis ter hoogte van de injectieplaats.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Anidulafungine en caspofungine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

### 11.2.3. Azolderivaten

Hieronder worden de azolderivaten voor systemisch gebruik besproken. Het gaat om miconazol (een imidazol; langdurig onbeschikbaar) en om fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol en voriconazol (triazolen). Voor de azolderivaten voor vaginaal gebruik (butoconazol, clotrimazol, miconazol en fenticonazol): zie 6.1.1. Voor de azolderivaten voor cutaan gebruik (bifonazol, clotrimazol, isoconazol en ketoconazol): zie 15.1.3.

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.2.
- **Spectrum**
  - De azolderivaten zijn actief tegen gisten, dermatofyten en andere schimmels, maar ze verschillen onderling in werkingspectrum. Fluconazol is vooral actief tegen *Candida* en cryptokokken. Isavuconazol, itraconazol, posaconazol en voriconazol hebben een breder spectrum, en zijn ook actief tegen onder andere *Aspergillus*.
- Systemische toediening van fluconazol en itraconazol heeft diverse systemische infecties en resistente nagel- en huidinfecties als indicatie (SKP). Systemische toediening van isavuconazol, posaconazol en voriconazol heeft alleen ernstige systemische infecties met o.a. *Aspergillus* als indicatie (SKP).
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Onychomycosen:
    - Behandeling is enkel bij immunogecompromitteerde patiënten of diabetes mellitus aanbevolen, en kan verder ook om esthetische redenen overwogen worden, na mycologische bevestiging door microscopie of cultuur.
    - BAPCOC opteert als eerste keuze voor een systemische behandeling, en als alternatief (maar minder werkzaam) voor lokale behandeling met ciclopirox (zie 15.1.3).
    - De lokale behandeling vergt een lange behandelingsduur; er zijn geen gerandomiseerde studies die lokale behandeling vergelijken met systemische. Een klinisch en cosmetisch bevredigend antwoord wordt slechts bij de helft van de behandelde patiënten gezien.
    - Eerste keuze bij schimmelnagel van de voeten: terbinafine oraal;



- Eerste keuze bij schimmelnagel van de handen: itraconazol oraal in pulstherapie.
- Huidinfecties met candida of schimmel: orale behandeling met terbinafine of itraconazol kan overwogen bij falen van de lokale behandeling (zie 15.1.3.).
- Orofaryngeale candidose:
  - Spruw bij zuigelingen is meestal zelflimiterend na 3 tot 8 weken; behandeling kan de duur van de klachten inkorten. Bij kinderen < 6 maanden is lokale toepassing van nystatine (voir 11.2.1.) de eerste keuze.
  - Spruw bij kinderen > 6 maanden en stomatitis bij immunocompetente volwassenen: miconazol orale gel is de eerste keuze. In geval van onbeschikbaarheid van de specialiteit kan invoer uit het buitenland of magistrale bereiding een alternatief zijn: zie TMF). Lokale toepassing van nystatine kan een alternatief zijn.
  - Bij therapiefalen kan systemische behandeling (BAPCOC opteert voor fluconazol) overwogen worden.
- Candida-vulvovaginitis: een azoolderivaat lokaal (zie 6.1.1.) of fluconazol oraal is gelijkwaardig, en de keuze bij een niet-zwangere vrouw kan gebeuren op basis van de voorkeur van de patiënte; bij zwangerschap opteert BAPCOC voor een vaginale behandeling gedurende 7 dagen. Bij recidiverende candida vulvovaginitis zijn zowel zelfbehandeling bij klachten als profylactische behandeling (oraal of lokaal) geschikte strategieën.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - *Pityriasis versicolor*: fluconazol en itraconazol worden gebruikt wanneer systemische behandeling is geïndiceerd (SKP). Lokale behandeling geeft minder kans op ongewenste effecten.
  - *Tinea capitis*: itraconazol wordt *off-label* gebruikt op basis van een beperkt aantal studies (zie NHG, Dynamed).<sup>67 72</sup>

## Contra-indicaties

- **Fluconazol: zwangerschap** (tenzij de eenmalige dosis bij candida-vulvovaginitis, zie 6.1.1.); risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).
- **Miconazol orale gel: zuigelingen jonger dan 6 maanden; jonge kinderen met onvoldoende ontwikkelde slikreflex** [zie Folia september 2012].

## Ongewenste effecten

- **Fluconazol, mogelijk ook met itraconazol, posaconazol en voriconazol: verlenging van het QT-interval, met risico van torsades de pointes** (voor de risicofactoren voor torsades de pointes in het algemeen, zie Inl.6.2.2.).
- Fluconazol: gastro-intestinale last, rash, stijging van de leverenzymen.
- Isavuconazol: gastro-intestinale last, stijging van de leverenzymen, dyspneu, hoofdpijn, hypokaliëmie, huiduitslag, reactie ter hoogte van de injectieplaats.
- Itraconazol: gastro-intestinale last, rash, hepatotoxiciteit, hoofdpijn, neuropathie, hartfalen.
- Miconazol: nausea en braken, diarree bij langdurige behandeling. Verstikking door gebruik van de orale gel bij zuigelingen en jonge kinderen is gerapporteerd [zie Folia september 2012].
- Posaconazol en voriconazol: koorts, hoofdpijn, gastro-intestinale last, stijging van de leverenzymen, perifeer oedeem, hematologische stoornissen, visusstoornissen, tromboflebitis ter hoogte van de injectieplaats.
- Voriconazol: fotosensibilisatie (vooral bij langdurige behandeling).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap: fluconazol is gecontra-indiceerd.** De eenmalige dosis van 150 mg bij candida-vulvovaginitis is waarschijnlijk veilig maar wordt in de BAPCOC-gids veiligheidshalve afgeraden. **Met hoge doseringen fluconazol (zeker als  $\geq 400$  mg per dag) zijn er sterke aanwijzingen van een teratogeen effect; doses boven 150 mg per dag worden afgeraden.**



- Miconazol (lokaal) en itraconazol: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Isavuconazol, posaconazol en voriconazol: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- De voorzorgen van gebruik van de azoolderivaten zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Miconazol en andere azoolderivaten zijn sterke inhibitoren van CYP-iso-enzymen, met risico van interacties (voir *Tabel Ic. in Inl.6.3.*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van interacties nagekeken worden.
  - Bijzondere aandacht voor het risico van QT-verlenging met fluconazol en andere azoolderivaten.
- Orofaryngeale candidose:
  - De antimycotische behandeling van orofaryngeale candidose bij ouderen is dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en *rubriek "Plaatsbepaling"*). Voor blijvende genezing is het belangrijk om ook de onderliggende oorzaken onder controle te houden (droge mond, geneesmiddelen ...). Deze problemen komen vaker voor bij ouderen.
  - Kunstgebiten en candidose:
    - Het is raadzaam om het kunstgebit te desinfecteren met een oplossing van chloorhexidine en cetylpyridinechloride.
    - controleer of het kunstgebit nog in goede staat is (glad oppervlak).
    - poets het kunstgebit goed met een harde borstel (om tandplak te verwijderen) + controleer indien nodig met een tandplakindicator (vloeibaar of tablet).
    - houd het kunstgebit 's nachts droog.
  - Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen (miconazol en fluconazol) betekent dat het geneesmiddel opgenomen is in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Voor de behandeling van orofaryngeale candidose worden ook andere geneesmiddelen geselecteerd. Zie hiervoor *11.2.1.*

## Interacties

- Toename van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Fluconazol (mogelijk ook itraconazol, posaconazol en voriconazol): verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).
- Voriconazol: flucloxacilline leidt tot subtherapeutische plasmaconcentraties van voriconazol bij de helft van de patiënten.
- Itraconazol: verminderd resorptie van itraconazol door PPI's door de veranderde maag-pH [zie Folia april 2024].
- Fluconazol is een substraat van CYP2C9 en CYP2C19, en een inhibitor van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*), met o.a. een toename van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Isavuconazol is een substraat van CYP3A4, een inhibitor van CYP3A4 en P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Itraconazol is een substraat en inhibitor van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Miconazol is een inhibitor van CYP2C9 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*) met o.a. toename van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Posaconazol is een inhibitor van CYP3A4 en substraat van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Voriconazol is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4, en een inhibitor van CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 en



CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.), met o.a. toename van het effect van vitamine K-antagonisten.

## Bijzondere voorzorgen

- Voor voriconazol kunnen de plasmaconcentraties sterk variëren van persoon tot persoon en is het opvolgen ervan aangeraden.
- De maagsapresistente tabletten op basis van posaconazol hebben een betere biologische beschikbaarheid dan de suspensie; bij uitwisselen van de twee vormen zonder dosisaanpassing zijn ernstige ongewenste effecten gerapporteerd [zie Folia december 2018].
- Itraconazol harde capsules moeten worden toegediend tijdens of vlak na een maaltijd (SKP). De plasmaconcentraties van itraconazol zijn namelijk hoger wanneer het onder deze omstandigheden wordt ingenomen. Bij patiënten met een verminderde maagzuursecretie (door achloorhydrie of het gebruik van geneesmiddelen die de maagzuursecretie verminderen) wordt aanbevolen om itraconazol in te nemen met een zure drank. [Zie Folia april 2024].
- Bij de oudere patiënten: miconazol en andere azoolderivaten zijn sterke inhibitoren van CYP-iso-enzymen, met risico van interacties (zie tabel 1c. in Inl.6.3.); zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van interacties nagekeken worden.
- Bij de oudere patiënten: bijzondere aandacht voor het risico van QT-verlenging met fluconazol en andere azoolderivaten.

## 11.2.4. Terbinafine

### Plaatsbepaling

- Zie 11.2.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Onychomycosen:
    - Behandeling is enkel bij immunogecompromitteerde patiënten of diabetes mellitus aanbevolen, en kan verder ook om esthetische redenen overwogen worden, na mycologische bevestiging door microscopie of cultuur.
    - BAPCOC opteert als eerste keuze voor een systemische behandeling, en als alternatief (maar minder werkzaam) voor lokale behandeling met ciclopirox (zie 15.1.3.).
    - De lokale behandeling vergt een lange behandelingsduur; er zijn geen gerandomiseerde studies die lokale behandeling vergelijken met systemische behandeling.
    - Een klinisch en cosmetisch bevredigend antwoord wordt slechts bij de helft van de behandelde patiënten gezien.
    - Eerste keuze bij schimmelnagel van de voeten: terbinafine oraal.
    - Eerste keuze bij schimmelnagel van de handen: itraconazol oraal in pulstherapie.
  - Huidinfecties met candida of schimmel: orale behandeling met terbinafine of itraconazol kan overwogen bij falen van de lokale behandeling (zie 15.1.3.).
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Terbinafine heeft de indicatie tinea capitis op basis van verschillende klinische studies (zie SKP, BMJBP en NHG).<sup>73 67</sup>

### Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Smaakstoornissen, gastro-intestinale stoornissen, rash.
- Verhoging van de leverenzymen, ernstige leverafwijkingen: zelden.
- Ernstige huidreacties, gaande van exanthemateuze pustulose tot syndroom van Stevens-Johnson: zelden.
- Vermoeden van risico van agranulocytose.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van terbinafine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- De voorzorgen van gebruik van terbinafine zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Terbinafine en andere orale antimycotica zijn sterke inhibitoren van CYP-isoenzymen en/of P-gp, met risico van interacties (zie *tabel 1c. in Inl.6.3.*); zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van interacties nagekeken worden.
  - Behandeling met terbinafine vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (zie *Inl.6.1.2.*).
- De antimycotische behandeling van onychomycose en huidinfecties met schimmel bij ouderen is dezelfde als bij jongere patiënten (zie BAPCOC en *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van terbinafine betekent dat het geneesmiddel opgenomen is in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

## Interacties

- Terbinafine is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4, en een inhibitor van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- De leverfunctie controleren vóór starten van terbinafine, en bij langere kuren ook bv. na 4 à tot 6 weken behandeling. De behandeling onderbreken bij verhoogde leverfunctietesten of bij tekenen of symptomen van leverstoornissen (anorexie, aanhoudende onverklaarde nausea, vermoeidheid, geelzucht, donkere urine, ...).
- Bij oudere patiënten: terbinafine en andere orale antimycotica zijn sterke inhibitoren van CYP-isoenzymen en/of P-gp, met risico van interacties (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*); zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van interacties nagekeken worden.
- Bij oudere patiënten: behandeling met terbinafine vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (zie *Inl.6.1.2.*).

## 11.3. Antiparasitaire middelen

### 11.3.1. Anthelminthica

#### Plaatsbepaling

- Ivermectine
  - **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (, update 2024)**
    - Behandeling van scabies (schurft) (zie *15.1.6.*): oraal ivermectine en lokaal ivermectine (*off-label*, zie *15.7.*) zijn een alternatief wanneer permethrine crème niet kan gebruikt worden.
  - **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
    - Behandeling van parasitosen: microfilaremie door onder andere *Wuchereria bancrofti*, strongyloidiasis.<sup>74</sup>
    - Ivermectine heeft geen plaats in de behandeling van COVID-19 (zie *Folia april 2023* en Interim Clinical Guidance for adults with confirmed COVID-19 in Belgium (juli 2024, via *Website KCE*).
- Mebendazol
  - Behandeling van rondwormen (nematoden) zoals *Ascaris lumbricoides* (spoelworm), *Enterobius vermicularis* (syn. oxyuren of aarswormen), *Trichuris trichiura* (zweepworm), en *Ancylostoma duodenale* en *Necator americanus* (mijnwormen)<sup>75</sup>. De werkzaamheid van mebendazol tegen *T. trichiura* is



beperkt<sup>76</sup>.

- Mebendazol is niet werkzaam tegen lintwormen (*Taenia*), en is in dat geval dus geen therapeutische optie ondanks de vermelding van deze indicatie in de SKP<sup>77 78 79</sup>.
- Niclosamide
  - heeft een plaats in de behandeling van darminfecties met lintwormen (cestoden) zoals *Taenia saginata* (runderlintworm)<sup>77</sup>.
- Bepaalde anthelmintica vereist voor behandeling van tropische helminthiasen (echinococcose, schistosomiase, filariasis) zijn niet gecommmercialiseerd in België.
- Bij falen van de eerstelijnsbehandeling en bij onvoldoende bekendheid met ziektes van tropische parasieten kan verwezen worden naar een gespecialiseerd centrum (bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten).

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Ivermectine: microfilaremie door *Wuchereria bancrofti*, strongyloïdiasis, scabies.
- Mebendazol: gastro-intestinale infecties met rondwormen en lintwormen (maar zie rubriek "Plaatsbepaling" i.v.m. lintwormen).
- Niclosamide: darminfecties met lintwormen, onder andere van het *Taenia*-genus.

### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Ivermectine: voorbijgaande toename van de jeuk bij scabies.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van ivermectine oraal tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- De voorzorgen van gebruik van de anthelminthica zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen").
- De indicaties van de anthelminthica zijn bij oudere patiënten dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek "Plaatsbepaling"). Voor de aanpak van scabies, zie ook 15.1.6.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen (ivermectine, mebendazol, niclosamide) betekent dat het geneesmiddel opgenomen is in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

### Bijzondere voorzorgen

- Ivermectine: in geval van scabies adviseren sommige richtlijnen en BAPCOC (eventueel) een tweede dosis na 7-14 dagen. Volgens de SKP is een tweede dosis alleen nodig als er nieuwe laesies verschijnen of als het parasitologisch onderzoek positief is.
- Ivermectine: voor kinderen onder de zes jaar moeten de tabletten fijn gemaalld worden. Vermijd voedsel gedurende 2 uur voor of na de toediening.
- Mebendazol: bij infestatie met oxyuren (*Enterobius vermicularis*) vernietigt de medicatie niet de eieren buiten het lichaam, bv. onder de nagels; na 2 weken dient dan ook nogmaals 100 mg mebendazol gegeven te worden. Bij recidiverende infestatie worden ook personen uit de onmiddellijke omgeving behandeld.
- Niclosamide: tijdens de behandeling dient alcohol te worden vermeden (risico van gastro-intestinale ongewenste effecten door verhoogde resorptie). De tabletten oplossen in water of kauwen.



### 11.3.2. Antimalariamiddelen

#### Plaatsbepaling

- *Plasmodium falciparum* is het meest pathogeen, en is het overheersende Plasmodium species in subsaharisch Afrika. Resistentie van *Plasmodium falciparum* tegen meerdere antimalariamiddelen neemt steeds toe. Chemoprophylaxe reduceert zeer sterk het risico van malaria door *P. falciparum*, ook van de ernstige vormen, maar biedt geen volledige bescherming<sup>80</sup>.
- Aanvallen van malaria door "non-falciparum Plasmodium" (*P. vivax*, *P. ovale* en *P. malariae*) verlopen meestal minder ernstig. De medicamenteuze profylaxe is niet gericht op deze Plasmodium species: er is wel bescherming tegen de primaire aanvallen van deze species, maar niet tegen de vorming van de slapende levervormen (hypnozoïeten) van *P. vivax* en *P. ovale*<sup>81</sup>.
- Infectie met *Plasmodium knowlesi* (Zuidoost-Azië) kan zeer ernstig verlopen; malaria door dit species is bij reizigers zeer zeldzaam. Men neemt aan dat chemoprophylaxe beschermt tegen malaria door *P. knowlesi*, maar dit is weinig bestudeerd.
- **Bij koorts na terugkeer uit een risicogebied** (tot 3 maanden erna) moet men denken aan malaria<sup>82</sup> (ook wanneer profylaxe werd toegepast), en wordt zo snel mogelijk een malariatest aangeraden<sup>83</sup>.
- Hier worden enkel de grote lijnen van preventie en behandeling van malaria gegeven. Een gespecialiseerde dienst, bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten, kan informatie verstrekken over de dosering van de behandeling. We verwijzen naar de referentietool voor reisgeneeskunde van het Instituut voor Tropische Geneeskunde: *Wanda voor artsen > Malaria* en *wanda voor artsen > Malaria tablets*.

#### 11.3.2.1. Preventie van malaria

Tabel 11b. Geneesmiddelen voor de preventie van malaria<sup>a</sup>

|                                           | Behandelingsduur                                                                          | Volwassene                                                                                                                                        | Kind                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vaste combinatie<br>atovaquon + proguanil | vanaf 1 dag vóór aankomst<br>tot 1 week na verlaten van<br>het malariagebied <sup>b</sup> | 1 tablet <b>per dag</b> (tijdens de<br>maaltijd)                                                                                                  | <b>per dag</b> (tijdens de<br>maaltijd): <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 5 kg: niet<br/>aanbevolen</li> <li>• 5-8 kg: ½ tabl.<br/>Junior</li> <li>• 8-10 kg: ¾ tabl.<br/>Junior</li> <li>• 11-20 kg: ¼ tabl.<br/>voor volw. of 1<br/>tabl. Junior</li> <li>• 21-30 kg: ½ tabl.<br/>voor volw. of 2<br/>tabl. Junior</li> <li>• 31-40 kg: ¾ tabl.<br/>voor volw. of 3<br/>tabl. Junior</li> <li>• &gt; 40 kg: 1 tabl.<br/>voor volw.</li> </ul> |
| Doxycycline                               | vanaf 1 dag vóór aankomst<br>tot 4 weken na verlaten<br>van het malariagebied             | 100 mg <b>per dag</b> in één<br>dosis ( <b>gecontra-indiceerd<br/>in het 2<sup>de</sup> en 3<sup>de</sup> trimester<br/>van de zwangerschap</b> ; | <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 8 jaar: gecontra-<br/>indiceerd</li> <li>• ≥ 8 jaar: 2 mg/kg<br/>(max. 100 mg) <b>per</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |



|                           |                                                                                                       | gebruik in 1 <sup>ste</sup> trimester<br>enkel bij dwingende reden) | <b>dag</b> in één dosis<br>• kind > 45 kg: 100<br>mg <b>per dag</b> in één<br>dosis                                                                  |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mefloquine <sup>c,d</sup> | vanaf 2 tot 4 weken vóór<br>aankomst tot 4 weken na<br>verlaten van het<br>malariagebied <sup>e</sup> | 250 mg <b>per week</b> in één<br>dosis                              | 5 mg/kg (max. 250 mg) <b>per<br/>week</b> in één dosis<br>(magistraal te bereiden op<br>basis van de specialiteit<br>Lariam® of delen van<br>tablet: |

<sup>a</sup>Voor de Malaria – wereldkaart 2024, zie *Wanda voor artsen (Malaria – world map)*

<sup>b</sup> Indien atovaquon + proguanil pas gestart werd tijdens het verblijf in het malariagebied of indien de inname onderbroken werd, dient het verder genomen te worden tot 4 weken (en dus niet 7 dagen) na verlaten van het malariagebied.

<sup>c</sup>Belangrijke resistentie in sommige streken van Zuid-Oost Azië.

<sup>d</sup>In verband met ongewenste effecten is het sinds 2014 is het verplicht een “*waarschuwingskaart voor de patiënt*” te overhandigen aan alle patiënten die mefloquine nemen. Op deze waarschuwingskaart staan ook de contactgegevens van de arts in geval van ongewenste effecten.

<sup>e</sup> Deze aanbeveling heeft als doel de ongewenste effecten van mefloquine te detecteren en adequate plasmaconcentraties te bereiken. Indien 2 tot 4 weken niet meer mogelijk is, dient toch zo snel mogelijk gestart te worden; desnoods kan 1 tablet mefloquine per dag gedurende de 3 dagen vóór vertrek genomen worden, en nadien 1 tablet per week.

## Plaatsbepaling

- Zie 11.3.2. en *Wanda voor artsen Malaria*.
- Preventie bestaat steeds uit maatregelen om contact met de anophelesmug te verminderen of te vermijden (bedekkende kleren, muskietennet, repellent na zonsondergang; i.v.m. repellents, zie *Folia mei 2019*).
- De beslissing om, ter preventie van malaria, al dan niet ook chemoprophylaxe te starten en de keuze van het geneesmiddel gebeuren op maat van de individuele reiziger (al dan niet risicofactoren voor malariacomplicaties; al dan niet risicovolle reisomstandigheden), en vanzelfsprekend rekening houdend met factoren zoals het land en de streek van bestemming [zie *Wanda voor artsen Countries*]<sup>81</sup>.
- Voor de preventie van malaria komen doxycycline (zie 11.1.3.), de associatie atovaquon + proguanil en mefloquine in aanmerking. Doxycycline heeft als voordeel de lagere kost dan andere preventieve middelen en het is een optie bij last-minute reizen, maar het heeft als nadeel dat het tot 4 weken na terugkeer moet voortgezet worden, het risico van fotodermatose en de voorzorgen in verband met zwangerschap (zie *Wanda voor artsen > Malaria tablets: doxycycline*). Atovaquon + proguanil is duurder (nadeel bij langdurige reizen) maar het wordt goed verdragen en het is ook een optie bij last-minute reizen (zie *Wanda voor artsen > Malaria tablets: atovaquone + proguanil*). Mefloquine wordt steeds minder gebruikt wegens zijn potentieel ernstige ongewenste effecten.<sup>84</sup> In *Tabel 11b. in 11.3.2.1.* worden voor de verschillende geneesmiddelen gebruikt ter preventie van malaria de dosering en behandelingsduur gegeven. Zie ook *Wanda voor artsen > malaria tablets*.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie *Folia mei 2019*
- Chemoprophylaxe bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, verdient bijzondere aandacht. Voor extra informatie moet men zich wenden tot het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten.
- **Zwangerschap**



- Voor mefloquine en voor atovaquon + proguanil wijzen de gegevens niet op een verhoogd risico van afwijkingen bij het kind.
- **Doxycycline is gecontra-indiceerd in het 2de en 3de trimester van de zwangerschap (zie 11.1.3.);** gebruik in het 1ste trimester is bij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief, aanvaardbaar.
- Behandeling van malaria bij een zwangere vrouw vraagt dringende ziekenhuisopname.
- **Borstvoeding**
  - Doxycycline kan gebruikt worden, maar gedurende maximum 3 weken. Er zijn weinig gegevens met mefloquine. Er zijn geen gegevens met atovaquon + proguanil (volgens sommige bronnen enkel te gebruiken wanneer het borstgevoede kind 5 kg of meer weegt).
  - Gebruik door de moeder van medicamenteuze malariaprofylaxe geeft geen bescherming bij het borstgevoede kind.

#### 11.3.2.1.1. Associatie atovaquon + proguanil

##### Plaatsbepaling

- *Zie 11.3.2. en 11.3.2.1.*
- Atovaquon + proguanil kan overal als chemoprophylaxe gebruikt worden, ook in streken met resistentie tegen chloroquine of mefloquine<sup>81</sup>.

##### Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

##### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Rash, haaruitval en mondulceraties: zelden.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.3.2.1.*
- **Zwangerschap:** de beperkte gegevens wijzen niet op een verhoogd risico van afwijkingen bij het kind. Bij groot risico op malaria is de risico-batenverhouding op dit moment gunstig voor de associatie atovaquon + proguanil.
- **Borstvoeding:** er zijn geen gegevens met de associatie atovaquon + proguanil; volgens sommige bronnen is de associatie enkel te gebruiken wanneer het borstgevoede kind 5 kg of meer weegt.

##### Interacties

- Proguanil is een substraat van CYP2C19 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

##### Toediening en posologie

- Atovaquon + proguanil moet samen met voedsel of een melkdrank worden ingenomen voor een goede resorptie.

#### 11.3.2.1.2. Mefloquine

##### Plaatsbepaling

- *Zie 11.3.2. en 11.3.2.1.*
- Mefloquine wordt steeds minder gebruikt wegens zijn potentieel ernstige ongewenste effecten<sup>84</sup>. Er zijn streken met belangrijke resistentie, o.a. in Zuid-Oost Azië [*Zie wanda voor artsen Malaria*].



## Contra-indicaties

- Epilepsie, psychische stoornissen of antecedenten van depressie, angststoornis of psychose.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last, hartkloppingen, hoofdpijn, duizeligheid, oorsuizen.
- Psychische stoornissen (slapeloosheid, nachtmerries, angst, gaande tot verwardheid en hallucinaties). Om deze te detecteren is het aangeraden, zeker bij een eerste gebruik, de inname van mefloquine minstens 2, bij voorkeur 3 weken vóór het vertrek te starten.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.3.2.1.*
- De gegevens over gebruik van mefloquine tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van mefloquine tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Mefloquine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtig gebruiken in geval van hartritmestoornissen.
- Sinds 2014 is het verplicht een “*waarschuwingskaart voor de patiënt*” te overhandigen aan alle patiënten die mefloquine nemen. Op deze *waarschuwingskaart* staan ook de contactgegevens van de behandelende arts in geval van ongewenste effecten.

### 11.3.2.1.3. Doxycycline

#### Plaatsbepaling

- *Zie 11.3.2. en 11.3.2.1.*
- Ook doxycycline heeft chemoprophylaxe als indicatie in de SKP. Ook in buitenlandse bronnen wordt een plaats voorzien voor doxycycline als chemoprophylaxe<sup>85</sup>. Voor langere reizen is doxycycline goedkoper dan de alternatieven (atovaquon+proguanil en mefloquine) maar men moet rekening houden met de mogelijkheid van fototoxiciteit. De specialiteiten van doxycycline worden vermeld in 11.1.3.

## Contra-indicaties

- **Tweede en derde trimester van de zwangerschap.**

## Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.3. (o.a. fototoxiciteit).*

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 11.3.2.1.*
- **Zwangerschap:** doxycycline is gecontra-indiceerd in het 2de en 3de trimester van de zwangerschap (*zie 11.1.3.*); gebruik in het 1ste trimester is bij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief, aanvaardbaar.
- **Borstvoeding:** doxycycline kan gebruikt worden, maar gedurende maximum 3 weken.

## Posologie

- *Zie Tabel 11b. in 11.3.2.1.*



### 11.3.2.2. Behandeling van malaria

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.3.2.. Voor een behandeling van malaria is advies van een gespecialiseerde dienst noodzakelijk, bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten.
- Voor de behandeling van malaria komen de associaties artemether + lumefantrine of atovaquon + proguanil (zie 11.3.2.1.1.) of kinine (nooit in monotherapie) in aanmerking<sup>86</sup>. Mefloquine wordt omwille van de veelvuldige ongewenste effecten en omwille van toenemende resistentie van *Plasmodium falciparum* enkel gebruikt bij de behandeling van malaria als andere opties niet beschikbaar zijn<sup>86</sup>.
- De vaste associatie artemether + lumefantrine is een sterk onderbouwde therapie bij niet-gecompliceerde malaria door *Plasmodium falciparum* en andere *Plasmodium* species<sup>87</sup>. Deze associatie is niet geschikt voor preventie van malaria<sup>85</sup>. De associatie atovaquon + proguanil is een goed alternatief indien het bovenvermelde geneesmiddel niet beschikbaar is of gecontra-indiceerd<sup>87</sup>.
- De behandeling van ernstige malaria is een urgentie en moet in hospitaalmilieu gebeuren.

#### Contra-indicaties

- Zie 11.3.2.1.
- Artemether + lumefantrine en piperazine + arteminol (syn. dihydroartemisinin): risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).

#### Ongewenste effecten

- Zie 11.3.2.1.
- Artemisininederivaten: gastro-intestinale en neurologische stoornissen.
- **De associatie artemether + lumefantrine: verlenging van het QT-interval, met risico van torsades de pointes** (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie Inl.6.2.2.).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 11.3.2.1.
- **Zwangerschap:** behandeling van malaria bij een zwangere vrouw vraagt dringende ziekenhuisopname en advies van een gespecialiseerde dienst, bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten, is noodzakelijk.
- **Borstvoeding:** advies van een gespecialiseerde dienst, bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten, is noodzakelijk.

#### Interacties

- De associaties artemether + lumefantrine en piperazine + arteminol (syn. dihydroartemisinin): verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.).
- Artemether en lumefantrine zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

### 11.3.3. Nitro-imidazolderivaten

Het gaat om metronidazol, ornidazol en tinidazol. Tinidazol is niet meer beschikbaar sinds september 2021.

Voor metronidazol voor vaginale toepassing, zie 6.1.2.

Voor metronidazol voor dermatologisch gebruik, zie 15.7.

Voor de vaste associatie metronidazol + bismut + tetracycline voor eradicatie van *H. pylori*, zie 3.1.3.

#### Plaatsbepaling

- Metronidazol en ornidazol worden vooral gebruikt als antiprotozoair middel tegen *Giardia intestinalis* (*lamblia*)<sup>88 88</sup> en tegen *Trichomonas vaginalis* (waarbij ook de partner moet behandeld worden<sup>89</sup>).



- Metronidazol is bij bacteriële vaginose actief tegen *Gardnerella vaginalis* (zie 6.1.2.).
- Metronidazol en ornidazol worden ook gebruikt als antiprotozoaire middelen tegen *Entamoeba histolytica* (korte behandeling bij amoebendysenterie, langere behandeling bij amoebenabces in de lever, steeds gevolgd door een behandeling met het contactamoebicide paromomycine, zie 11.1.9.)<sup>90</sup>.
- Metronidazol en ornidazol zijn ook actief tegen strikt anaerobe kiemen (inclusief *Bacteroides fragilis*).
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Urogenitale infecties (voor de doseringen, zie doseringskader metronidazol)
    - Empirische behandeling van *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxon i.m. + doxycycline + metronidazol.
    - Etiologische behandeling van PID door chlamydia en etiologische behandeling (of bij sterk vermoeden) van PID door gonokokken: metronidazol, steeds in combinatie met andere antibiotica.
    - Acute vulvovaginitis: bacteriële vaginose: metronidazol per os is één van de opties (zie 6.1.2.).
    - Acute vulvovaginitis door *Trichomonas vaginalis* (symptomatisch, na detectie via screening of in kader van partnerbehandeling): metronidazol per os of tinidazol *per os* (niet meer beschikbaar sinds september 2021).
  - Eradicatie van *Helicobacter pylori*: metronidazol maakt deel uit van de therapeutische schemata (zie 3.1.).
  - Bijtewonden door katten, honden of mensen: bij volwassenen met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica aangewezen zijn (zie 11.1.1.1.3.): metronidazol, in combinatie met doxycycline.
- **Indicaties niet opgenomen in de BAPCOC-gids**
  - Metronidazol oraal wordt soms gebruikt voor de behandeling van de minder ernstige vormen van pseudomembraneuze colitis door *Clostridioides difficile*, onder andere bij niet-gehospitaliseerde patiënten zoals in woonzorgcentra. De kans op genezing is waarschijnlijk lager dan met vancomycine (zie 11.1.10.)<sup>64 91</sup>. Vancomycine peroraal (zie 11.1.10.) en fidaxomycine (zie 11.1.11.5.) worden gebruikt bij ernstige vormen van pseudomembraneuze colitis.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Metronidazol: de gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Ornidazol: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- De aanpak van bacteriële vaginose is bij oudere patiënten dezelfde als bij jongere patiënten (zie ook 6.1.2.).
- De antibacteriële behandeling van eradication van *Helicobacter pylori* is bij oudere patiënten dezelfde als bij jongere patiënten (zie ook 3.1.).
- Oudere volwassenen (≥65 jaar) lopen een hoger risico op infecties met *Clostridioides difficile*, maar de aanpak is dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek "Plaatsbepaling"). Metronidazol oraal wordt soms gebruikt voor de behandeling van de minder ernstige vormen van pseudomembraneuze colitis door *Clostridioides difficile*, onder andere bij niet-gehospitaliseerde patiënten zoals in woonzorgcentra.
- Het symbool 80+ ter hoogte van metronidazol betekent dat het geneesmiddel opgenomen is in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

## Ongewenste effecten

- Nausea, hoofdpijn, duizeligheid.
- Metaalsmaak.



- Pseudomembraneuze colitis: zeer zelden.
- Perifere neuropathie na langdurig gebruik: zelden.
- Draaiduizeligheid, loopstoornissen, verwardheid, donkere gedachten, encefalopathie (zelden tot zeer zelden).

## Interacties

- Disulfiramreactie bij associëren met alcohol. Voorzichtigheidshalve moet alcoholgebruik worden vermeden tijdens de behandeling met metronidazol en minstens de dag na het stopzetten van de behandeling.
- Toename van het effect van vitamine K-antagonisten.

### 11.3.4. Atovaquon en pentamidine

Het gaat om atovaquon en pentamidine.

Voor de vaste associatie atovaquon + proguanil, zie 11.3.2.1.1.

## Plaatsbepaling

- Atovaquon en pentamidine worden gebruikt bij de preventie (pentamidine in aerosol) en de behandeling (atovaquon oraal en pentamidine intraveneus of intramusculair) van pneumonie door *Pneumocystis jiroveci* (vroeger *Pneumocystis carinii*) in geval van resistentie tegen of contra-indicatie voor co-trimoxazol<sup>92,93</sup>.
- Atovaquon in associatie met proguanil wordt gebruikt in de preventie en behandeling van malaria (zie 11.3.2.).
- Atovaquon wordt soms gebruikt bij encefalitis door *Toxoplasma gondii* bij HIV-patiënten (*off-label*)<sup>94</sup>.
- Pentamidine wordt gebruikt bij sommige vormen van slaapziekte (SKP) en leishmaniase (*off-label*)<sup>95</sup>.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Atovaquon: acute behandeling van lichte tot matige vormen van Pneumocystis-pneumonie.
- Pentamidine: acute behandeling van Pneumocystis-pneumonie.

## Contra-indicaties

- Pentamidine: risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).

## Ongewenste effecten

- Atovaquon: nausea en rash.
- **Pentamidine: verlenging van het QT-interval met risico van torsades de pointes** (voor de risicofactoren voor torsades de pointes in het algemeen, zie Inl.6.2.2.), pancreatitis, hyperglykemie en hypoglykemie, niertoxiciteit, hypocalciëmie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Atovaquon en pentamidine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Pentamidine:
  - Verhoogd risico van hypocalciëmie bij associëren met foscarnet.
  - Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.).
  - Pentamidine is een substraat van CYP2C19 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).



### 11.3.5. Pyrimethamine

#### Plaatsbepaling

- Pyrimethamine wordt, geassocieerd aan een sulfamide, gebruikt voor de behandeling van symptomatische toxoplasmose (SKP), ook tijdens de zwangerschap<sup>37</sup>. Toediening van folinezuur 15 mg per dag tijdens de behandeling wordt aanbevolen om het risico van beenmergdepressie te verminderen<sup>96</sup>; foliumzuur vermindert dit risico niet.
- Pyrimethamine heeft geen plaats meer bij de preventie van malaria<sup>81</sup>.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- De SKP stelt dat pyrimethamine gecontra-indiceerd is in het eerste trimester wegens aanwijzingen van een teratogeen effect bij dieren. Er zijn onvoldoende klinische gegevens om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Wanneer pyrimethamine noodzakelijk/aangewezen is gedurende het eerste trimester, wordt veiligheidshalve aangeraden ook foliumzuur 4-5 mg/dag toe te dienen.

#### Ongewenste effecten

- Beenmergdepressie.

## 11.4. Antivirale middelen

### 11.4.1. Middelen tegen herpesvirussen

Het gaat om aciclovir en diens prodrug valaciclovir, en om brivudine (niet meer beschikbaar sinds mei 2024), foscarnet.

Voor aciclovir voor dermatologisch en oftalmologisch gebruikt, zie 15.1.4. en 16.1.4.

Voor de topische middelen penciclovir en docosanol, zie 15.1.4.

#### Plaatsbepaling

- Aciclovir en diens prodrug valaciclovir zijn actief tegen herpes-simplexvirussen types I en II, en tegen het varicella-zostervirus. Ze hebben bij de behandeling van aandoeningen door deze virussen, dezelfde doeltreffendheid; de biologische beschikbaarheid van valaciclovir is beter.
- **Varicella**
  - Aciclovir en valaciclovir worden enkel gebruikt bij hoog risico van complicaties (encefalitis, pneumonie), in het bijzonder bij immuungedeprimeerde personen<sup>97</sup>.
- **Herpes zoster (zona)**
  - Aciclovir en valaciclovir hebben geen effect op de pijn tijdens de eruptiefase, ook niet bij toediening binnen de 72 uur na het verschijnen van de eerste huidletsels. Toediening binnen de 72 uur heeft wel een beperkt effect op de pijn in de eerste weken na het verdwijnen van de huidletsels, en misschien op de duur van de postherpetische neuralgie<sup>98 99 100 101</sup>. Deze behandeling wordt vooral aangeraden bij ouderen, maar ook bij immuungedeprimeerde patiënten waar dikwijls aciclovir intraveneus wordt toegediend<sup>12</sup>. Bij *zona ophtalmica* is systemische behandeling essentieel<sup>102</sup>.
  - Brivudine heeft de indicatie vroegtijdige behandeling van zona bij immuuncompetente patiënten (SKP) op basis van beperkte evidentie; zijn plaats in de preventie van postherpetische pijn is onduidelijk<sup>103</sup>.
  - Vaccinatie tegen zona kan overwogen worden bij patiënten met immuundepressie en patiënten voorafgaand aan een immuunsuppressieve behandeling. Bescherming tegen postherpetische neuralgie (PHN, frequenter en meer invaliderend met toenemende leeftijd) is het belangrijkste doel van vaccinatie tegen zona. Echter, de ervaring in deze populaties is nog beperkt, en robuuste gegevens over concrete winst in het voorkomen van ernstige vormen van zona ontbreken nog [zie



12.1.1.10].

- **Herpes simplex**
  - Antivirale middelen (aciclovir, valaciclovir) zijn over het algemeen werkzaam bij een primo-infectie dan bij recidieven. Ze eradiceren het virus niet, zodat later reactivatie kan optreden.
- **Labiale herpes:**
  - Systemische behandeling met aciclovir of valaciclovir op het ogenblik van een opstoot, zelfs wanneer zeer vroeg gestart, heeft slechts een beperkt effect<sup>12</sup>. Er is nagenoeg geen verschil in effect tussen lokale (zie 15.1.4.) of orale behandeling<sup>12</sup>.
  - Chronische preventieve behandeling heeft een zeer beperkte plaats, met enkel voor de orale behandeling een beperkt effect, en geen bewijs van effect voor de lokale behandeling. Vooral bij immuungedeprimeerden is er een indicatie<sup>12</sup>.
- **Genitale herpes**
  - De indicaties voor een systemische behandeling met aciclovir of valaciclovir bij herpes genitalis zijn een primo-infectie en hinderlijke recidieven<sup>12</sup>.
  - Behandeling op het ogenblik van een opstoot, zelfs wanneer zeer vroeg gestart, vermindert de duur en de ernst van de klachten en beperkt de virusuitscheiding, maar het effect is beperkt<sup>12</sup>.
  - Bij ernstige, recidiverende genitale herpes kan geopteerd worden voor een chronische preventieve behandeling per os<sup>12</sup>.
  - Er is geen plaats voor lokale behandeling vanwege gebrek aan bewijs van werkzaamheid<sup>104</sup>.
- **Cytomegalovirus(CMV)-infecties:** foscarnet heeft naast ernstige herpes simplex infecties ook CMV infecties als indicatie in de SKP; het wordt, gezien zijn toxiciteit, voorbehouden voor de behandeling van ernstige cytomegalovirusinfecties (bv. CMV-orgaanaantasting)<sup>105</sup>.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk volgens BAPCOC (11.5., update 2024)**
  - Varicella: antivirale behandeling is zelden aangewezen.
  - Herpes zoster (zona): valaciclovir oraal of aciclovir oraal: zeker bij immuungedeprimeerde patiënten en bij zona ophthalmica.
  - Herpes simplex
    - Herpes labialis:
      - Behandeling: de plaats van antivirale middelen is beperkt. Lokale behandeling (keuze voor aciclovir, zie 15.1.4.) heeft de voorkeur boven orale behandeling (keuze voor valaciclovir).
      - Preventie van recidieven: enkel te overwegen bij immuungedeprimeerde patiënten of patiënten met heel frequente en heftige recidieven. Keuze voor valaciclovir oraal.
    - Herpes genitalis: keuze voor valaciclovir oraal of aciclovir oraal.
      - Behandeling: steeds te starten bij primo-infectie, en te overwegen, in functie van de ernst van de klachten, bij recidieven.
      - Preventie van recidieven: bij zeer frequente recidieven (minstens 6 per jaar) kan geopteerd worden voor een langdurige profylactische behandeling (enkel aciclovir wordt hiervoor terugbetaald, en dit vanaf 6 recidieven per jaar).
      - Bij zwangere vrouwen en immuungedeprimeerde patiënten is gespecialiseerd overleg noodzakelijk.

## Ongewenste effecten

- Aciclovir, valaciclovir en brivudine
  - Gastro-intestinale stoornissen.
  - Centrale effecten (hoofdpijn, verwardheid, convulsies...).
  - Verslechtering van de nierfunctie, vooral bij reeds verminderde nierfunctie, in geval van dehydratie, bij gebruik van hoge doses of bij snelle injectie.
  - Bij intraveneuze toediening: reacties ter hoogte van de injectieplaats die bij extravasatie ernstig kunnen zijn.
- Foscarnet: ernstige ongewenste effecten, o.a. nefrotoxiciteit, hematologische afwijkingen; foscarnet: ook



acute hypocalciëmie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
  - Herpesinfecties, waaronder infecties met het cytomegalovirus (CMV), tijdens de zwangerschap kunnen (ernstige) nadelige gevolgen hebben voor het kind. De risico-batenverhouding van de behandeling moet afgewogen worden tegen het risico van de infectie.
  - Aciclovir: de gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
  - Foscarnet: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Brivudine: gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.
- **Borstvoeding**
  - Brivudine: gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding.
  - Foscarnet: borstvoeding tijdens behandeling wordt afgeraden; indien borstvoeding, bij het borstgevoede kind alert zijn voor de potentieel ernstige ongewenste effecten van het product.
- De voorzorgen van gebruik van de geneesmiddelen tegen herpesvirussen zijn dezelfde als bij de jongere patiënten (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
  - Het gaat om het risico van verslechtering van de nierfunctie.
  - Behandeling met de antivirale middelen uit deze klasse vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen frequenter het geval is (zie Inl. 6.1.2.).
- De antivirale behandeling bij herpes zoster, met inbegrip van zona ophtalmica, is dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek "Plaatsbepaling").
- Het symbool 80+ ter hoogte van valaciclovir betekent dat het geneesmiddel opgenomen is in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

## Interacties

- Brivudine: versterkte toxiciteit van pyrimidine-analogen zoals fluorouracil, **gaande tot fatale reacties**.
- Foscarnet: verhoogd risico van hypocalciëmie bij associëren met pentamidine.
- Aciclovir is een inhibitor van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Aciclovir en valaciclovir: omwille van het risico van verslechtering van de nierfunctie, voorzichtig gebruiken en dosis verlagen bij patiënten met nierinsufficiëntie. Ouderen en patiënten met reeds verminderde nierfunctie opvolgen voor neurologische ongewenste effecten. Letten op voldoende hydratatie bij toediening van hoge doses en bij parenterale toediening.

### 11.4.2. Middelen tegen respiratoire virussen (influenza en RSV)

Oseltamivir is een inhibitor van het neuraminidase, een glycoproteïne op het oppervlak van influenza A- en B-virussen, waardoor het vrijkomen van virusdeeltjes uit geïnfecteerde cellen wordt geremd.

Palivizumab en nirsevimab zijn gehumaniseerde monoklonale antilichamen gericht tegen respiratoir syncytieel virus (RSV).

Remdesivir dat gebruikt wordt bij COVID-19, wordt besproken in 11.4.7.

## Plaatsbepaling

- **Middelen tegen influenza: oseltamivir**
  - Oseltamivir heeft een heel beperkte plaats in de aanpak van influenza en vervangt in geen geval de



jaarlijkse influenzavaccinatie bij risicopatiënten (zie 12.1.1.5.) (zie BAPCOC 2022: 11.5.2.10.). Opvolging van het resistentierisico is belangrijk.

- Behandeling van influenza. Oseltamivir verkort de duur van de influenzasymptomen met hooguit 1 dag, en dit bij patiënten die binnen de 48 uur na optreden van de symptomen behandeld worden<sup>106</sup>. Dit voordeel moet afgewogen worden tegen de mogelijke ongewenste effecten. Er is voor oseltamivir (zie *Folia augustus 2019*) geen bewijs van gunstig effect op ernstige influenzacomplicaties zoals pneumonie, hospitalisatie of overlijden<sup>107</sup>.
- Preventie van influenza na blootstelling (“post-expositie profylaxe”). De richtlijn “Preventie van influenza in de huisartspraktijk” (2018, *EBMPracticeNet*) ziet geen plaats voor post-expositie profylaxe met oseltamivir [zie ook *Folia augustus 2019*].
- Preventie van influenza bij verwachte blootstelling (“pre-expositie profylaxe”). De Belgische richtlijn “Preventie van influenza in de huisartspraktijk” (2018, *EBMPracticeNet*) ziet geen plaats voor pre-expositie profylaxe met oseltamivir [zie ook *Folia augustus 2019*]. Om profylactisch actief te zijn<sup>108</sup>, moet oseltamivir gedurende heel de epidemische periode genomen worden, met risico van ongewenste effecten. Daarenboven heeft dit zijn kostprijs en zal dit langdurige gebruik resistentieontwikkeling mogelijk maken.
- **Middelen tegen RSV:**
  - **Nirsevimab**
    - Nirsevimab wordt gebruikt ter preventie van infecties van de lage luchtwegen door RSV-virus bij pasgeborenen en zuigelingen tot de leeftijd van 1 jaar. Bij hoogrisicokinderen wordt toediening ook tijdens het 2e levensjaar aanbevolen. Per seizoen wordt slechts één toediening aanbevolen.
    - Gerandomiseerde studies tonen dat nirsevimab werkzaam is bij zowel premature als atermte zuigelingen ter preventie van een RSV-gerelateerde lage-luchtweginfectie (bescherming van 75%, NNT van 19) en tegen RSV-gerelateerde hospitalisatie (bescherming van 79%, NNT van 47). Zie *Folia augustus 2024*.
    - De werkzaamheid van nirsevimab en palivizumab is niet direct vergeleken.
  - **Palivizumab**
    - **Palivizumab** wordt gebruikt ter preventie van infecties van de lage luchtwegen door RSV-virus, en dit bij prematuren en bij kinderen jonger dan 2 jaar met hoog risico (chronische zuurstofnood, ernstige congenitale hartaandoeningen<sup>109</sup>, en dit gedurende de verwachte periode van RSV-risico (eerste dosis best vóór het begin van het RSV-seizoen (SKP), dan maandelijks; maximum 5 doses).
    - Er zijn twee strategieën voor de bescherming van de zuigeling tegen RSV: vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap met het vaccin Abrysvo® (zie 12.1.1.18.) of toediening van nirsevimab aan de jonge zuigeling. De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt in haar *Advies (9760)* aan dat voor de meeste zuigelingen kan gekozen worden voor één van beide strategieën. In sommige specifieke gevallen (bv. bij de hoogrisicokinderen) kan er toch voor worden gekozen om nirsevimab toe te dienen aan kinderen van gevaccineerde moeders. De HGR beveelt ook aan om bij de hoogrisicokinderen palivizumab te vervangen door nirsevimab.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- In verband met **bescherming tegen RSV van de jonge zuigeling** zijn er twee preventieve strategieën:
  - vaccinatie van de moeder met het vaccin Abrysvo® tijdens de zwangerschap (zie 12.1.1.18.).
  - toediening van nirsevimab aan de jonge zuigeling.
- De Hoge Gezondheidsraad beveelt in haar *Advies (9760, 2023)* aan dat voor de meeste zuigelingen kan gekozen worden voor één van beide strategieën. In sommige specifieke gevallen (bv. bij de hoogrisicokinderen) kan er toch voor worden gekozen om nirsevimab toe te dienen aan kinderen van gevaccineerde moeders. De HGR beveelt ook aan om bij de hoogrisicokinderen palivizumab te vervangen door nirsevimab.



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Oseltamivir:
  - behandeling van influenza A- en B-infectie (elke leeftijd);
  - preventie van influenza-infectie na blootstelling ("post-expositie profylaxe", vanaf de leeftijd van 1 jaar);
  - preventie van infectie bij verwachte blootstelling ("pre-expositie profylaxe", vanaf de leeftijd van 1 jaar).
- Nirsevimab:
  - preventie van infecties van de lage luchtwegen door RSV-virus bij pasgeborenen en zuigelingen tijdens hun eerste RSV-seizoen, en bij kinderen tot 24 maanden die kwetsbaar blijven tijdens hun tweede RSV-seizoen;
  - preventie van infecties van de lage luchtwegen door RSV-virus bij kinderen tot 24 maanden oud die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen.
- Palivizumab:
  - preventie van infecties van de lage luchtwegen door RSV-virus bij hoogrisicokinderen jonger dan 2 jaar.

## Ongewenste effecten

- Nausea, diarree, bronchitis en hoofdpijn: frequent.
- Oseltamivir: braken, abdominale pijn, slapeloosheid, duizeligheid; zelden rash en allergische reacties; vooral bij jongeren zijn neuropsychiatrische effecten (bv. convulsies, verwardheid, agitatie, hallucinatie) gerapporteerd.
- Nirsevimab: zelden: huiduitslag, koorts en injectieplaatsreactie.
- Palivizumab: koorts, reacties ter hoogte van de injectieplaats, nervositeit, rash; zelden: allergische reacties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Oseltamivir: de gegevens over gebruik van dit preparaat tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Palivizumab: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Griep: oseltamivir wordt niet opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat de risico-batenverhouding negatief is.

## Interacties

- Oseltamivir is een substraat van P-gp (zie *Tabel 1d. in Inl.6.3.*).

### 11.4.3. Middelen tegen retrovirussen (HIV)

Het gaat om reverse-transcriptaseremmers (nucleoside-analogen, nucleotide-analogen en non-nucleoside-analogen), protease-inhibitoren, entry-inhibitoren, integrase-inhibitoren en hechttingsremmers.

## Plaatsbepaling

- **Behandeling van HIV-infectie**
  - Gezien bij monotherapie resistentie van het HIV-virus snel optreedt, worden deze middelen altijd in associatie gestart. Strikte therapietrouw is noodzakelijk om resistentie-ontwikkeling te beperken<sup>110</sup>.
  - De standaardbehandeling bestaat uit drie antiretrovirale middelen, meestal twee nucleoside reverse-



transcriptaseremmers gecombineerd met een integrase-inhiïtor, of soms een protease-inhibitor of een non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer (cART: combination AntiRetroviral Therapy). Specifieke tweecomponenten-regimes (bitherapie) zoals dolutegravir/lamivudine zijn eveneens goedgekeurd als aanvangsbehandeling bij sommige patiënten.<sup>111</sup> Bij resistentie dient de optimale combinatie van meerdere actieve middelen gezocht te worden<sup>110</sup>. Adequate behandeling resulteert in onderdrukking van de virusreproductie, herstel van de immuniteit, sterke vermindering van opportunistische infecties, een sterk verbeterde levensverwachting en sterke vermindering van de transmissie. Er is echter geen eradicatie van het virus<sup>112 113</sup>.

- Combinaties van antivirale middelen die één inname per dag mogelijk maken, verbeteren de therapietrouw. Er zijn antivirale middelen beschikbaar die als onderhoudsbehandeling om de 2 maanden intramusculair kunnen toegediend worden [zie *Folia oktober 2021*].
- **Preventie van HIV-infectie**
  - Bij personen met een hoog risico van HIV-infectie is preventieve inname van HIV-remmers (met name Truvada®), de zogenaamde “pre-expositie profylaxe (PrEP)” te overwegen, bovenop de andere voorzorgsmaatregelen (condoomgebruik, regelmatig testen op HIV)<sup>114</sup>. Of iemand in aanmerking komt voor terugbetaling van PrEP is afhankelijk van een aantal voorwaarden (klik op het symbool b! voor de terugbetalingsmodaliteiten).
- **Accidentele blootstelling aan bloed of lichaamsvocht besmet met het HIV-virus**
  - Profylactische behandeling wordt aanbevolen in geval van accidentele blootstelling aan het HIV-virus (bv. prikaccident, seksueel contact) en wordt aangepast in functie van het besmettingsrisico. Profylactische behandeling moet gestart worden binnen de 72 uur na blootstelling in overleg met een gespecialiseerd centrum<sup>115</sup>.
- Een aantal middelen tegen retrovirussen wordt ook gebruikt bij chronische infecties die niet door retrovirussen worden veroorzaakt, zoals chronische hepatitis B (zie 11.4.4.).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Behandeling van zwangere vrouwen besmet met HIV vermindert sterk het risico van besmetting bij de foetus.
  - HIV-positieve zwangere vrouwen moeten behandeld worden door HIV-specialisten in gespecialiseerde centra.
  - Dolutegravir: aanwijzingen van verhoogd risico van neuraalbuisdefecten; gebruik in het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden.
- Borstvoeding: bij vrouwen besmet met het HIV-virus, wordt zeker in Westerse landen borstvoeding in principe afgeraden in verband met het risico van transmissie van het HIV-virus, ook als de vrouw wordt behandeld. Bij niet-detecteerbare virale load wordt het risico van transmissie klein geacht.

## Interacties

- **Belangrijke interacties zijn beschreven, zowel tussen de antiretrovirale middelen onderling als met andere middelen, o.a. de vitamine K-antagonisten (toename of daling van het effect). Raadplegen van gedetailleerde bronnen is noodzakelijk, zie bv. [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) en Tabel 1c. en Tabel 1d. in Inl.6.3.**

### 11.4.3.1. Reverse-transcriptaseremmers

Het gaat om de nucleotide reverse-transcriptaseremmers, de nucleoside reverse-transcriptaseremmers en de non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers.

#### 11.4.3.1.1. Nucleotide reverse-transcriptaseremmers

Tenofovir is de enige nucleotide reverse-transcriptaseremmer. Het wordt onder de vorm van de prodrug tenofovirdisoproxil gebruikt bij HIV (steeds in combinatie) en bij actieve chronische hepatitis B (soms in associatie



met interferon). De prodrug tenofoviralafenamide wordt gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (zie 11.4.4.) en in sommige vaste HIV-combinatiepreparaten (zie 11.4.3.6); ze worden besproken in 11.4.4. De vaste HIV-combinatiepreparaten met tenofovirdisoproxil worden vermeld in 11.4.3.1.4. en 11.4.3.6.

#### **11.4.3.1.2. Nucleoside reverse-transcriptaseremmers**

Het gaat om abacavir (ABC), didanosine (DDI), emtricitabine (FTC), entecavir, lamivudine (3TC), stavudine (D4T) en zidovudine (AZT). Er zijn geen specialiteiten meer op basis van didanosine en van stavudine.

##### **Plaatsbepaling**

- Zie 11.4.3.
- Deze middelen worden altijd in associatie gebruikt<sup>110</sup>.
- Lamivudine wordt, behalve bij HIV-infecties, ook (onder een andere specialiteitsnaam) gebruikt bij patiënten met actieve chronische hepatitis B (zie 11.4.4.).
- Entecavir wordt enkel gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (zie 11.4.4.)

##### **Contra-indicaties**

- Abacavir: HLA B5701-dragers.
- Zidovudine: neutropenie, anemie; pasgeborenen met ernstige hyperbilirubinemie of gestegen transaminasen (SKP).

##### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Zie 11.4.3.

##### **Ongewenste effecten**

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Asthenie, hoofdpijn, koorts, spierpijn.
- Metabole stoornissen (hyperlipidemie, hyperuricemie).
- Hepatotoxiciteit, pancreatitis.
- Hematologische stoornissen (anemie, leukopenie, trombocytopenie).
- Rash.
- Abacavir: ook ernstige overgevoelighedsreacties zoals DRESS-syndroom (vooral bij dragers van het HLA-B\*5701-allel, zie *Folia februari 2009*). In de SKP wordt aangeraden om alle patiënten te screenen op aanwezigheid van het HLA-B\*5701-allel alvorens een behandeling te starten (situatie op 01/10/22).
- Zidovudine: ook melkzuuracidose, lipodystrofie.

##### **Interacties**

- Zie [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)
- Emtricitabine is een substraat van P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.).

#### **11.4.3.1.3. Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers**

Het gaat om doravirine, efavirenz, etravirine, nevirapine en rilpivirine.

Rilpivirine is ook beschikbaar in een preparaat voor intramusculaire toediening om de twee maanden, na een proefperiode van dagelijkse orale toediening gedurende 1 maand (testen van de tolerantie). In dit toedieningsschema om de 2 maanden wordt rilpivirine samen met cabotegravir (zie 11.4.3.4.) toegediend.

Efavirenz is niet meer beschikbaar sinds juli 2024.

##### **Plaatsbepaling**

- Zie 11.4.3.
- Deze middelen worden steeds in associatie gebruikt<sup>110</sup>.



## Contra-indicaties

- Efavirenz, nevirapine en de combinaties die deze middelen bevatten: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Rilpivirine: risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).

## Ongewenste effecten

- Centrale effecten: bv. hoofdpijn, duizeligheid, sufheid, slapeloosheid, nachtmerries en psychotische reacties (vooral met efavirenz).
- Rash die soms ernstig is (syndroom van Stevens-Johnson, syndroom van Lyell).
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hematologische stoornissen.
- Hepatitis, pancreatitis.
- Stoornissen in het lipiden- en koolhydratenmetabolisme.
- Rilpivirine: QT-verlenging met risico van torsades de pointes is niet uit te sluiten (voor de risicofactoren voor torsades de pointes in het algemeen, zie Inl.6.2.2.).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 11.4.3.

## Interacties

- **Met de non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers zijn belangrijke interacties beschreven: raadplegen van gedetailleerde bronnen is noodzakelijk**, zie bv. [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) en Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.
- Toename of daling van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Rilpivirine: verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.).
- Rilpivirine: daling van de plasmaconcentratie bij gelijktijdig gebruik met protonpompinhibitoren (door stijging van de maagpH).
- Doravirine en rilpivirine zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Efavirenz is een substraat van CYP2B6, en een inductor van CYP2B6, CYP2C19 en CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Etravirine is een substraat en inhibitor van CYP2C19, en een inductor van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Nevirapine is een substraat van CYP2B6 en CYP3A4, en inductor van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Efavirenz, etravirine en nevirapine: Een belangrijke interactie ten gevolge van hun inductie van CYP3A4 is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie Folia november 2021, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

### 11.4.3.1.4. Combinatiepreparaten van verschillende reverse-transcriptaseremmers

#### Plaatsbepaling

- Zie 11.4.3.
- Deze vaste associaties van antiretrovirale middelen worden voorgesteld in de hoop de therapietrouw te verbeteren.

## Contra-indicaties

- Deze van de verschillende bestanddelen.
- Combinaties die efavirenz of nevirapine bevatten: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).



## Ongewenste effecten

- Deze van de verschillende bestanddelen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 11.4.3.

## Interacties

- Zie ook [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)
- Deze van de verschillende bestanddelen.

### 11.4.3.2. Protease-inhibitoren

Het gaat om atazanavir, darunavir, fosamprenavir (prodrug van amprenavir), lopinavir, ritonavir, saquinavir en tipranavir. Saquinavir is niet meer beschikbaar sinds januari 2022, fosamprenavir sinds november 2022 en tipranavir sinds juni 2023.

## Plaatsbepaling

- Zie 11.4.3.
- Deze middelen worden meestal gebruikt in associatie met twee nucleoside reverse-transcriptaseremmers<sup>110</sup>.
- Ritonavir wordt niet gebruikt in monotherapie<sup>110</sup>; omdat het een sterke inhibitie geeft van CYP3A4 wordt het in lage doses geassocieerd aan andere protease-inhibitoren om hun plasmaconcentratie te verhogen; lopinavir is enkel beschikbaar in vaste associatie met ritonavir.
- Cobicistat heeft geen antiviraal effect; het verhoogt de biologische beschikbaarheid van elvitegravir en darunavir.

## Contra-indicaties

- Atazanavir, lopinavir en saquinavir: risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).
- Atazanavir, darunavir, saquinavir en tipranavir en de combinatiepreparaten die deze middelen bevatten: (ernstige) leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Vooral voor atazanavir, lopinavir en saquinavir is **QT-verlenging met risico van torsades de pointes** niet uit te sluiten (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie Inl.6.2.2.).
- Gastro-intestinale stoornissen: frequent.
- Metabole ongewenste effecten zoals hyperglykemie, dyslipidemie en lipodystrofie bij patiënten behandeld met meerdere antiretrovirale middelen; vooral de protease-inhibitoren lijken de oorzaak te zijn.
- Atazanavir: verhoging van bilirubine en amylasen, nierstenen.
- Darunavir: diarree, braken, rash.
- Fosamprenavir: rash, orale of periorale paresthesieën.
- Lopinavir: braken, diarree.
- Ritonavir: periorale en perifere paresthesieën, diarree en smaakstoornissen.
- Saquinavir: hoofdpijn, diarree.
- Tipranavir: diarree, hepatotoxiciteit.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 11.4.3.

## Interacties

- Met de protease-inhibitoren zijn belangrijke interacties beschreven: raadplegen van gedetailleerde



**bronnen is noodzakelijk**, zie bv. [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) en *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*

- Toename of daling van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Vooral atazanavir, lopinavir, saquinavir: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).
- Cobicistat is een inhibitor van CYP3A4 die de biologische beschikbaarheid van elvitegravir en darunavir verhoogt. Cobicistat is daarenboven een inhibitor van CYP2D6, substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Atazanavir en in mindere mate ook saquinavir en tipranavir: sterke daling van hun plasmaconcentraties bij associëren met middelen die de maag-pH verhogen; een interval van enkele uren is aangewezen bij gebruik van antacida; gebruik samen met een PPI wordt afgeraden.
- De protease-inhibitoren zijn substraten en inhibitoren van CYP3A4; atazanavir is daarenboven een substraat van P-gp; ritonavir is daarenboven een inhibitor van CYP2D6, inductor van CYP2B6 en CYP2C9, en substraat en inhibitor van P-gp; saquinavir is daarenboven een substraat en inhibitor van P-gp; tipranavir is daarenboven een substraat van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Sommige protease-inhibitoren (atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir) zijn OATP-inhibitoren, en kunnen op die manier de plasmaconcentraties van statines verhogen.
- Ritonavir kan door inductie van de glucuronidering de betrouwbaarheid van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en van het noodanticonceptivum levonorgestrel per os verminderen [zie *Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

#### 11.4.3.3. Entry-inhibitoren

Het gaat om maraviroc dat de penetratie in de cel van het virus remt door antagonisme van de CCR5-membraanreceptor.

##### Plaatsbepaling

- Zie 11.4.3.
- Maraviroc wordt gebruikt in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Het virale tropisme moet vooraf nagekeken worden en CCR5-troop HIV-1 moet aantoonbaar zijn<sup>116</sup>.

##### Contra-indicaties

- HIV-1 met CXCR4- of dual/gemengd viraal tropisme.
- Allergie voor pinda of soja.

##### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Asthenie, hoofdpijn, koorts, spierpijn, paresthesiën.
- Hepatotoxiciteit.
- Rash.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 11.4.3.

##### Interacties

- Zie ook [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)
- Maraviroc is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie bv. [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) en *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

#### 11.4.3.4. Integrase-inhibitoren

Bictegravir, cabotegravir, dolutegravir, elvitegravir en raltegravir zijn inhibitoren van het integrase, een virusenzym



dat noodzakelijk is voor de integratie van het virale DNA in het menselijk DNA. Bictegravir en elvitegravir zijn enkel beschikbaar in vaste associatie (zie 11.4.3.6.).

Cabotegravir wordt om de twee maanden intramusculair toegediend, na een proefperiode van dagelijkse orale toediening gedurende 1 maand (testen van de tolerantie). In dit toedieningsschema wordt cabotegravir samen met rilpivirine (zie 11.4.3.1.3.) toegediend.

### Plaatsbepaling

- Zie 11.4.3.
- De integrase-inhibitoren worden gebruikt in associatie met andere antiretrovirale middelen<sup>110</sup>.

### Ongewenste effecten

- Duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn.
- Gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen.
- Rash.
- Vermoeden van psychische stoornissen (slapeloosheid, nachtmerries, depressie).
- Cabotegravir: ook reacties ter hoogte van de injectieplaats en koorts.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 11.4.3.
- Dolutegravir: aanwijzingen van **verhoogd risico van neuraalbuisdefecten**; gebruik in het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden.

### Interacties

- Zie ook [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)
- Antacida die magnesium en aluminium bevatten en - voor sommige antivirale middelen uit deze groep - ook calcium- en ijzerpreparaten, kunnen de resorptie aanzienlijk verminderen. Indien combineren onvermijdelijk is, wordt het antivirale middel minimaal 2 uur voor of 6 uur na de toediening van het antacidum, calcium of ijzer toegediend. Zie de SKP voor details.
- Daling van de plasmaconcentraties van raltegravir bij associëren met rifampicine, hoewel raltegravir niet gemetaboliseerd wordt door het CYP-450-enzymstelsel.
- Stijging van de plasmaconcentraties van raltegravir bij associëren met geneesmiddelen die de maag-pH verhogen.
- Stijging van de plasmaconcentratie van metformine bij associëren met dolutegravir.
- Dolutegravir is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Raltegravir is een substraat van P-gp (zie Tabel 1d. in Inl.6.3.).

#### 11.4.3.5. Hechtingsremmers

Het gaat om fostemsavir, een prodrug van temsavir.

### Plaatsbepaling

- Zie 11.4.3.
- Fostemsavir, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, kan een optie zijn bij patiënten met HIV-1-infectie resistent tegen de andere middelen<sup>110</sup>.

### Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).

### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, rash: frequent.
- **QT-verlenging met risico van torsades de pointes** is niet uit te sluiten (voor de risicofactoren voor torsades



de pointes in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*).

## **Zwangerschap en borstvoeding**

- *Zie 11.4.3.*

## **Interacties**

- *Zie ook [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)*
- Verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Fostemsavir is een substraat van CYP3A4 en P-gp (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

### **11.4.3.6. Combinatiepreparaten van verschillende klassen van antiretrovirale middelen**

Elvitegravir en bictegravir zijn integrase-inhibitoren. Cobicistat heeft geen antiviraal effect; het verhoogt de biologische beschikbaarheid van elvitegravir.

## **Plaatsbepaling**

- *Zie 11.4.3.*
- Deze vaste associaties van antiretrovirale middelen worden voorgesteld in de hoop de therapietrouw te verbeteren.

## **Contra-indicaties**

- Deze van de verschillende bestanddelen.
- Darunavir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## **Ongewenste effecten**

- Deze van de verschillende bestanddelen.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

- *Zie 11.4.3.*

## **Interacties**

- *Zie ook [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)*
- Deze van de verschillende bestanddelen.
- Toename of daling van het effect van de vitamine K-antagonisten.
- Cobicistat is een inhibitor van CYP2D6, substraat en inhibitor van CYP3A4, en een inhibitor van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Elvitegravir is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Bicttegravir is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

### **11.4.4. Middelen bij chronische hepatitis B**

## **Plaatsbepaling**

- De interferonen  $\alpha$ -2a en  $\alpha$ -2b en peginterferon  $\alpha$ -2a (*zie 12.3.2.3.1.*) worden o.a. gebruikt bij de behandeling van actieve chronische hepatitis B (SKP). Alleen peginterferon  $\alpha$ -2a is nog beschikbaar op de Belgische markt.
- Entecavir, een nucleoside reverse-transcriptaseremmer, wordt uitsluitend gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (SKP).
- Lamivudine, een nucleoside reverse-transcriptaseremmer, wordt gebruikt bij patiënten met actieve chronische hepatitis B (soms in associatie met interferon). In hogere doses wordt het ook bij HIV-infecties



gebruikt (zie 11.4.3.1.2.)<sup>117</sup>.

- Tenofovir is een nucleotide reverse-transcriptaseremmer. Het wordt onder de vorm van de prodrug tenofovirdisoproxil gebruikt bij HIV (steeds in combinatie) en bij actieve chronische hepatitis B (soms in associatie met interferon)<sup>118</sup>. Een andere prodrug, tenofoviralafenamide, wordt enkel gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (soms in combinatie met interferon) (SKP).

## Ongewenste effecten

- Moeheid, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, rash, verhoogde transaminasen, exacerbatie van de hepatitis (zelden).
- Adefovirdipivoxil: ook pancreatitis, nierfunctiestoornissen, proximale niertubulopathie (met osteomalacie en myopathie).
- Entecavir: ook slapeloosheid, melkzuuracidose (zelden).
- Lamivudine: ook metabole stoornissen (dyslipidemie, hyperuricemie), pancreatitis, hematologische stoornissen, melkzuuracidose (zelden).
- Tenofovir: ook: nefrotoxiciteit (o.a. nefrotisch syndroom, syndroom van Fanconi), inappropriate ADH secretion, melkzuuracidose en pancreatitis: zelden. Daling van de botdensiteit. Tenofoviralafenamide zou minder aanleiding geven tot nefrotoxiciteit en daling van de botdensiteit dan tenofovirdisoproxil.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Lamivudine en tenofovir: de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Adefovir en entecavir: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Zie ook [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)
- Tenofovir is een substraat van P-gp (zie Tabel 1d. in Inl.6.3.). Bij combinatie van tenofoviralafenamide met ritonavir of cobicistat, dient de dosis tenofovir alafenamide gereduceerd te worden.

## 11.4.5. Middelen bij chronische hepatitis C

De associatie van elbasvir + grazoprevir is niet meer beschikbaar sinds juli 2024.

### Plaatsbepaling

- Zie *Folia september 2014, Folia november 2017, Folia september 2018, Folia februari 2019 en Folia april 2023*.
- De behandeling hangt sterk af van het genotype van het hepatitis C-virus<sup>119</sup>.
- De subcutane peginterferonen  $\alpha$ -2a en  $\alpha$ -2b (zie 12.3.2.3.1.) kunnen deel uitmaken van de antivirale behandeling (SKP). Alleen peginterferon  $\alpha$ -2a is nog beschikbaar op de Belgische markt.
- Direct werkende orale antivirale middelen zoals elbasvir, glecaprevir, grazoprevir, ledipasvir, pibrentasvir, sofosbuvir, telaprevir, velpatasvir en voxilaprevir zijn inhibitoren van specifieke eiwitten van het hepatitis C-virus.
  - Ze worden in onderlinge associatie gebruikt of, bij therapiefalen, in associatie met andere antivirale middelen zoals peginterferon en ribavirine (SKP).
  - Studies met de direct werkende orale antivirale middelen tonen na een behandelingsduur van 8 tot 12 weken een zeer hoge eradicationgraad (> 90%), en dit met toediening langs orale weg en een laag risico van ongewenste effecten (vooral moeheid, slapeloosheid, hoofdpijn en gastro-intestinale stoornissen) en van interacties. De onzekerheden in verband met hun effect op de complicaties van hepatitis C en met hun veiligheid op lange termijn, alsook hun zeer hoge kostprijs blijven belangrijke hinderpalen [zie *Folia april 2023*].



## Contra-indicaties

- Ribavirine: **zwangerschap**: ernstig hartlijden; hemoglobinopathieën.
- Elbasvir + grazoprevir: leverinsufficiëntie (SKP). Op de website "[geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://geneesmiddelenbijlevercirrose.nl)" wordt deze associatie als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- Glecaprevir + pibrentasvir: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Moeheid, hoofdpijn, slapeloosheid, gastro-intestinale stoornissen.
- Ritmestoornissen (zeldzaam)
- Mogelijkheid van reactivatie van chronische hepatitis B bij patiënten met chronische hepatitis B + hepatitis C-co-infectie [zie Folia maart 2017].
- Elbasvir + grazoprevir: ook laattijdige verhoging van de leverenzymen.
- Ribavirine: ook anemie; teratogeniteit en mutageniteit.
- Sofosbuvir en ledipasvir + sofosbuvir: ook verhoogde lipasespiegels, arteriële hypertensie, myalgie, neutropenie, stemmingsstoornissen, huidreacties.
- Velpatasvir + sofosbuvir: ook huidreacties en stemmingsstoornissen.
- Velpatasvir + sofosbuvir + voxilaprevir: ook myalgie, verhoging van totaal bilirubine.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Ribavirine is omwille van teratogeniteit bij het dier gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.**
- Sofosbuvir, elbasvir, grazoprevir, glecaprevir, pibrentasvir, ledipasvir, velpatasvir en voxilaprevir: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Zie ook [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org). Omwille van de talrijke mogelijke interacties is het wenselijk om tijdens de periode van antivirale behandeling de comedatie tot een minimum te beperken.
- Onvoorspelbare invloed op het effect van vitamine-K antagonisten.
- Risico van hypoglykemie tijdens behandeling met antidiabetica, zeker in de eerste 3 maanden van de antivirale behandeling.
- Ledipasvir + sofosbuvir, sofosbuvir + velpatasvir en sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir: verhoogd risico van ernstige bradycardie en AV-blok bij associëren met amiodaron.
- Elbasvir en grazoprevir zijn substraten van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).
- Glecaprevir en pibrentasvir zijn substraten en inhibitoren van P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).
- Ledipasvir en sofosbuvir zijn substraten van P-gp; ledipasvir is ook een inhibitor van P-gp (Tabel 1d. in Inl.6.3.).
- Velpatasvir is een substraat van CYP2B6, CYP2C8 en CYP3A4, en een substraat en inhibitor van P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).
- Voxilaprevir is een substraat van CYP3A4, en een substraat en inhibitor van P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.). Voxilaprevir verhoogt de blootstelling aan tenofoviridisoproxilfumaraat (HIV-remmer) wanneer deze geassocieerd is aan een farmacokinetische booster (cobicistat).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij diabetici de glykemie opvolgen, zeker in de eerste 3 maanden van de antivirale behandeling (mogelijkheid van veranderde glucosetolerantie en van hypoglykemie).



#### 11.4.6. Middelen tegen cytomegalovirus (CMV)

Het gaat om ganciclovir, letermovir, maribavir en valganciclovir.

##### Plaatsbepaling

- Ganciclovir en valganciclovir hebben in de SKP enkel de behandeling van ernstige cytomegalovirusinfecties (bv. CMV-orgaanaantasting) bij immuungedeprimeerde patiënten als indicatie, gezien hun toxiciteit. In verband met het off-label gebruik van ganciclovir of valganciclovir ter preventie of behandeling van foetale cytomegalovirusinfectie, zie *rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”*.
- Letermovir heeft als indicatie in de SKP de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie bij ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie.
- Maribavir: ook bij ontvangers van een solide-organtransplantatie (SKP).

##### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last.
- Koorts.
- Huiduitslag.
- Letermovir: cardiale ongewenste effecten (tachycardie, voorkamerfibrillatie).
- Ganciclovir en valganciclovir: ernstige ongewenste effecten, o.a. nefrotoxiciteit, hematologische afwijkingen.
- Ganciclovir en valganciclovir: vermoeden van inhibitie van de spermatogenese.
- Maribavir: ook aantasting van smaak.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Het gebruik van ganciclovir of valganciclovir voor preventie of behandeling van foetale cytomegalovirusinfectie wordt niet als indicatie vermeld in de SKP. Er bestaat nauwelijks onderbouwing over de werkzaamheid van deze middelen in die indicatie of over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap. Teratogeniteit en embryotoxiciteit is vastgesteld tijdens dierenproeven.
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van letermovir en maribavir tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: ganciclovir en valganciclovir: borstvoeding tijdens behandeling wordt afgeraden; indien borstvoeding, bij het borstgevoede kind alert zijn voor de potentieel ernstige ongewenste effecten van het product.

##### Interacties

- De potentiële interacties van letermovir zijn talrijk en de mechanismen complex.
- Letermovir is onder andere substraat en inductor van P-gp, CYP2C9 en 2C19, met o.a. vermindering van het effect van de vitamine K-antagonisten, en een inhibitor van verscheidene CYP's, waaronder CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Maribavir is een substraat van CYP3A4 en inhibitor van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Maribavir kan het antivirale effect van ganciclovir en valganciclovir tegenwerken. De SKP contra-indiceert gelijktijdig gebruik van maribavir met deze middelen

#### 11.4.7. Middelen bij COVID-19

Nirmatrelvir is een SARS-CoV-2-protease-inhibitor en inhibeert de virusreproductie. Ritonavir (eveneens een protease-inhibitor, maar niet actief tegen SARS-CoV-2) wordt toegevoegd in lage dosis om de afbraak van nirmatrelvir te vertragen.

Remdesivir is een RNA-polymerase-inhibitor en inhibeert de virusreproductie.



Tixagevimab + cilgavimab zijn monoklonale antilichamen (mabs) gericht tegen het spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus. Deze associatie is niet meer beschikbaar sinds november 2023.

## Plaatsbepaling

- Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van niet-ernstige COVID-19 in zowel de **ambulante setting als ziekenhuissetting**: interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (*website KCE, pdf versie juli 2024*).
- **Nirmatrelvir + ritonavir**<sup>120</sup>
  - Bij ambulante patiënten met COVID-19 en risico van ernstig verloop toonde een gerandomiseerde studie een daling van hospitalisaties en overlijden ten opzichte van placebo [zie Recente informatie mei 2022 in *Folia juni 2022*]. Een KCE-meta-analyse toont op basis van meer recente gegevens (met studies na oktober 2022) een minder groot beschermend effect aan tegen COVID-19-gerelateerde sterfte en hospitalisatie. Dit wordt verklaard door de brede vaccinatiedekking, aanwezigheid van minder virulente stammen en immuniteit na eerdere infecties (zie *Folia november 2023*). De Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 beveelt het gebruik van nirmatrelvir + ritonavir sterk aan (*strong recommendation for*) bij ernstig immuungecompromiteerde patiënten en geeft een voorwaardelijke aanbeveling (*conditional recommendation for*) bij patiënten met een matig risico, binnen de 5 dagen na de eerste symptomen, en na evaluatie van het interactierisico [*interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (website KCE, versie november 2023)*].
  - Nirmatrelvir + ritonavir is niet onderzocht bij gehospitaliseerde patiënten.
- **Remdesivir**
  - Bij ambulante patiënten met COVID-19 en risico van ernstig verloop toonde een gerandomiseerde studie een daling van hospitalisaties ten opzichte van placebo<sup>121</sup>. De Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 geeft een voorwaardelijke aanbeveling (*conditional recommendation for*) voor gebruik van remdesivir in hospitaalsetting bij ernstig immuungecompromiteerde patiënten, binnen de 5 dagen na de eerste symptomen wanneer nirmatrelvir + ritonavir gecontra-indiceerd is [*interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (website KCE, versie juli 2024)*]. De i.v. toedieningsweg vereist toediening in het ziekenhuis.
  - Bij gehospitaliseerde patiënten met ernstige COVID-19 is er een gebrek aan evidentie dat remdesivir klinische belangrijke uitkomsten zoals mortaliteit of nood voor kunstmatige beademing, gunstig beïnvloedt [zie *Folia januari 2021* en *Recente informatie februari 2021* in *Folia maart 2021*]. De Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 in de ziekenhuis-setting voorziet geen plaats voor remdesivir bij patiënten met ernstige COVID-19, en voorziet een zeer beperkte plaats bij patiënten met milde of matig ernstige COVID-19 met risico van zeer ernstig verloop [*interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (website KCE, versie maart 2024)*].
- **Tixagevimab + cilgavimab (pre-expositie profylaxe)**
  - De Belgische leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 in de ambulante setting beveelt tixagevimab + cilgavimab niet meer aan wegens verlies van werkzaamheid tegen de huidig circulerende virusvarianten<sup>122</sup> [*interim clinical guidance for adults with confirmed covid-19 in Belgium (website KCE, versie maart 2024)*].

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Nirmatrelvir + ritonavir: behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben van ernstig verloop.
- Remdesivir:
  - Behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben van ernstig verloop.
  - Behandeling van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar met pneumonie die bij het



begin van de behandeling niet-invasieve zuurstoftherapie nodig hebben.

- Tixagevimab + cilgavimab:
  - Pre-expositie profylaxe van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg.
  - Behandeling van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg), die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben van ernstig verloop.

## Ongewenste effecten

- Nirmatrelvir + ritonavir: dysgeusie, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn.
- Remdesivir: meest frequent: verhoging van de leverenzymen, hoofdpijn, nausea, huiduitslag. Ernstige bradycardie is gerapporteerd.
- Tixagevimab + cilgavimab: frequent: overgevoelighedsreacties (bv. rash) en reacties ter hoogte van de injectieplaats. Anafylactische reacties zijn beschreven.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van remdesivir, nirmatrelvir + ritonavir en tixagevimab + cilgavimab tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Zie ook [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org)
- Nirmatrelvir + ritonavir: er is een **belangrijk risico van interacties** met talrijke geneesmiddelen. Speciale aandacht gaat naar de geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge zoals de immunosuppressiva ciclosporine, tacrolimus, everolimus en sirolimus. De SKP beveelt nauwgezette opvolging aan wanneer Paxlovid® samen met een van deze geneesmiddelen moet genomen worden.
  - Nirmatrelvir is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
  - Ritonavir is een substraat van CYP3A4 en P-gp, een krachtige inhibitor van CYP2D6, CYP3A4 en P-gp, en inductor van CYP2B6 en CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).
- Remdesivir:
  - Mogelijk verminderde werkzaamheid van remdesivir bij gelijktijdige toediening van (hydroxy)chloroquine.
  - Remdesivir is een substraat van CYP2C8, CYP2D6 en CYP3A4, en van P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Nirmatrelvir + ritonavir: dosering verlagen bij patiënten met matige nierinsufficiëntie; niet gebruiken bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.
- Remdesivir:
  - De leverfunctie bepalen vóór en tijdens de behandeling. Remdesivir niet starten of verderzetten bij ALAT-waarden  $\geq 5$  keer de bovengrens van de normaalwaarde.
  - Remdesivir niet gebruiken bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

## 11.5. BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk - 2022

### 11.5.1. Inleiding: een rationeel antibioticagebruik

De editie 2021 (update van de gids 2019) van de “Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk” geeft een stand van zaken van de huidige wetenschappelijke kennis met betrekking tot het



nut en de werkzaamheid van anti-infectieuze geneesmiddelen in de behandeling van courante infecties in de ambulante praktijk. De gids bevat richtlijnen voor de behandeling van deze infecties, gebaseerd op de wetenschappelijke literatuur en gevalideerd voor toepassing in België door lokale experts. Ondanks het feit dat vooral bacteriële infecties en behandeling met antibiotica aan bod komen, wordt ook aandacht besteed aan virale infecties, gist- en schimmelinfecties, antivirale middelen en antimycotica die relevant zijn voor de ambulante praktijk. Er werd bewust niet ingegaan op het belang en de plaats van vaccinaties. Voor eventueel andere dan anti-infectieuze behandelingen, verwijzen we naar de uitgebreidere aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering.

Voor de methodologie van de update van de BAPCOC-gids, zie 11.5.10.

#### 11.5.1.1. Indicaties voor en risico's van een behandeling met antibiotica

Het menselijk lichaam beschikt over uitstekende natuurlijke afweermechanismen tegen infecties. De meeste courante infecties in de ambulante praktijk genezen spontaan en antibiotica hebben dan zeer weinig of zelfs geen invloed op het ziekteverloop. Antibiotica zijn enkel noodzakelijk in de behandeling van infecties veroorzaakt door virulente bacteriën of wanneer het immuunstelsel van de patiënt sterk aangetast is (immuunsuppressie) of wanneer een infectie zeer ernstig verloopt (bijvoorbeeld sepsis). De verhouding tussen het mogelijke nut van de antibiotherapie en het risico op nevenwerkingen (met inbegrip van de ontwikkeling van resistentie) moet voor elke individuele patiënt worden bekeken. Een antibioticum kan ook overwogen worden in geval van comorbiditeit of bij kwetsbare leeftijdsgroepen (zeer jonge kinderen of hoogbejaarde mensen). Vaak beschikken we niet over wetenschappelijke gegevens om het beleid bij deze specifieke patiëntengroepen te onderbouwen. Het is aan de arts om te oordelen op basis van risicofactoren, voorgeschiedenis en kliniek wie risicopatiënten zijn en wanneer een antibioticum verantwoord is.

Voor de betekenis van 'immunogecompromitteerd' verwijzen we naar het advies van de Hoge Gezondheidsraad "vaccinatie van immunogecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen" (1): mensen kunnen immunogecompromitteerd zijn door een primaire of aangeboren immuunstoornis of door een secundaire of verworven immuunstoornis. Deze laatste komen vooral voor door **immuunsuppressieve aandoeningen** of **immunosuppressieve geneesmiddelen**. Onderliggende aandoeningen zijn o.a. **hemato-oncologische aandoeningen; HIV met CD4- aantal < 500**. Bij chronische inflammatoire (auto)-immuunaandoeningen zoals reumatische aandoeningen en systeemziekten, inflammatoire darmziekten en psoriasis is er geen beduidende immunosuppressie. Een uitzondering is **actieve lupus**. *De lijst van immunosuppressieve medicatie kan u vinden via deze link.*

**Bij elke behandeling met antibiotica kunnen zich resistente stammen ontwikkelen**, zowel bij commensale als bij pathogene bacteriën. Deze microbiële resistentie kan overgedragen worden tussen bacteriën onderling, maar resistente bacteriën kunnen ook worden overgedragen tussen personen onderling. Zo blijkt dat personen die recent gehospitaliseerd werden of die recent antibiotica hebben gekregen en kinderen in een kinderdagverblijf vaker drager zijn van resistente bacteriën (2, 3, 4). Bovendien werd aangetoond dat de prevalentie van resistente pneumokokken hoger is in gebieden waar veel antibiotica worden gebruikt (5).

Het rationeel gebruik van antibiotica is dus essentieel om de toename van de microbiële resistentie een halt toe te roepen. De behandeling van (multi)resistente bacteriën kan immers zeer moeilijk zijn, waardoor men gedwongen wordt een beroep te doen op antibiotica die parenteraal moeten worden toegediend, die meer nevenwerkingen hebben en/of duurder zijn.

#### 11.5.1.2. Correct gebruik van antibiotica

Antibiotica zijn onmisbaar in de behandeling van ernstige infecties – zoals bacteriële meningitis, sepsis, pyelonefritis en osteomyelitis – maar kunnen ook aangewezen zijn bij andere minder ernstige infecties. In elk geval is hun correct gebruik essentieel om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken. Volgende aspecten verdienen voldoende aandacht:

- **correcte dosis** (voldoende hoog);
- **correcte duur** (zo kort mogelijk);
- **correcte frequentie van toediening**;



- **opeenvolgende antibioticakuren bij dezelfde patiënt zoveel mogelijk vermijden** (zeker met verschillende moleculen);
- **het aantal antibioticakuren binnen één gemeenschap of een bredere populatie zoveel mogelijk beperken** (zeker met verschillende moleculen).

In het menselijk lichaam bestaat er een interactie tussen het antibioticum en de ziekteverwekker, waarbij volgende farmacodynamische parameters een belangrijke rol spelen: de minimale inhibitorische concentratie (MIC), de maximale concentratie van het antibioticum ( $C_{max}$ ), het tijdsinterval gedurende hetwelk de concentratie van het antibioticum de MIC overschrijdt (time above MIC), en de oppervlakte onder de tijd-concentratiecurve voor het antibioticum (area under the curve of AUC).

Het belang van deze parameters varieert in functie van de antibioticumklasse. Voor bepaalde antibiotica zoals aminosiden en chinolonen is de werking sterk gerelateerd aan hun maximale concentratie – hoe hoger de piekconcentratie hoe beter de werking (concentration-dependent killing). De relevante parameters zijn  $C_{max}/MIC$  en AUC/MIC. Deze antibiotica worden best verdeeld over een beperkt aantal toedieningen om zo hoog mogelijke piekconcentraties te bereiken (voorbeeld: moxifloxacin in 1 gift per dag).

Voor  $\beta$ -lactam-antibiotica is de werking niet alleen gerelateerd aan hun concentratie maar ook aan de duur van blootstelling – hoe langer de bacterie blootgesteld wordt aan een concentratie van het antibioticum boven de MIC hoe beter de werking (time-dependent killing). De relevante parameter is 'time above MIC'. Deze antibiotica worden best verdeeld over een groot aantal toedieningen om de blootstellingstijd zo lang mogelijk te maken (voorbeeld: amoxicilline in 3 à 4 giften per dag).

In deze gids zal bij elke behandeling ook de duur van de behandeling vermeld worden. Vaak zijn de verpakkingen groter dan nodig. Het is belangrijk om aan de patiënten uit te leggen dat in die gevallen de verpakking niet moet worden uitgenomen, maar het voorschrift van de arts moet gevolgd worden.

#### 11.5.1.3. Keuze van het antibioticum

Bij de keuze voor een bepaalde antibioticumklasse zijn de infectiefocus, de vermoedelijke ziekteverwekker(s) en de geneesmiddelenanamnese belangrijk. Hiervoor wordt gesteund op de wetenschappelijke literatuur. Bij de keuze tussen verschillende moleculen met vergelijkbare werkzaamheid worden volgende criteria gehanteerd:

- a. werkingsspectrum (zo nauw mogelijk);
- b. nevenwerkingen;
- c. gekende lokale resistentiecijfers;
- d. verwachte therapietrouw;
- e. kostprijs.

Op basis hiervan wordt regelmatig gekozen voor één bepaalde molecule in plaats van een klasse van antibiotica. Bovendien wordt ervoor geopteerd bepaalde moleculen te reserveren voor de tweede lijn.

#### 11.5.1.4. Penicillineallergie

Penicillineallergie kan op verschillende manieren tot uiting komen. Onmiddellijke IgE-gemedieerde reacties (type I) kunnen aanleiding geven tot anafylactische shock. Deze anafylactische reactie kan zich onder verschillende vormen manifesteren: erythema, pruritus, angioedeem, urticaria, bronchospasme, larynxoedeem, hyperperistaltiek, hypotensie of cardiale aritmie. Fatale reacties zijn uiterst zeldzaam: tussen 1972 en 2007 overleed 1 persoon door een anafylactische reactie na inname van orale amoxicilline in de UK terwijl ongeveer 100 miljoen mensen waren blootgesteld (6).

Uitgestelde niet-IgE-gemedieerde reacties (type II, III of IV) omvatten 'serum sickness', hemolytische anemie, trombopenie en idiopathische reacties (maculopapulaire of morbilliforme uitslag).

In het geval van type I allergie, is er kruisallergie tussen penicilline en andere  $\beta$ -lactam-antibiotica mogelijk en houdt elke toediening van  $\beta$ -lactam-antibiotica (uitgezonderd aztreonam) dus een risico in. Indien een penicilline eerste keuze is voor de behandeling, bieden we steeds een alternatief voor patiënten met type I penicilline-allergie. Aangezien er 2% (6) kruisallergie met cefalosporines gerapporteerd wordt, zal in dit geval geen cefalosporine (in het bijzonder van de eerste of tweede generatie) worden aangeraden. Voor niet IgE-gemedieerde allergie zijn cefalosporines wel een goed alternatief.



### 11.5.1.5. Een belangrijke kiem, de pneumokok

Respiratoire infecties zijn de belangrijkste reden voor antibioticumgebruik in de ambulante praktijk. De meerderheid van deze infecties zijn van virale oorsprong. Bovendien is zowel bij virale als bij bacteriële respiratoire infecties de spontane evolutie meestal gunstig.

De pneumokok is de belangrijkste bacteriële verwekker van respiratoire infecties buiten het ziekenhuis. Hoewel de meerderheid van deze infecties gunstig evolueert, kan de pneumokok soms aanleiding geven tot invasieve infecties (zoals sepsis, meningitis, pneumonie). Wanneer bij een respiratoire infectie geopteerd wordt voor een behandeling met antibiotica, zal deze dus in de eerste plaats gericht zijn tegen de pneumokok.

**De meeste pneumokokken zijn nog steeds zeer gevoelig voor penicilline.** Het percentage pneumokokken met verminderde penicillinegevoeligheid (MIC > 0.06 mg/l) uit invasieve isolaten was in 2017 11,1 % (7).

In geval van intermediaire gevoeligheid aan penicilline (MIC 0.06-1 mg/l), volstaat het de dosis van het beta-lactamantibioticum te verhogen.

Volledige penicillineresistentie (MIC > 1 mg/l) is zeer zeldzaam. In dit geval zal penicilline zelfs in hoge dosis niet meer werkzaam zijn. De penicillineresistentie van de pneumokok is te wijten aan de wijziging van het doelwit van het antibioticum, namelijk de transpeptidasen of Penicillin Binding Proteins, en niet aan de productie van een beta-lactamase. Het is dus zinloos om clavulaanzuur toe te voegen om deze resistentie te overkomen. Bij volledige penicillineresistentie behouden bepaalde chinolonen, zoals moxifloxacin en (in mindere mate) levofloxacin, op dit ogenblik nog een goede activiteit. Het is echter van het grootste belang om deze producten zo weinig mogelijk te gebruiken om het ontstaan van resistentie (niet alleen bij pneumokokken, maar vooral ook bij Enterobacteriaceae in de darmflora) tegen te gaan. Bovendien nemen de waarschuwingen voor potentieel ernstige nevenwerkingen toe. Gezien de hoge resistentiecijfers voor macroliden (16.2% in 2017) en tetracyclines (14.3 % in 2017) zijn deze klassen evenmin alternatieven (7).

**In het kader van een verantwoord antibioticumbeleid, zal bij indicatie voor een antibioticum bij een respiratoire infectie de voorkeur gegeven worden aan amoxicilline in voldoende hoge dosis aangezien dit effectief is in >99% van alle pneumokokkeninfecties.** In het geval van type I penicilline-allergie zullen de hierboven vermelde chinolonen (bij voorkeur moxifloxacin) wel als alternatief worden voorgesteld.

### 11.5.1.6. Microbiële resistentie in een specifieke populatie: het voorbeeld van de urineweginfecties

In het geval van een urineweginfectie bij een jonge, niet-zwangere vrouw zal de huisarts zich voor de diagnose veelal beperken tot het opsporen van nitrieten en witte bloedcellen in de urine met behulp van een teststrip. Een urinekweek wordt doorgaans voorbehouden voor gecompliceerde infecties of infecties die ondanks behandeling ongunstig evolueren. Bacteriën die in het laboratorium worden gekweekt zijn dus niet representatief voor de reële situatie in de ambulante praktijk, maar tonen eerder een “worst case scenario”. Dit geldt ook voor andere infecties. Dit leidt tot een discrepantie tussen het echte resistentiepatroon in de ambulante praktijk en de cijfers verkregen op basis van labogegevens. Dit is bevestigd door studies waarin systematisch bij alle urineweginfecties een urinekweek werd uitgevoerd en waaruit bleek dat er minder resistentie gevonden wordt wanneer geen selectie vooraf is gebeurd (7).

### 11.5.1.7. Veranderende regelgeving

Antibiotica worden sinds april 2017 niet langer terugbetaald in categorie B (geneesmiddelen categorie voor belangrijke therapeutische medicatie) maar verhuisden naar categorie C (de categorie voor symptomatische behandeling). Hierdoor is het aandeel dat de patiënt zelf moet betalen voor antibiotica groter geworden.

Chinolonen werden opgenomen in hoofdstuk IV voor terugbetaling. Dit betekent dat er aan de terugbetaling concrete voorwaarden zijn verbonden. De chinolonen zijn enkel terugbetaald in volgende omstandigheden:

- acute pyelonefritis, na afname van een cultuur voor antibiogram;
- acute prostatitis;
- chronische prostatitis, na afname van een cultuur voor antibiogram;
- acute urethritis, na afname van een cultuur voor antibiogram;



- orchi-epididymitis;
- pelvic Inflammatory Diseases;
- acute diverticulitis, ongecompliceerd;
- bij patiënten met een ernstige co-morbiditeit, of behandeld met een immunosuppressivum, of met een maligniteit of een HIV-infectie;
- een uitzonderlijke en dringende situatie die het starten van een behandeling met een chinolone vereist.

zie voor volledige terugbetalingsvoorwaarden: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=10165>

### 11.5.1.8. Referenties

- 1. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/immunogecompromiteerde%20en%20chronisch%20zieke%20kinderen%20en%20volwassenen.pdf>
- 2. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007;369(9560):482-90
- 3. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340(7756)
- 4. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M and the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365(9459):579-87
- 5. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>
- 6. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA* 2019; 15: 188-199.
- 7. Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België. Verslag voor 2017. Nationaal Referentiecentrum voor de surveillance van Streptococcus pneumoniae. Laboratorium microbiologie Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg. Leuven. [https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref\\_centra\\_lab/streptococcus\\_pneumoniae\\_invasive/Rapporten/Streptococcus%20pneumoniae%202017.pdf](https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/streptococcus_pneumoniae_invasive/Rapporten/Streptococcus%20pneumoniae%202017.pdf)
- 8. Heytens S, Boelens J, Claeys G, De Sutter A, Christiaens T. Uropathogen distribution and antimicrobial susceptibility in uncomplicated cystitis in Belgium, a high antibiotics prescribing country: 20-year surveillance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36:105–113

## 11.5.2. Respiratoire infecties

### 11.5.2.1. Acute keelpijn

Een keelontsteking wordt veroorzaakt door zowel virussen als bacteriën. De aandoening kent doorgaans een gunstig natuurlijk verloop met spontane genezing binnen zeven tot tien dagen. Bij de meeste patiënten volstaat het geven van voorlichting in combinatie met adequate pijnstilling.

#### 11.5.2.1.1. Plaats van antibiotica

**Antibiotica zijn in de regel niet geïndiceerd bij een patiënt met acute keelpijn** (GRADE 1A). Op basis van symptomen en klinische tekens is het onmogelijk om een onderscheid te maken tussen een bacteriële en een virale oorzaak. Ook bij een bacteriële oorzaak is een behandeling met antibiotica doorgaans niet noodzakelijk.

**Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij** (GRADE 1C\*):

*Opgelet: Keelpijn in combinatie met ernstige stridor en/of respiratoire insufficiëntie en/of ernstige slikklachten is een absolute indicatie voor verwijzing naar de tweede lijn.*

#### 11.5.2.1.2. Antimicrobiële behandeling

11.5.2.1.2.1. Eerste keuze

11.5.2.1.2.2. Alternatieven



### 11.5.2.1.3. Referenties

- Angine aiguë - Premiers Choix Prescrire, actualisation juin 2018. Rev Prescrire 2018 ; 38 (420) : 769
- WOREL - Odeurs Philippe, M. J., De Meyere Marc, Peremans Lieve, Van Royen Paul. Richtlijn Acute Keelpijn (herziening 2017)
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, et al. NHG-Standaard Acute keelpijn (Derde herziening). NHG 2015.
- Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2007;369(9560):482-90.

### 11.5.2.2. Acute middenoorontsteking

Een acute middenoorontsteking wordt veroorzaakt door zowel virussen als bacteriën. De infectie duurt ongeveer een week en de meeste kinderen zijn zonder antibiotica beter na 3 dagen. Antibiotica dragen niet bij aan een vermindering van (zeldzame) ernstige complicaties.

#### 11.5.2.2.1. Plaats van antibiotica

**Antibiotica zijn in de regel dus niet geïndiceerd bij acute middenoorontsteking (GRADE 1A)**

**Orale antibiotica kunnen de duur van de pijn en de koorts verkorten bij (GRADE 2A):**

Lokale antibiotica kunnen de duur van het loopoor verkorten in geval van een loopoor bij trommelvliesbuisjes.

**Orale antibiotica zijn geïndiceerd bij (GRADE 1C\*):**

*Opgelet: Bij gebrek aan studies bij volwassenen, worden de aanbevelingen voor kinderen geëxtrapoleerd naar volwassenen.*

**Een loopoor bij trommelvliesbuisjes** stopt meestal zonder behandeling. In vergelijking met een afwachtend beleid of gebruik van orale antibiotica kunnen lokale antibiotica de duur van het loopoor verkorten (GRADE 2B). Een behandeling met antibiotische oordruppels wordt verdergezet tot het oor 's morgens bij het ontwaken droog en schoon is.

#### 11.5.2.2.2. Antimicrobiële behandeling: oraal

#### 11.5.2.2.3. Antimicrobiële behandeling: lokaal

#### 11.5.2.2.4. Referenties

- Otite moyenne aiguë - Premiers Choix Prescrire, actualisation mars 2019. Rev Prescrire 2019 ; 39 (428) : 451
- Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG91]. Published date: March 2018
- Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, Roberts N, Kronman M, Butler CC, Thompson MJ. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. Fam Pract. 2017 Sep 1;34(5):511-519. doi: 10.1093/fampra/cmx037.
- Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant de plus de 3 mois. Recommandation de bonne pratique. HAS. Mis en ligne: le 18 nov. 2016
- Otite moyenne aiguë purulente de l'adulte. Recommandation de bonne pratique. HAS. Mis en ligne le 18 nov. 2016
- Venekamp RP, Javed F, van Dongen TMA, Waddell A, Schilder AGM. Interventions for children with ear discharge occurring at least two weeks following grommet (ventilation tube) insertion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD011684. DOI:



10.1002/14651858.CD011684.pub2

- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Venekamp RP, Prasad V, Hay AD. Are topical antibiotics an alternative to oral antibiotics for children with acute otitis media and ear discharge? BMJ. 2016 Feb 4;352:i308. doi: 10.1136/bmj.i308. Review.
- NHG-Standaard Otitis media acuta bij kinderen (Derde herziening)
- Damoiseaux RAMJ, Venekamp RP, Eekhof JAH, Bennebroek Gravenhorst FM, Schoch AG, Burgers JS, Bouma M, Wittenberg J.. Huisarts Wet 2014;57(12):648.
- Alrwisan A, Antonelli PJ, Winterstein AG. Quinolone ear drops after tympanostomy tubes and the risk of eardrum perforation: a retrospective cohort study. Clinical Infectious Diseases 2017; 64 : 1052-1058.

### 11.5.2.3. Acute rhinosinusitis

Een acute rhinosinusitis wordt veroorzaakt door zowel virussen als bacteriën. De aandoening kent over het algemeen een gunstig natuurlijk beloop met spontane afname van de klachten na enkele dagen tot een week. Bij de meeste patiënten volstaat het geven van voorlichting en symptomatische behandeling.

#### 11.5.2.3.1. Plaats van antibiotica

**Antibiotica zijn in de regel niet geïndiceerd bij een patiënt met acute rhinosinusitis (GRADE 1A).** Op basis van symptomen en klinische tekens is het onmogelijk om een onderscheid te maken tussen een bacteriële en een virale oorzaak. Ook bij een bacteriële oorzaak is een behandeling met antibiotica meestal niet noodzakelijk. Antibiotica lijken niet bij te dragen aan het verminderen van (zeldzaam voorkomende) complicaties.

**Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij (GRADE 1C\*)**

- Volwassenen die ernstig ziek zijn (purulente rhinorree met koorts, pijn, ernstige beperkingen in het dagelijks functioneren) of koorts langer dan 5 dagen, of opnieuw koorts na initiële verbetering
- Kinderen die ernstig ziek zijn (hoge koorts, achteruitgang van de algemene gezondheidstoestand) of klachten langer dan 10 tot 15 dagen zonder verbetering
- Risicopatiënten. De huisarts oordeelt op basis van risicofactoren, voorgeschiedenis en kliniek wie deze risicopatiënten zijn (bijvoorbeeld oncologische patiënten, immunogecompromitteerde patiënten, kinderen met cerebrosпинаal vochttek...).

#### 11.5.2.3.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.2.3.3. Referenties

- Sinusite aiguë infectieuse - Premiers Choix Prescrire, actualisation février 2019
- Rev Prescrire 2019 ; 39 (426) : 282 Précisions
- Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Juryrapport RIZIV consensusvergadering 2016.
- Venekamp RP, D. S. A., Sachs A, Bons SCS, Wiersma Tj, De Jongh E. (2014). NHG standaard Acute rhinosinusitis (Derde herziening).
- Lemiengre, M. B., van Driel, M. L., Merenstein, D., Young, J., & De Sutter, A. I. (2012). Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10, Cd006089. doi:10.1002/14651858.CD006089.pub4
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C et al. European Position Paper on Rhinosinutis and Nasal Polyps. *Rhinology* 2012; 50: suppl 23

### 11.5.2.4. Acute epiglottitis

**Er wordt geen ambulante therapie gestart bij acute epiglottitis (GRADE 1C\*).**

Epiglottitis is een urgentie en vereist **onmiddellijke opname** zodat bij evolutie naar een levensbedreigende luchtwegobstructie intubatie of tracheotomie mogelijk is.



In het ziekenhuis wordt zo snel mogelijk een intraveneuze behandeling met antibiotica gestart.

*Na invoering van de Hib-vaccinatie is de incidentie van epiglottitis afgenomen en wordt epiglottitis relatief vaker bij volwassenen gediagnosticeerd.*

#### 11.5.2.4.1. Referenties

- WOREL 'Acute keelpijn' 2017. Odeurs Philippe, Matthys Jan, De Meyere Marc, Peremans Lieve, Van Royen Paul
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- NHG - Dagnelie CF, De Jongh E, Lemmen WH, Opstelten W, Pos M, Van Staaij BK, Zwart S. Acute keelpijn 2015

#### 11.5.2.5. Laryngitis stridulosa

Laryngitis stridulosa is een virale aandoening met meestal een gunstig klinisch verloop binnen de 24u.

**Antibiotica zijn niet geïndiceerd bij laryngitis stridulosa (GRADE 1C\*).**

##### 11.5.2.5.1. Referenties

- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- NHG - Verheij ThJM, H.R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acuut hoesten (Eerste herziening).
- Laryngite aiguë : effet symptomatique de la corticothérapie
- Rev Prescrire 2006 ; 26 (269) : 134

#### 11.5.2.6. Acute infecties van de lage luchtwegen bij kinderen

Acute bronchitis is bijna altijd van virale oorsprong. Ongeacht het feit of de oorzaak een bacteriële of virale infectie is, heeft deze luchtweginfectie doorgaans een mild beloop met een ziekte duur variërend van één tot drie weken. Hoestklachten kunnen echter langer aanhouden (tot meer dan vier weken).

##### 11.5.2.6.1. Plaats van antibiotica

**Antibiotica zijn niet geïndiceerd bij acute bronchitis** bij een vooraf gezond kind. (GRADE 1B)

**Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij een sterk vermoeden van bacteriële pneumonie op basis van klinische symptomen (hoest met dyspnee, tachypnee, wheezing; vaak gecombineerd met koorts; soms gepaard met thoracale en abdominale pijn, braken en hoofdpijn)** (GRADE 1C\*)

**Hospitalisatie is noodzakelijk in volgende gevallen:** (GRADE 1C\*)

\*WHO criteria: >60 ademhalingen/minuut bij zuigeling <2 maanden; >50 ademhalingen/minuut bij zuigelingen tussen 2 en 11 maanden; >40 ademhalingen/minuut bij kinderen >11 maanden

##### 11.5.2.6.2. Antimicrobiële behandeling

##### 11.5.2.6.3. Referenties

- Pneumonies communautaires peu graves chez les enfants. Amoxicilline en premier choix quand un antibiotique est justifié Rev Prescrire 2018 ; 38 (417) : 518-523
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Gardiner SJ, Gavanich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. Cochrane Database of Systematic Reviews



2015, Issue 1. Art. No.: CD004875. DOI: 10.1002/14651858.CD004875.pub5.

- NHG - Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acut hoesten (Eerste herziening).

### 11.5.2.7. Bronchiolitis

Bronchiolitis wordt meestal veroorzaakt door het Respiratoir Syncytieel Virus (RSV). De aandoening komt in de eerste plaats voor bij jonge kinderen (<1 jaar) en bij ouderen. Meestal is er een spontane genezing binnen 3 tot 7 dagen.

**Er is geen indicatie voor antibiotica bij bronchiolitis (GRADE 1A)**

#### 11.5.2.7.1. Referenties

- Bronchiolite chez un nourrisson - Premiers Choix Prescrire, actualisation mai 2019
- Rev Prescrire 2019 ; 39 (430) : 604
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- NHG - Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acut hoesten (Eerste herziening).

### 11.5.2.8. Acute infecties van de lage luchtwegen bij volwassenen

Acute bronchitis is bijna altijd van virale oorsprong. Ongeacht het feit of de oorzaak een bacteriële of virale infectie is, hebben de meeste luchtweginfecties een mild beloop met een ziekte duur variërend van één tot drie weken. Hoestklachten kunnen echter langer aanhouden (tot meer dan vier weken).

#### 11.5.2.8.1. Plaats van antibiotica

**Antibiotica zijn in de regel niet geïndiceerd bij acute bronchitis (GRADE 1A).**

**Antibiotica kunnen wel overwogen** worden bij risicopatiënten (verontrustende kliniek, oncologische patiënten, immunogecompromitteerde patiënten, ouderen met multimorbiditeit). (GRADE 2C).

**Antibiotica zijn geïndiceerd bij vermoeden van bacteriële pneumonie op basis van klinische symptomen, laboratoriumonderzoek (CRP > 20) of radiologische tekenen (GRADE 1C\*).**

**Hospitalisatie is noodzakelijk in volgende gevallen (GRADE 1C\*)**

**Hospitalisatie wordt overwogen in volgende gevallen (GRADE 1C\*)**

#### 11.5.2.8.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.2.8.3. Referenties

- Pneumonie communautaire chez un adulte - Premiers Choix Prescrire, actualisation septembre 2018 Rev Prescrire 2019 ; 39 (423) : 68
- Smith, S. M., Fahey, T., Smucny, J., & Becker, L. A. (2017). Antibiotics for acute bronchitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6, Cd000245. doi:10.1002/14651858.CD000245.pub4
- Laopaiboon, M., Panpanich, R., & Swa Mya, K. (2015). Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *The Cochrane database of systematic reviews*(3), Cd001954. doi:10.1002/14651858.CD001954.pub4
- Pakhale, S., Mulpuru, S., Verheij, T. J., Kochen, M. M., Rohde, G. G., & Bjerre, L. M. (2014). Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *The Cochrane database of systematic reviews*(10), Cd002109. doi:10.1002/14651858.CD002109.pub4
- NHG - Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acut hoesten (Eerste herziening).
- Maggie McNally, James Curtain, Kirsty K O'Brien, Borislav D Dimitrov and Tom Fahey. Validity of British Thoracic Society guidance (the CRB-65 rule) for predicting the severity of pneumonia in general practice:



systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract 2010; 60 (579): e423-e433. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp10X532422>

### 11.5.2.9. Acute exacerbatie van chronisch obstructief longlijden (COPD)

Een exacerbatie van COPD kan zowel virus- als bacterieel zijn. Bij een niet-gecompliceerde exacerbatie is 70% van de patiënten binnen de vier weken genezen zonder antibiotica.

#### 11.5.2.9.1. Plaats van antibiotica

**Antibiotica zijn in de regel dus niet geïndiceerd bij een acute exacerbatie van COPD (GRADE 1A)**

**Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij:**

**Dringende hospitalisatie is noodzakelijk bij aanwezigheid  $\geq 1$  alarmsymptoom:**

**Hospitalisatie is noodzakelijk bij een ernstige COPD-exacerbatie (met mogelijke aanwezigheid van volgende symptomen: dyspnee in rust; gebruik hulpademhalingsspieren; ademhalingsfrequentie  $> 30$ /min; hartslag  $> 120$ /min; zuurstofsaturatie  $\leq 90\%$ ), wanneer:**

#### 11.5.2.9.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.2.9.3. Referenties

- Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. N Engl J Med. 2019 Jul 11;381(2):111-120. doi:10.1056/NEJMoa1803185.
- Exacerbation d'une BPCO légère à modérée. Antibiothérapie rarement justifiée Rev Prescrire 2018 ; 38 (420) : 756-759 En quelques mots
- Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD010257. DOI: 10.1002/14651858.CD010257.pub2
- NHG-Standaard COPD (Derde herziening) Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP, Muris JW, Van der Molen T, In 't Veen JCCM, Chavannes NH, Broekhuizen BDL, Barnhoorn MJM, Smeele I, Geijer RMM, Tuut MK. Huisarts Wet 2015;58(4):198-211.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. Eur Respir J 2013;41:1252-6.

### 11.5.2.10. Influenza (seizoensgriep)

**Antivirale middelen (oseltamivir) zijn niet geïndiceerd voor de behandeling of profylaxe van de griep gezien de negatieve kosten/baten balans (GRADE 1A).**

**Van primordiaal belang blijft preventie van influenza infectie bij risicogroepen door vaccinatie.**

*U kan ook de lijst van risicopersonen waarvoor griepvaccinatie wordt aangeraden uit de aanbeveling 'Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep'*

#### 11.5.2.10.1. Referenties

- Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep' winterseizoen 2018-2019. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/hgr\\_9488\\_seizoensgriep\\_2018-19\\_0.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/hgr_9488_seizoensgriep_2018-19_0.pdf)
- WOREL. Mokrane S., Delvaux, N. & Schetgen, M. (2018). Preventie van influenza in de huisartspraktijk. Herziening.
- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965. DOI:



10.1002/14651858.CD008965.pub4.

- Michiels B. Doeltreffendheid van oseltamivir bij volwassenen met griep. Minerva bondig 15/10/2013.

### 11.5.2.11. Verkoudheid

**Antibiotica zijn niet geïndiceerd bij verkoudheid (GRADE 1A).**

Er is op dit ogenblik evenmin een antiviraal middel beschikbaar waarvan aangetoond werd dat het verkoudheden en/of complicaties kan voorkomen of leidt tot een sneller hervatten van de dagelijkse activiteiten. **Bijgevolg is er geen indicatie om antivirale middelen te gebruiken (GRADE 1C\*).**

#### 11.5.2.11.1. Referenties

- Kenealy, T., & Arroll, B. (2013). Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. The Cochrane database of systematic reviews(6), Cd000247. doi:10.1002/14651858.CD000247.pub3
- Harris, A. M., Hicks, L. A., & Qaseem, A. (2016). Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Annals of internal medicine*, 164(6), 425-434. doi:10.7326/m15-1840

### 11.5.2.12. Pertussis (kinkhoest)

#### 11.5.2.12.1. Plaats van antibiotica

Kinkhoest kan een ernstig tot fataal verloop kennen bij zuigelingen tot 1 jaar. **Antibiotica hebben echter geen effect op het klinisch verloop bij een pertussis-infectie (GRADE 1A).** Preventie via adequate vaccinatie en kringvaccinatie is bijgevolg cruciaal (GRADE 1C\*) bij zuigelingen vanaf 2 maanden en bij aanstaande moeders tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap (ongeacht of de vrouw voordien een herhalingsinenting kreeg).

*Opgelet: Zuigelingen met pertussis worden gehospitaliseerd voor ondersteunende therapie (GRADE 1C\*).*

In geval van een bewezen pertussis-uitbraak (vb. in kinderdagverblijven) kunnen antibiotica **verdere verspreiding van de pertussis-infectie voorkomen (GRADE 1A)** door behandeling van patiënten met bevestigde diagnose van pertussis waarbij de symptomen minder dan drie tot vier weken aanwezig zijn.

#### 11.5.2.12.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.2.12.3. Referenties

- Michiels B. Kinkhoestvaccin tijdens de zwangerschap. Minerva bondig 17/12/2018.
- Hoge Gezondheidsraad. (2014). *Vaccinatie tegen kinkhoest*. Retrieved from [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/13036470/Vaccinatie%20tegen%20kinkhoest%20%28april%202014%29%20%28HGR%209110%29.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/13036470/Vaccinatie%20tegen%20kinkhoest%20%28april%202014%29%20%28HGR%209110%29.pdf)
- NHG- Verheij ThJM, H. R., Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. (2013). NHG standaard Acuut hoesten (Eerste herziening).
- Altunaiji, S., Kukuruzovic, R., Curtis, N., & Massie, J. (2007). Antibiotics for whooping cough (pertussis). *The Cochrane database of systematic reviews*(3), Cd004404. doi:10.1002/14651858.CD004404.pub3

### 11.5.3. Huid en weke delen

#### 11.5.3.1. Acne

##### 11.5.3.1.1. Plaats van antibiotica

**Niet-antibiotische middelen zijn de basisbehandeling voor elke vorm van acne en worden in geval van het opstarten van een antibiotische behandeling geassocieerd om resistentievorming te vermijden en het behandelings-effect te verhogen (GRADE 1A).**

Comedonen acne wordt enkel met niet-antibiotische topische middelen behandeld (GRADE 1A).

Bij milde tot matige papulopustuleuze acne kunnen hieraan lokale antibiotica worden toegevoegd. (GRADE 1A).



Bij ernstige papulopustuleuze acne kan direct gestart worden met orale antibiotica (GRADE 1A). Ook deze moeten worden gecombineerd met lokale niet-antibiotische behandeling.

### **11.5.3.1.2. Antimicrobiële behandeling**

### **11.5.3.1.3. Referenties**

- Acné - Premiers Choix Prescrire, actualisation novembre 2018. Rev Prescrire 2019 ; 39 (424) : 120
- Kim, J.E., et al., Comparison of the Efficacy of Azithromycin Versus Doxycycline in Acne Vulgaris: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Dermatology*, 2018. 30(4): p. 417-426.
- Acne - Nationale richtlijn – 2017. <https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm0114b>
- NHG - Bruinsma M, J. A., De Ruijter W, Verhoeven ICL, Verstappen V, Van Vugt SF, Wiersma TJ, Van der Zee HH. (2017). NHG-Standaard Acne (Derde herziening).
- Zaenglein, A.L., et al., Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2016. 74(5): p. 945-973.e33.

### **11.5.3.2. Impetigo**

#### **11.5.3.2.1. Plaats van antibiotica**

Bij beperkte letsels volstaat behandeling met een topisch antibioticum (GRADE 1A). Bij uitgebreide letsels, falen van de lokale behandeling, adenopathieën of systemische symptomen, worden antibiotica per os gebruikt (GRADE 1C\*).

Bij frequent recidiverende of therapieresistente infecties of bij aantasting van meerdere gezinsleden moet een staal genomen worden voor opsporing van MRSA of PantonValentineLeukocidine-producerende (PVL+) *S. aureus* (GRADE 1C\*). De keuze van het antibioticum gebeurt dan verder op basis van het antibiogram. Bij dragerschap van MRSA of PVL+ *S. aureus* kan dekolonisatie bij patiënt en gezinsleden aangewezen zijn. Het verdere beleid hiervoor wordt beschreven in het hoofdstuk *S. aureus* en MRSA.

#### **11.5.3.2.2. Antimicrobiële behandeling**

11.5.3.2.2.1. Lokale behandeling

11.5.3.2.2.2. Orale behandeling

#### **11.5.3.2.3. Referenties**

- Impétigo. Mesures d'hygiène et souvent mupirocine cutanée. *La Revue Prescrire*, Février 2018, Tome 38 N° 421
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport - volledige tekst (lange versie). [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Edge, R. and C. Argaez, CADTH Rapid Response Reports, in Topical Antibiotics for Impetigo: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. 2017, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Copyright (c) 2017 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.: Ottawa (ON).
- MRSA colonisation (eradicating colonisation in people without active /invasive infection. Bralldley, S.F. *BMJ Clin Evid*, 2011, 2011 : 0923. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217659/>
- MRSA: treating people with infection. Nathwani D., Davey P. G., and Marwick C. A. *BMJ Clin Evid*, 2011, 2010 :0922. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217712/>

### **11.5.3.3. Cellulitis en erysipelas**

#### **11.5.3.3.1. Plaats van antibiotica**

**Een antibiotische behandeling is steeds aangewezen.** Bij uitgebreide systemische tekenen van infectie, bij immunogecompromitteerde patiënten en bij kinderen onder de 3 jaar is hospitalisatie voor IV-antibiotherapie en



monitoring aangewezen (GRADE 1C\*).

### 11.5.3.3.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.3.3.3. Referenties

- Premiers Choix Prescrire. Erysipèle de jambe chez un adulte. Actualisation août 2018.
- NHG - Bons SCS, B. M., Draijer LW, Koning S, Mulder L, Warnier MJ, Wichers IM. (2017). NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties (Tweede herziening).
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport - volledige tekst (lange versie). [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Ferreira, A., M.J. Bolland, and M.G. Thomas, Meta-analysis of randomised trials comparing a penicillin or cephalosporin with a macrolide or lincosamide in the treatment of cellulitis or erysipelas. *Infection*, 2016. 44(5): p. 607-15.

### 11.5.3.4. Bijtwonden

#### 11.5.3.4.1. Plaats van antibiotica

Deze aanbevelingen beperken zich tot beten van katten, honden of mensen.

**1. Antibioticumprophylaxe dient gegeven te worden in volgende gevallen:**

- bijtwonden aan hand/pols, been/voet, genitaliën of gelaat (GRADE 1B)
- diepe prikbeten en kneusbijtwonden (GRADE 1C\*)
- patiënten uit risicogroepen: immunogecompromitteerde patiënten, verhoogd risico op endocarditis of op infectie van een gewrichtsprothese (GRADE 1C\*)
- indien de wonde direct gehecht wordt

**2. Een bijtwondinfectie dient altijd met antibiotica behandeld te worden (GRADE 1C\*).**

Bij bijtwonden moet men steeds de vaccinatiestatus voor tetanus nakijken (indien nodig vaccineren) en het risico op rabiës evalueren.

#### 11.5.3.4.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.3.4.3. Referenties

- Premiers Choix Prescrire. Morsure de chien ou de chat. Actualisation Mars 2018.
- NL – Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen BAPCOC 2017
- NHG – Wichers IM, B. M. (2017). NHG-Behandelrichtlijn Traumatische wonden en bijtwonden.
- Kwak, Y.G., et al., Clinical Guidelines for the Antibiotic Treatment for Community-Acquired Skin and Soft Tissue Infection. *Infection & Chemotherapy*, 2017. 49(4): p. 301-325.

### 11.5.3.5. Herpes labialis

#### 11.5.3.5.1. Plaats van antivirale middelen

Herpes labialis is **zelflimiterend** binnen 8 tot 10 dagen.

**Antivirale behandeling** geeft iets sneller pijnverlichting (+/- een halve dag) en iets snellere genezing (+/- 1 dag) (GRADE 1B). Er is nagenoeg geen verschil in effect tussen lokale of perorale toediening. Lokale middelen krijgen bijgevolg de voorkeur wegens minder risico op potentieel ernstige bijwerkingen.

**Preventie van recidieven** van herpes labialis via lokale behandeling wordt niet aanbevolen wegens gebrek aan bewijs van effect. Bij immunogecompromitteerde patiënten of patiënten met heel frequente en heftige recidieven is er een beperkt effect van preventieve orale behandeling (GRADE 2B).



### **11.5.3.5.2. Antimicrobiële behandeling**

#### **11.5.3.5.3. Referenties**

- Premiers Choix Prescrire. Herpès labial chez un adulte. Actualisation Février 2018.
- NHG Behandelrichtlijn 2017 <https://www.nhg.org/themas/publicaties/nhg-behandelrichtlijn-koortslip-herpes-labialis>
- Chen, F., et al., Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 2017. 46(8): p. 561-568.
- Chi, C. C., Wang, S. H., Delamere, F. M., Wojnarowska, F., Peters, M. C., & Kanjirath, P. P. (2015). Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *The Cochrane database of systematic reviews*(8),

### **11.5.3.6. Varicella en herpes zoster (zona)**

#### **11.5.3.6.1. Varicella: plaats van antivirale middelen**

Varicella is een zelflimiterende aandoening en verloopt meestal mild. Bij neonaten, oudere kinderen (vanaf 12 jaar), volwassenen, tijdens zwangerschap en bij immunogecompromitteerde patiënten is er een grotere kans op ernstig verloop en op complicaties.

Wanneer binnen 24 uur na de eruptie bij verder gezonde personen een antiviraal middel gebruikt wordt, verkort de duur van de koorts met 1 dag en wordt het aantal letsels beperkt (GRADE 1B). Er bestaat geen onderzoek naar het effect van antivirale behandeling op complicaties (inclusief pneumonie).

Bij gezonde kinderen wordt antivirale behandeling niet aanbevolen gezien het milde verloop (GRADE 1B).

Bij oudere kinderen, vanaf 12 jaar en bij volwassenen kan antivirale behandeling overwogen worden (GRADE 1B).

Bij ernstig verloop of complicaties, bij immunogecompromitteerde patiënten en bij neonaten is verwijzing voor intraveneuze toediening van antivirale behandeling aangewezen (GRADE 1C\*). Tijdens de zwangerschap dient te worden overlegd met de gynaecoloog en zo nodig ook intraveneuze toediening gestart (GRADE 1C\*).

#### **11.5.3.6.2. Herpes zoster (zona): plaats van antivirale middelen**

**Systemische antivirale behandeling is vereist bij immunogecompromitteerde patiënten en voor zona ophthalmica.**

Bij andere vormen van zona heeft antivirale behandeling binnen 72 uur na de eruptie geen effect op de incidentie van postherpetische pijn na 4 en 6 maanden (GRADE 1A). Mogelijk is er wel een beperkte pijnreductie na 4 weken (GRADE 2B).

Volgens experts kan een antivirale behandeling overwogen worden bij patiënten ouder dan 60 jaar (vaker postherpetische neuralgie), bij uitgebreide letsels en indien pijn de eruptie voorafgaat (GRADE 2C).

#### **11.5.3.6.3. Antimicrobiële behandeling**

#### **11.5.3.6.4. Referenties**

- Premiers Choix Prescrire. Zona. Actualisation 2018
- Gonzalez, F. and P. Rojas, Is acyclovir effective for the treatment of varicella in children and adolescents? *Medwave*, 2018. 18(6): p. e7269.
- CBIP - BCFI. (2017). Transparantiefiche Zona. Retrieved from <https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/82/summary>
- Schuster, A. K., Harder, B. C., Schlichtenbrede, F. C., Jarczok, M. N., & Tesarz, J. (2016). Valacyclovir versus acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus in immunocompetent patients. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11, Cd011503. doi:10.1002/14651858.CD011503.pub2



- Cohen, J. and J. Breuer, Chickenpox: treatment. BMJ clinical evidence, 2015. 2015: p. 0912.
- Chen, N., Li, Q., Yang, J., Zhou, M., Zhou, D., & He, L. (2014). Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. The Cochrane database of systematic reviews(2), Cd006866. doi:10.1002/14651858.CD006866.pub3

### 11.5.3.7. Ziekte van Lyme - Erythema migrans (EM)

Erythema migrans is de klinische manifestatie van Lymeborreliose die het snelst (binnen 3 tot 30 dagen) na een besmette tekenbeet kan verschijnen. Erythema migrans verloopt mild en is meestal zelflimiterend.

Een klein aandeel patiënten zal echter later ernstiger manifestaties van lymeborreliose ontwikkelen.

#### 11.5.3.7.1. Plaats van antibiotica

Antibioticabehandeling opstarten tijdens de fase van erythema migrans verkleint de kans op latere ernstiger vormen van lymeborreliose (GRADE 1B).

In Europa is er in geval van een tekenbeet geen indicatie voor profylactische antibiotherapie (GRADE 1A). Behandeling wordt enkel gestart van zodra erythema migrans of andere ziekte tekens van lymeborreliose verschijnen. Een positieve serologie zonder klinische tekenen is geen indicatie voor antibioticabehandeling (GRADE 1A).

Voor behandeling van latere stadia van lymeborreliose wordt verwezen naar de tweede lijn.

#### 11.5.3.7.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.3.7.3. Referenties

- Borréliose de Lyme, reconnaître et traiter un érythème migrant. La revue Prescrire Mai 2015, Tome 35, N° 37
- Torbahn, G., et al., Efficacy and Safety of Antibiotic Therapy in Early Cutaneous Lyme Borreliosis: A Network Meta-analysis. JAMA dermatology, 2018.
- NL BAPCOC (2016) Lyme-borreliose (Infectie met Borrelia). [http://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/gids\\_lyme\\_borreliose\\_nl\\_march2017.pdf](http://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/gids_lyme_borreliose_nl_march2017.pdf)

### 11.5.3.8. Scabies (schurft)

#### 11.5.3.8.1. Plaats van antibiotica

**Een behandeling is steeds aangewezen en lokale behandeling geniet de voorkeur (GRADE 1B).**

Alle huisgenoten en intieme contacten dienen tegelijkertijd behandeld, en kleding en bedlinnen dienen te worden gedecontamineerd (GRADE 1C\*).

#### 11.5.3.8.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.3.8.3. Referenties

- Thadanipon, K., et al., Efficacy and safety of antiscabietic agents: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of the American Academy of Dermatology, 2019. 80(5): p. 1435-1444.
- Premiers Choix Prescrire. Gale. Actualisation mars 2019
- Rosumeck, S., A. Nast, and C. Dressler, Ivermectin and permethrin for treating scabies. The Cochrane database of systematic reviews, 2018. 4: p. Cd012994.
- BASHH - Sashidharanm, P. N., Basavaraj, S., Bates, C.M. (2016). 2016 UK National Guideline on the Management of Scabies. Retrieved from <https://www.bashhguidelines.org/media/1137/scabies-2016.pdf>
- BCFI Folia april 2015 Behandeling van schurft.



### 11.5.3.9. Postpartum mastitis

#### 11.5.3.9.1. Plaats van antibiotica

De basisbehandeling bij mastitis is melkstase vermijden door goed te laten leegdrinken, manuele drainage of afkolven (GRADE 1C\*).

Antibioticabehandeling is aangewezen in het geval er naast de mastitis ook een geïnfecteerde tepelfissuur is, indien de symptomen niet verbeterd zijn na 12-24 uur ondanks effectieve verwijdering van de melk, en/of als de melkcultuur positief is (GRADE 1C\*).

#### 11.5.3.9.2. Antimicrobiële behandeling

De borstvoeding mag bij al deze behandelingen verdergezet worden.

#### 11.5.3.9.3. Referenties

- Adaptatie van de Duodecim-richtlijn: 'Postpartum mastitis' therapie en opvolging. Masterproef Katrien Danhieux (2018). Beschikbaar via: <https://www.icho-info.be/application/content/thesislist>
- Mastitis door borstvoeding – 2017. <https://www.ebnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm01000>
- NHG – Zwangerschap en kraamperiode – 2015. <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/zwangerschap-en-kraamperiode>

### 11.5.3.10. Huidinfecties met candida of schimmel (Intertrigo, luierdermatitis, tinea pedis, corporis, cruris)

#### 11.5.3.10.1. Plaats van antibiotica

Indien lokale hygiënische en eventueel uitdrogende maatregelen niet volstaan, is zowel voor candida-infecties als voor schimmelinfecties van de huid **lokale antimicrobiële behandeling eerste keuze** (GRADE 1B).

Bij schimmelinfecties kan bij therapiefalen orale behandeling gestart worden (GRADE 1B).

#### 11.5.3.10.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.3.10.3. Referenties

- Transparantiefiche Dermatomycosen – bijgewerkt 2019. <https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/75/summary>
- Bell-Syer, S. E., Khan, S. M., & Torgerson, D. J. (2012). Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. The Cochrane database of systematic reviews, 10, CD003584. doi:10.1002/14651858.CD003584.pub2
- El-Gohary, M., van Zuuren, E. J., Fedorowicz, Z., Burgess, H., Doney, L., Stuart, B., . . . Little, P. (2014). Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. The Cochrane database of systematic reviews(8), CD009992. doi:10.1002/14651858.CD009992.pub2

### 11.5.3.11. Orofaryngeale candidose

#### 11.5.3.11.1. Plaats van antibiotica

Bij zuigelingen is spruw meestal zelflimiterend na 3 tot 8 weken. Behandeling kan de duur van de klachten inkorten.

Bij volwassenen dienen onderliggende oorzaken (vb. slechte hygiëne kunstgebit) behandeld te worden om tot duurzame genezing te komen.

Indien behandeling nodig geacht wordt omwille van pijn of voedingsproblemen, is **lokale behandeling** de eerste keuze (GRADE 1B). Bij therapiefalen kan **systemische behandeling** overwogen worden (GRADE 1B). Zuigelingen jonger dan 1 maand worden in dat geval verwezen naar de pediater.



### 11.5.3.11.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.3.11.3. Referenties

- BCFI - Transparantiefiche Dermatomycosen – bijgewerkt 2019.. <https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/75/summary>
- Vitor Martins, Karine & Gontijo, Sávio. (2017). Treatment of denture stomatitis: literature review.. *Revistas*. 74. 215. 10.18363/rbo.v74n3.p.215.
- Zhang, L.-W., et al., Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. 2016. 22(3): p. 18
- Lyu, X., et al., Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug design, development and therapy*, 2016. 10: p. 1161-1171
- Pankhurst, C. L. (2013). Candidiasis (oropharyngeal). *BMJ clinical evidence*, 2013

### 11.5.3.12. Onychomycose

#### 11.5.3.12.1. Plaats van antibiotica

Bij onychomycosen is een behandeling enkel bij immunogecompromitteerde patiënten of diabetes mellitus aanbevolen (GRADE 1C\*) en kan verder ook om esthetische redenen overwogen worden, na mycologische bevestiging door microscopie of cultuur (GRADE 2C).

Bij **kinderen** komt onychomycose heel weinig voor. De beschikbare behandelingen zijn off-label en worden bij voorkeur pas gestart na mycologische bevestiging door microscopie of cultuur (GRADE 2C).

Het **effect van de behandeling** kan niet direct beoordeeld worden. Optimale klinische en mycologische respons wordt pas bereikt 6 tot 9 maanden na de behandeling van nagelinfecties. Het esthetische effect is vaak niet bevredigend.

#### 11.5.3.12.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.3.12.3. Referenties

- BCFI - Transparantiefiche Dermatomycosen – bijgewerkt 2019. <https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/75/summary>
- Gupta, A.K., et al., Onychomycosis in children: Safety and efficacy of antifungal agents. 2018. 35(5): p. 552-559.
- Kreijkamp-Kaspers, S., et al., Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2017. 7: p. Cd010031.
- Premiers Choix Prescrire. Mycoses des ongles. Actualisation Juillet 2017.
- Ferrari, J. (2014). Fungal toenail infections. *BMJ clinical evidence*, 2014.

### 11.5.4. Urogenitale infecties

#### 11.5.4.1. Acute cystitis

Cystitis verloopt vaak **zelflimiterend** over een periode van 1 tot 2 weken, weliswaar met een reële kans op **recidief** van de symptomen.

Bij **kinderen jonger dan 12 jaar** is er een verhoogd risico op gecompliceerd verloop en schade aan het nierparenchym en zijn er vaak onderliggende anatomische afwijkingen.

Er is **een verhoogd risico op gecompliceerd verloop** van een cystitis tijdens zwangerschap, bij mannen, bij patiënten met diabetes, bij immunogecompromitteerde patiënten, bij anatomische afwijkingen aan nieren en urinewegen, neurologische blaasstoornissen of een verblijfscatheter.



#### 11.5.4.1.1. Plaats van antibiotica

Cystitis bij vrouwen zonder verhoogd risico

Recidiverende urineweginfecties bij vrouwen (zonder onderliggende oorzaak)

Urineweginfectie bij kinderen (tot 12j)

Cystitis bij patiënten met verhoogd risico op gecompliceerd verloop

**Asymptomatische bacteriurie** wordt enkel behandeld bij zwangere vrouwen. *In alle andere gevallen (o.a. bij oudere vrouwen) is geen behandeling nodig.*

#### 11.5.4.1.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.4.1.3. Referenties

- Dmochowski, R.R., In premenopausal women with recurrent cystitis, increasing water intake for 12 months reduced recurrence. *Annals of Internal Medicine*, 2019. 170(4): p. JC16-JC16.
- Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing NICE guideline [NG109] Published date: October 2018
- Premiers Choix Prescrire. Cystite aiguë simple chez une femme. Actualisation mai 2018.
- Muller, A.E., et al., Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2017. 23(6): p. 355-362.
- Ahmed, H., et al., Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ open*, 2017. 7(5): p. e015233.
- Cystitis bij de vrouw - Nationale richtlijn - 2016. <https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm0114b>
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport - volledige tekst (lange versie). [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Widmer, M., Lopez, I., Gulmezoglu, A. M., Mignini, L., & Roganti, A. (2015). Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*(11), Cd000491. doi:10.1002/14651858.CD000491.pub3
- Smaill, F. M., & Vazquez, J. C. (2015). Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*(8), Cd000490. doi:10.1002/14651858.CD000490.pub3
- Huttner, A., et al., Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2015. 70(9): p. 2456-64.
- NHG- Standaard urineweginfecties 2013. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-urineweginfecties>
- Vazquez, J. C., & Abalos, E. (2011). Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*(1), Cd002256. doi:10.1002/14651858.CD002256.pub2
- Formularium Ouderenzorg. <https://farmaka.bcfi.be/nl/formularium/334#main>

#### 11.5.4.2. Acute pyelonefritis

##### 11.5.4.2.1. Plaats van antibiotica

**Blind starten van antibiotische** behandeling is aangewezen, na afname van urinestaal voor **cultuur en antibiogram** (GRADE 1C\*).

Het advies van een gynaecoloog is vereist in geval van pyelonefritis bij een **zwangere vrouw** en van een uroloog bij **onderliggend urologisch lijden** (GRADE 1C\*).

Bij de man valt klinisch vaak moeilijk onderscheid te maken tussen acute pyelonefritis en **prostatitis**. Zo nodig dient, na klinische evaluatie, de behandeling langer verder gezet te worden (zie behandelduur acute prostatitis)



(GRADE 1C\*).

Bij tekenen van **sepsis** is hospitalisatie noodzakelijk voor intraveneuze behandeling (GRADE 1C\*).

**Pyelonefritis bij kinderen** (tot 12j) vraagt om een verwijzing naar de pediater en hospitalisatie is doorgaans ook aangewezen (GRADE 1C\*).

#### 11.5.4.2.2. Antimicrobiële behandeling

Start met empirische behandeling, nadien bij te stellen op geleide van het antibiogram.

Indien de patiënt in de voorbije 6 maanden reeds chinolones nam, is er een groter risico op resistentie. De resultaten van cultuur en antibiogram dienen van nabij opgevolgd te worden. Indien de kiem resistent blijkt, dient te worden overlegd met een uroloog en zo nodig verwezen voor intraveneuze behandeling.

#### 11.5.4.2.3. Referenties

- Premiers Choix Prescrire. Pyélonéphrite aiguë simple chez un adulte. Actualisation Février 2018.
- Catrall, J.W.S., et al., A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis. 2018. 37(12): p. 2285-2291.
- Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen BAPCOC 2017 [https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc\\_guidelineshosp\\_2017\\_sbimc-bvikm\\_nl\\_v1.pdf](https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshosp_2017_sbimc-bvikm_nl_v1.pdf)
- van Nieuwkoop, C., et al., Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. BMC medicine, 2017. 15(1): p. 70.
- RIZIV (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport - volledige tekst (lange versie). [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Neumann, I., & Moore, P. (2014). Pyelonephritis (acute) in non-pregnant women. BMJ clinical evidence, 2014.
- NHG - Van Pinxteren B, K. B., Geerlings SE, Visser HS, Klinkhamer S, Van der Weele GM, Verduijn MM, Opstelten W, Burgers JS, Van Asselt KM. (2013). Urineweginfecties (derde herziening).
- Vazquez, J. C., & Abalos, E. (2011). Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews(1), Cd002256. doi:10.1002/14651858.CD002256.pub2

#### 11.5.4.3. Acute prostatitis

##### 11.5.4.3.1. Plaats van antibiotica

**Blind starten van antibiotische** behandeling is aangewezen, na afname van urinestaal voor **cultuur en antibiogram** (GRADE 1C\*).

Het onderscheid tussen **acute prostatitis** en **pyelonefritis** valt klinisch vaak moeilijk te maken. De aanvangsbehandeling verloopt bijgevolg identiek, maar bij prostatitis kan een langere behandelduur aangewezen zijn (GRADE 1C\*).

Daarnaast kunnen bij prostatitis ook **SOA**-ziektekiemen betrokken zijn (chlamydia, gonokokken, mycoplasma).

In geval van een SOA, dienen andere seksueel overdraagbare aandoeningen opgespoord en behandeld te worden bij de patiënt en zijn seksuele partner(s) (GRADE 1C\*). Meer info over diagnose en opvolging van SOAs en partnerbehandeling via de *SOA-tool* van het KCE.

##### 11.5.4.3.2. Antimicrobiële behandeling

Start met empirische behandeling, nadien bij te stellen op geleide van het antibiogram.

Indien de patiënt in de voorbije 6 maanden reeds chinolones nam, is er een groter risico op resistentie. De resultaten van cultuur en antibiogram dienen van nabij opgevolgd te worden. Indien de kiem resistent blijkt, dient te worden overlegd met een uroloog en zo nodig verwezen voor intraveneuze behandeling.



### 11.5.4.3.3. Referenties

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Prostatitis (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline NG 110. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng110/chapter/Recommendations> 2018; Update 2019.
- Bouma, M., et al., *NHG-Standaard Urineweginfecties*. 2020.
- Recommandations de traitements anti-infectieux en milieu hospitalier BAPCOC 2017 [https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/bapcoc\\_guidelineshosp\\_2017\\_sbimc-bvikm\\_fr\\_v1.pdf](https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshosp_2017_sbimc-bvikm_fr_v1.pdf)
- Unemo, M., et al., 2020 *European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults*. International Journal of STD & AIDS, 2020.
- Lanjouw, E., et al., 2015 *European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections*. International journal of STD & AIDS, 2016. **27**(5): p. 333-48.
- van Nieuwkoop, C., et al., *Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women*. BMC medicine, 2017. **15**(1): p. 70.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium – 2021*. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. JAMA, 2022. **327**(9): p. 870-871.

### 11.5.4.4. Orchi-epididymitis

#### 11.5.4.4.1. Plaats van antibiotica

**Orchi-epididymitis bij het kind is doorgaans van virale oorsprong en vereist geen antibiotica.** Tot 18 jaar dient steeds de differentiaal diagnose torsio testis uitgesloten te worden (GRADE 1C\*).

**Bij de adolescent (vanaf 12 jaar) en de volwassene is een antibioticumbehandeling wel aangewezen** (GRADE 1C\*). Na opstart van empirische behandeling dient op geleide van het antibiogram de behandeling zo nodig bijgesteld te worden.

Orchi-epididymitis ontstaat meestal door een secundaire infectie bij een urineweginfectie of SOA (chlamydia, gonorroe en mycoplasma).

Bij vermoeden van SOA, dienen andere seksueel overdraagbare aandoeningen opgespoord en behandeld te worden bij de patiënt en zijn seksuele partner(s) (GRADE 1C\*). Meer info over diagnose en opvolging van SOAs en partnerbehandeling via de *SOA-tool* van het KCE.

#### 11.5.4.4.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.4.4.3. Referenties

- Verlee, L. and M. Bouma, *NHG-Behandelrichtlijn Acute epididymitis bij volwassenen*. 2016.
- Jespers V, et al., Diagnose en aanpak van gonorroe en syfilis. Good Clinical Practice (GCP). Brussel. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2019. KCE report 310A. Beschikbaar op <https://kce.fgov.be/nl/publicaties/alle-rapporten/diagnose-en-aanpak-van-gonorroe-en-syfilis>
- Street, E.J., et al., *The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis*. International Journal of STD & AIDS, 2017. **28**(8): p. 744-749.
- Unemo, M., et al., 2020 *European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults*. International Journal of STD & AIDS, 2020.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium - 2021*. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. JAMA, 2022. **327**(9): p. 870-871.



#### 11.5.4.5. Pelvic Inflammatory Disease (PID)

##### 11.5.4.5.1. Plaats van antibiotica

**Een antibioticumbehandeling is steeds aangewezen.** (GRADE 1C\*). Patiënten in goede algemene toestand zonder tekenen van systemische infectie en zonder vermoeden van verwickelingen kunnen ambulant worden behandeld (GRADE 1A).

PID kan het gevolg zijn van een SOA, maar kan ook veroorzaakt worden door commensalen in de vagina of door enterobacteriën. De behandelingschema's beogen een aanpak van dit brede spectrum aan mogelijke verwekkers.

De behandeling moet zo nodig bijgesteld worden op basis van de resultaten van de cervicale PCR en cultuur.

Indien de klachten na 72u niet significant verbeterd zijn, wordt de vrouw verwezen voor bijstellen van de antibioticatherapie en verdere diagnostiek (GRADE 1C).

Bij vermoeden van PID bij zwangeren of kinderen dient te worden verwezen naar gynaecoloog (of pediater) (GRADE 1C\*).

Andere seksueel overdraagbare aandoeningen dienen te worden opgespoord en behandeld bij de patiënt en haar seksuele partner(s) (GRADE 1C\*). Meer info over diagnose en opvolging van SOAs en partnerbehandeling via de *SOA-tool* van het KCE.

##### 11.5.4.5.2. Antimicrobiële behandeling

##### 11.5.4.5.3. Referenties

- Ross, J., et al., 2017 *European guideline for the management of pelvic inflammatory disease*. International journal of STD & AIDS, 2018. 29(2): p. 108-114.
- Unemo, M., et al., 2020 *European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults*. International Journal of STD & AIDS, 2020.
- Savaris, R.F., et al., *Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(8)
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium – 2021*. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. JAMA, 2022. 327(9): p. 870-871.

#### 11.5.4.6. Acute Vulvo-vaginitis

##### 11.5.4.6.1. Plaats van antibiotica

- **Bacteriële vaginose**
- **Trichomonas vaginalis**
- **Candida vulvovaginitis**

##### 11.5.4.6.2. Antimicrobiële behandeling

##### 11.5.4.6.3. Referenties

- La Revue Prescrire – Interactions médicamenteuses 2019 - Patientes ayant une infection vulvovaginale ou du col utérin.
- Richtlijn Vaginitis/ vaginose – 2017. <https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm0110b>
- Howe, K. and P.J. Kissinger, Single-Dose Compared With Multidose Metronidazole for the Treatment of Trichomoniasis in Women: A Meta-Analysis. Sexually transmitted diseases, 2017. 44(1): p. 29-34.



- Amaya-Guio, J., Viveros-Carreno, D. A., Sierra-Barrios, E. M., Martinez-Velasquez, M. Y., & Grillo-Ardila, C. F. (2016). Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. The Cochrane database of systematic reviews, 10, Cd011701. doi:10.1002/14651858.CD011701.pub2
- Haahr, T., et al., Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation. 2016. 95(8): p. 850-860.
- Fluor Vaginalis NHG (Tweede herziening) 2016 <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-fluor-vaginali>
- Thinkhamrop, J., et al., Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(6).
- Meites, E., et al., A Review of Evidence-Based Care of Symptomatic Trichomoniasis and Asymptomatic Trichomonas vaginalis Infections. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2015. 61 Suppl 8(Suppl 8): p. S837-S848.
- Nurbhai, M., et al., Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007(4)
- CBIP Fiche de transparence « prise en charge de la leucorrhée », dernière mise à jour 12-02-2019 <https://ft.cbip.be/fr/frontend/indication-group/113/summary>
- <https://www.lecrat.fr/>
- <https://www.lareb.nl/nl>

#### 11.5.4.7. Urethritis

##### 11.5.4.7.1. Plaats van antibiotica

**Een antibioticumbehandeling is steeds aangewezen** (GRADE 1C\*). Bij milde klachten wordt het etiologisch onderzoek afgewacht alvorens behandeling te starten. Bij hevige klachten wordt alvast een empirische behandeling gestart in afwachting van de resultaten van het etiologisch onderzoek. De empirische behandeling is gericht op *Chlamydia spp.* en *N. gonorrhoeae*. Van zodra de resultaten gekend zijn, wordt overgeschakeld naar een etiologische therapie.

Wanneer na behandeling van een aangetoonde gonokokken-infectie de klachten blijven aanhouden, moet een nieuw staal afgenomen worden voor resistentiebepaling van de gonokok (via cultuur op een genitale wisser) (GRADE 1C).

Bij persisterende klachten, waarbij chlamydia- en gonokokkeninfectie uitgesloten werd, moet ook trichomonas en *Mycoplasma genitalium* (via PCR) opgespoord worden, waarbij best meteen ook de gevoeligheid van *M. genitalium* voor azithromycine aangevraagd wordt (GRADE 1C).

Wanneer na behandeling de klachten verdwenen zijn, is een 'test op genezing' (ToC) niet nodig. Indien toch een ToC gedaan wordt, mag deze ten vroegste 4 weken na het einde van de behandeling gebeuren (GRADE 1C).

Andere seksueel overdraagbare aandoeningen dienen opgespoord en behandeld te worden bij de patiënt en zijn seksuele partner(s). Meer info over diagnose en opvolging van SOAs en partnerbehandeling via de SOA-tool van het KCE.

Om herinfectie te voorkomen wordt de patiënt aangeraden geen seksueel contact te hebben zo lang er symptomen zijn én tot minstens 7 dagen na de start van de behandeling bij zichzelf en de partner(s) (GRADE 1C\*).

##### 11.5.4.7.2. Antimicrobiële behandeling

###### 11.5.4.7.2.3. Referenties

- Jespers V, et al., *Diagnose en aanpak van gonorroe en syfilis. Good Clinical Practice (GCP). Brussel. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2019. KCE report 310A. Beschikbaar op <https://kce.fgov.be/nl/publicaties/alle-rapporten/diagnose-en-aanpak-van-gonorroe-en-syfilis>*
- Cornelissen, T., et al., *WOREL - Richtlijnen voor de diagnose, behandeling, opvolging en verwijzing van infecties met Chlamydia trachomatis (CT) in de eerste lijn. 2019.*
- Haute Autorité de Santé, H.A.S., *Choix et durée de l'antibiothérapie : Urétrites et cervicites non compliquées. 2021: Saint-Denis La Plaine.*



- AB, E., et al., NHG-standaard: Het soa-consult. 2022.
- Lanjouw, E., et al., *2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections*. International journal of STD & AIDS, 2016. 27(5): p. 333-48.
- Unemo, M., et al., *2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults*. International Journal of STD & AIDS, 2020.
- Moi, H., K. Blee, and P.J. Horner, *Management of non-gonococcal urethritis*. BMC Infectious Diseases, 2015. 15(1): p. 294.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium – 2021*. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. JAMA, 2022. 327(9): p. 870-871.

#### 11.5.4.8. Syfilis

##### 11.5.4.8.1. Plaats van antibiotica

**Syfilis moet altijd met antibiotica behandeld worden** (GRADE 1C\*).

Syfilis kan zich onder verschillende vormen presenteren. Latente en primaire syfilis kunnen door de huisarts behandeld worden. Voor secundaire en tertiaire syfilis is samenwerking met of verwijzing naar de desbetreffende specialist noodzakelijk.

- **Primaire syfilis:** anogenitaal ulcus (sjanker).
- **Secundaire syfilis:** systemische verspreiding met diffuse huidafwijkingen en verschillende acute presentaties mogelijk in diverse orgaansystemen.
- **Tertiaire syfilis:** nodules, plaques of ulcera als huidletsels, neurosyfilis, cardiovasculaire syfilis.
- **Latente syfilis:** positieve serologie waarbij de patiënt geen symptomen (meer) merkt. Hierbij onderscheidt men:
  - 'vroeg' latente syfilis: die minder dan 1 jaar onbehandeld bleef;
  - 'laat' latente syfilis: die meer dan 1 jaar onbehandeld bleef of van ongekende duur is.

Bij syfilis bij kinderen, zwangeren of HIV-patiënten, dient -ongeacht het stadium- altijd verwezen te worden naar de desbetreffende specialist.

Syfilis dient na de behandeling steeds serologisch (RPR of VDRL) opgevolgd te worden.

Andere SOA dienen opgespoord en behandeld bij patiënt en zijn/haar seksuele partners(s) (GRADE 1A). Overweeg ook screening op congenitale syfilis bij (jonge) kinderen van besmette moeders wanneer deze geboren zouden zijn in omstandigheden zonder adequate gezondheidszorgvoorzieningen (GRADE 1C\*).

##### 11.5.4.8.2. Antimicrobiële behandeling

##### 11.5.4.8.3. Referenties

- Diagnose en aanpak van gonorroe en syfilis – Synthese. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2019. KCE Reports 310As. D/2019/10.273/18.
- Liu, H.-Y., et al., Comparison of efficacy of treatments for early syphilis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. PloS one, 2017. 12(6): p. e0180001-e0180001.
- Traitements d'une syphilis précoce. La Revue Prescrire, Novembre 2017, Tome 37 N° 409
- Kingston, M., French, P., Higgins, S., McQuillan, O., Sukthankar, A., Stott, C., Sullivan, A. (2016). UK national guidelines on the management of syphilis 2015. International journal of STD & AIDS, 27(6), 421-446. doi:10.1177/0956462415624059
- CDC 2015 STD Treatment guidelines <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>
- NHG - Van Bergen JEAM, D.J., Boeke AJP, Kronenberg EHA, Van der Spruit R, Burgers JS, Bouma M, Verlee E. . (2013). Het soa-consult.
- Bai, Z. G., Wang, B., Yang, K., Tian, J. H., Ma, B., Liu, Y., . . . Li, Y. (2012). Azithromycin versus penicillin G



benzathine for early syphilis. The Cochrane database of systematic reviews(6), Cd007270. doi:10.1002/14651858.CD007270.pub2

#### 11.5.4.9. Herpes genitalis

##### 11.5.4.9.1. Plaats van antibiotica

**Bij een primo-infectie moet zo snel mogelijk een antivirale behandeling per os opgestart worden** om de ernst van de symptomen en de duur van de letsels te reduceren (GRADE 1B).

Bij **recidieven** kan de patiënt in functie van de ernst van de klachten zelf kiezen voor symptomatische behandeling of antivirale behandeling. Een orale antivirale behandeling, opgestart binnen de 24 uur na verschijnen van de eerste symptomen, zal de duur van de symptomen (1 à 2 dagen), de duur van de letsels en het aantal recidieven reduceren (GRADE 1A).

**Bij zeer frequente recidieven** (minstens 6 per jaar) **behoort een langdurige profylactische antivirale behandeling eveneens tot de mogelijkheden**. Dit kan het aantal recidieven verminderen (GRADE 1B). Evalueer na 6 à 12 maanden, overweeg eventueel onderbreken van de behandeling en hervat zo nodig wanneer opnieuw frequente recidieven optreden. Evalueer vervolgens jaarlijks.

Voor **zwangere vrouwen** met herpes genitalis, actief of in de voorgeschiedenis, dient overlegd te worden met een gynaecoloog en zijn profylactische maatregelen voor de partus noodzakelijk (GRADE 1A).

Bij **immunogecompromiteerde patiënten** met herpes genitalis is overleg met behandelend specialist of infectioloog aangewezen (GRADE 1C\*).

##### 11.5.4.9.2. Antimicrobiële behandeling

##### 11.5.4.9.3. Referenties

- Duodecim Genitale herpes – 2018 <https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00258>
- Patel, R., et al., 2017 European guidelines for the management of genital herpes. International journal of STD & AIDS, 2017. 28(14): p. 1366-1379.
- Heslop, R., Roberts, H., Flower, D., & Jordan, V. (2016). Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. The Cochrane database of systematic reviews(8), Cd010684. doi:10.1002/14651858.CD010684.pub2
- CDC 2015 STD Treatment guidelines. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>
- Hollier, L. M., & Eppes, C. (2015). Genital herpes: oral antiviral treatments. BMJ clinical evidence, 2015.
- BASHH. (2014). Herpes in pregnancy. <https://www.bashhguidelines.org/current-guidelines/genital-ulceration/herpes-in-pregnancy-2014/>
- Le Cleach, L., Trinquart, L., Do, G., Maruani, A., Lebrun-Vignes, B., Ravaud, P., & Chosidow, O. (2014). Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. The Cochrane database of systematic reviews(8), Cd009036. doi:10.1002/14651858.CD009036.pub2
- NHG - Van Bergen JEAM, D. J., Boeke AJP, Kronenberg EHA, Van der Spruit R, Burgers JS, Bouma M, Verlee E. . (2013). Het soa-consult.

#### 11.5.4.10. Partnerbehandeling en behandeling van asymptomatische SOI (Seksueel Overdraagbare Infecties)

##### 11.5.4.10.1. Plaats van antibiotica

Wanneer een SOI ontdekt wordt via screening of bij partnerbehandeling gelden soms andere behandelregimes dan bij klinische manifestaties.

Idealiter wordt bij de seksuele partner(s) eerst getest op SOI alvorens behandeling te starten. Wanneer dit niet mogelijk blijkt, kan de behandeling ook blind gestart worden op basis van de vastgestelde infectie bij de 'index-case' ('epidemiologische' behandeling). De seksuele partner(s) sinds het begin van de symptomen (of detectie via



screening) én in de periode voordien dienen opgespoord te worden.

Wanneer een SOI vastgesteld wordt via partneropsporing of screening, dient ook op andere SOI getest en counseling voorzien te worden.

Meer info over diagnose en opvolging van SOAs en partnerbehandeling via de *SOA-tool* van het KCE.

Om herinfectie te voorkomen wordt de patiënt aangeraden geen seksueel contact te hebben tot minstens 7 dagen na de start van de behandeling bij zichzelf en de partner(s) én zo lang er symptomen zijn (bij de partner) (GRADE 1C\*).

#### **11.5.4.10.2. Antimicrobiële behandeling**

#### **11.5.4.10.3. Referenties**

- AB, E., et al., *NHG-standaard: Het soa-consult*. 2022.
- Jespers V, et al., *Diagnose en aanpak van gonorroe en syfilis. Good Clinical Practice (GCP)*. Brussel. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2019. KCE report 310A. Beschikbaar op <https://kce.fgov.be/nl/publicaties/alle-rapporten/diagnose-en-aanpak-van-gonorroe-en-syfilis>.
- Unemo, M., et al., *2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. International Journal of STD & AIDS*, 2020.
- Cornelissen, T., et al., *WOREL - Richtlijnen voor de diagnose, behandeling, opvolging en verwijzing van infecties met Chlamydia trachomatis (CT) in de eerste lijn*. 2019.
- Lanjouw, E., et al., *2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. International journal of STD & AIDS*, 2016. 27(5): p. 333-48.
- De Baetselier, I., et al., *Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium – 2021*. 2021.
- Hazra, A., M.W. Collison, and A.M. Davis, *CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*, 2021. JAMA, 2022. 327(9): p. 870-871.

### **11.5.5. Gastro-intestinale infecties**

#### **11.5.5.1. Acute gastro-enteritis (geen reizigersdiarree)**

Een acute gastro-enteritis is meestal van virale oorsprong en kent doorgaans een spontaan gunstig klinisch verloop met verdwijnen van de klachten binnen een periode van twee weken.

##### **11.5.5.1.1. Plaats van antibiotica**

**Antibiotica zijn in de regel niet geïndiceerd bij een patiënt met acute gastro-enteritis (GRADE 1B).**

De behandeling moet in de eerste plaats gericht zijn op de preventie of de correctie van dehydratatie.

**Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij:**

**Hospitalisatie is aangewezen bij:**

Overleg met gastro-enteroloog is geïndiceerd bij patiënten met inflammatoir darmlijden.

*Een stoelgangsonderzoek kan overwogen worden bij **aanhoudende diarree** (>10 dagen) teneinde een eventuele oorzakelijke behandeling in te stellen (GRADE 2C), alsook **vóór de start van een empirische behandeling**.*

##### **11.5.5.1.2. Antimicrobiële behandeling**

##### **11.5.5.1.3. Referenties**

- Diarrhée aiguë bénigne chez un adulte - Premiers Choix Prescrire, actualisation décembre 2018 Rev Prescrire 2019 ; 39 (424) : 120
- RIZIV 2016 Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport [https://www.riziv.fgov.be/sitecollectiondocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/sitecollectiondocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- DUODECIM. (2015). Diarree veroorzaakt door microben.



- NHG -Belo JN, B. M., Brühl PhC, Lemmen WH, Pijpers MAM, Van den Donk M, Burgers JS, Bouma M, Loogman MCM. (2014). NHG-Standaard Acute diarree.
- Gottlieb, T., & Heather, C. S. Diarrhoea in adults (acute). BMJ clinical evidence, 2011.

### 11.5.5.2. Diverticulitis

#### 11.5.5.2.1. Plaats van antibiotica

Er is weinig bekend over het natuurlijk verloop en de prognose van diverticulitis maar recent onderzoek toont aan dat **antibiotica niet nuttig zijn voor de behandeling van ongecompliceerde diverticulitis (GRADE 1A)**.

**Antibiotica zijn wel geïndiceerd:**

**Hospitalisatie** is geïndiceerd bij ernstig inflammatoir syndroom of sepsis (GRADE 1C\*)

#### 11.5.5.2.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.5.2.3. Referenties

- Diverticulite aiguë du côlon. Une évolution souvent favorable sans hospitalisation ni antibiotique Rev Prescrire 2018 ; 38 (421) : 837-842
- Chevalier, P. Antibiotica hebben geen meerwaarde bij patiënten met acute, ongecompliceerde diverticulitis: de bevestiging. Minerva. 15/02/2018
- Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N, et al; Dutch Diverticular Disease (3D) Collaborative Study Group. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT proven uncomplicated acute diverticulitis. Br J Surg 2017;104:52-61. DOI: 10.1002/bjs.10309
- HAS. Prise en charge médicale et chirurgicale de la diverticulite colique Novembre 2017 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/fs\\_diverticulite\\_v5.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/fs_diverticulite_v5.pdf)

### 11.5.5.3. Peri-anaal abces

#### 11.5.5.3.1. Plaats van antibiotica

**De behandeling van een peri-anaal abces is in de eerste plaats chirurgisch met incisie en drainage (GRADE 1C\*).** De plaats van antibiotica preoperatief in de ambulante praktijk is onduidelijk.

#### 11.5.5.3.2. Referenties

- Ommer A, Herold A, Berg E, Fürst A, Sailer M, Schiedect T. S3 Guideline: anal abcess. J Colorectal Dis 2012; 27: 831-837.

### 11.5.5.4. Eradicatie van *Helicobacter pylori*

#### 11.5.5.4.1. Plaats van antibiotica

**Wanneer *Helicobacter pylori* is aangetoond bij patiënten met een duodenaal ulcus (GRADE 1A), een maagulcus (GRADE 1B) of dyspepsie (GRADE 1A) is een eradicatietherapie aangewezen.**

#### 11.5.5.4.2. Antimicrobiële behandeling

#### 11.5.5.4.3. Referenties

- Ford, A. C., Gurusamy, K. S., Delaney, B., Forman, D., & Moayyedi, P. (2016). Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. The Cochrane database of systematic reviews, 4, Cd003840. doi:10.1002/14651858.CD003840.pub5
- Après antibiothérapie, vérifier la disparition de *H. pylori* par un test non invasif Rev Prescrire 2015 ; 35 (384) : 759
- Prescrire Rédaction. Infection par *Helicobacter pylori* et ulcère gastrique ou duodéal. Rev Prescrire



2015;35:756-62.

- Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4052.
- Ferrant L. Eradicatie van *Helicobacter pylori* bij functionele dyspepsie. *Minerva* 2012;11(8):99-100.
- Mazzoleni LE, Sander GB, de Magalhaes Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1929-36.

### 11.5.6. Tandgerelateerde infecties in de mond

Bij abscessen in het melkgebit of in het definitieve gebit zijn antibiotica zelden aangewezen. Patiënten met een abces in de mond worden best naar een tandarts verwezen voor tandheelkundige behandeling ("source control"). Meer informatie kan u hierover vinden in de <https://kce.fgov.be/nl/richtlijn-voor-het-rationeel-voorschrijven-van-antibiotica-in-de-tandartspraktijk>.

#### 11.5.6.1. Referenties

- Leroy R, Bourgeois J, Verleye L, Declerck D, Depuydt P, Eloit A, Carvalho JC, Teughels W, Cauwels R, Leprince J, Toma S, Michiels K, Aryanpour S, Vanden Abbeele A, De Bruyne M. Guideline on the prudent prescription of antibiotics in the dental office. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2020. *KCE Reports 332. D/2020/10.273/23*.

### 11.5.7. Oftalmologische infecties

#### 11.5.7.1. Acute conjunctivitis

##### 11.5.7.1.1. Plaats van antibiotica

Acute conjunctivitis geneest niet sneller met antibiotica dan met placebo, ook als na twee weken blijkt dat de oorzaak bacterieel is. **Daarom zijn antibiotica bij een gezonde persoon in de regel niet geïndiceerd** (GRADE 1A).

**Antibiotica kunnen overwogen** worden bij ernstige klachten, dragers van contactlenzen of als na 3 à 4 dagen spoelen met water geen verbetering optreedt (GRADE 2C).

**Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij risicopatiënten.** De arts oordeelt op basis van risicofactoren, voorgeschiedenis en kliniek wie die risicopatiënten (kunnen) zijn, bijvoorbeeld immunogecompromitteerde patiënten of mensen met vooraf bestaande oogaandoeningen (GRADE 1C\*).

**Bij kinderen jonger dan 1 maand** wordt advies van de pediater of oftalmoloog gevraagd omwille van de mogelijkheid van een maternale infectie als oorzaak, zoals chlamydia of gonorrroe (GRADE 1C\*).

##### 11.5.7.1.2. Antimicrobiële behandeling

##### 11.5.7.1.3. Referenties

- Conjunctivites présumées bactériennes. *La Revue Prescrire* 2018; 38: 61-64
- NHG (2017). NHG-Standaard Rood oog en oogtrauma (Tweede herziening): <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/rood-oog-en-oogtrauma>
- RIZIV. Geneesmiddelen, C. v. d. E. v. d. M. P. i. (2016). Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering 2 juni 2016. Juryrapport Retrieved from [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20160602.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20160602.pdf)
- Sheikh, A., Hurwitz, B., van Schayck, C. P., McLean, S., & Nurmatov, U. (2012). Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *The Cochrane database of systematic reviews*(9), CD001211. doi:10.1002/14651858.CD001211.pub3
- Epling, J. (2012). Bacterial conjunctivitis. *BMJ clinical evidence*, 2012.
- Rose PW, Harnden A, Brueggemann AB, Perera R, Sheikh A, Crook D, Mant D. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-



controlled trial. Lancet 2005; 366 :37-43.

- Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJE, Bink D, Sloos JH, van Weert HCP. The treatment of acute infectious conjunctivitis with fusidic acid: a randomized controlled trial. Br J Gen Pract 2005; 55 : 924-30.

### 11.5.8. Antibioticabeleid en beheersing van zorginfecties in woonzorgcentra

Zie <https://farmaka.bcfi.be/nl/formularium> > Infectieziekten > Verantwoord antibioticabeleid in WZC's.

### 11.5.9. *S. aureus* en MRSA

Het geslacht *Staphylococcus* omvat meer dan 20 soorten. *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* en *S. saprophyticus* worden bij de mens het meest geïsoleerd. Het ziekmakende en verspreidende vermogen van een *S. aureus*-stam wordt grotendeels bepaald door de aanwezigheid van virulentiefactoren, zoals de exotoxinen Toxische Shock Syndroom Toxine-1 (TSST-1) en het Panton-Valentine Leukocidine (PVL).

PVL is een *S. aureus*-exotoxine dat kan leiden tot abcederende en necrotiserende infecties van de huid, subcutaan weefsel en de longen. De laatste jaren is wereldwijd vooral een toename te zien van infecties van de huid en weke delen met PVL-positieve *S. aureus*-stammen. PVL-productie kan zowel voorkomen bij MRSA als bij methicilline-gevoelige *S. aureus* (MSSA). Algemeen is minder dan 5% van de *S. aureus*-stammen PVL-positief. Echter, het merendeel van de *S. aureus*-stammen (in de tweede lijn) die geassocieerd zijn met abcederende infecties die buiten het ziekenhuis zijn ontstaan, zijn PVL-positief.

#### *S. aureus*

- *Gezinssituatie*
  - Bij een patiënt met *S. aureus*-infectie wordt alleen de betrokken patiënt behandeld. Overige maatregelen zijn niet nodig, tenzij meerdere gezinsleden zijn aangetast (zie verder).
  - Indien er sprake is van een PVL+ *S. aureus* of recidiverende PVL- *S. aureus*, moet de patiënt na behandeling ook gedekoloniseerd worden.
  - In geval van recidiverende huidletsels met PVL + *S. aureus* of een uitbreiding binnen het gezin, moeten naast de patiënt (na behandeling) ook de gezinsleden mee gedekoloniseerd worden, ongeacht of deze drager zijn of niet. Deze dekolonisatie start voor alle gezinsleden op één zelfde dag, nadat alle huidletsels genezen zijn.
- *Collectiviteit*
  - Bij een uitbraak met *S. aureus* in een collectiviteit is bronopsporing en contactonderzoek aangewezen. Contacteer hiervoor de provinciale dienst voor infectieziektenbestrijding. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie> of [https://www.wiv-isp.be/matra/cf/cf\\_declarer.aspx](https://www.wiv-isp.be/matra/cf/cf_declarer.aspx)
  - Kinderen met impetigo mogen in principe school of kinderdagverblijf bezoeken. In uitzonderingsgevallen kan het team Infectieziektebestrijding adviseren om in een schoolklas of in een groep van een kinderdagverblijf waar meerdere (> dan 3 bevestigde gevallen in een maand) kinderen impetigo hebben, óf wanneer een kind uitgebreide laesies heeft, de kinderen/het kind pas toe te laten 24 tot 48u na start van behandeling met antibiotica of als de blaasjes zijn ingedroogd. Ingedroogde blaasjes zijn niet besmettelijk.
  - Kinderen of personen, waarbij de hand- en wondhygiëne niet kan worden gegarandeerd, of waarbij het letsel niet/onvoldoende kan worden afgedekt, laat men niet naar de kinderopvang/school/instelling/werk gaan tot de wonde genezen is. Tevens niet deelnemen aan contactsporten en sporten waarbij toestellen gedeeld worden. Ook het gebruik van wellness (inclusief massages) en zwembaden zijn tot genezing van het letsel niet toegestaan.

#### 11.5.9.2. MRSA

- *Gezinssituatie*
  - Bij een patiënt met een MRSA infectie wordt alleen de betrokken patiënt behandeld, zo nodig in



overleg met de microbioloog of infectioloog. Na de behandeling moet de patiënt ook gedekoloniseerd worden.

- In geval van recidiverende huidletsels met PVL + MRSA of een uitbreiding binnen het gezin, moeten naast de patiënt (na behandeling) ook de gezinsleden mee gedekoloniseerd worden, ongeacht of zij drager zijn of niet. Deze dekolonisatie start voor alle gezinsleden op éénzelfde dag, nadat alle huidletsels genezen zijn.
- *Collectiviteit*
  - Bij een uitbraak met *S. aureus* in een collectiviteit is bronopsporing en contactonderzoek aangewezen. Contacteer hiervoor de provinciale dienst voor infectieziektenbestrijding. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie> of [https://www.wiv-isp.be/matra/cf/cf\\_declarer.aspx](https://www.wiv-isp.be/matra/cf/cf_declarer.aspx)
  - Kinderen of personen, waarbij de hand- en wondhygiëne niet kan worden gegarandeerd, of waarbij het letsel niet/onvoldoende kan worden afgedekt, laat men niet naar de kinderopvang/school/instelling/werk gaan tot de wonde genezen is. Tevens niet deelnemen aan contactsporten en sporten waarbij toestellen gedeeld worden. Ook het gebruik van wellness (inclusief massages) en zwembaden zijn tot genezing van het letsel niet toegestaan.

### 11.5.9.3. Referenties

- Agentschap Zorg en Gezondheid . Richtlijn infectieziektenbestrijding Vlaanderen. Staphylococcus Aureus-infecties, inclusief MRSA.
- [https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Staphylococcus%20aureus\\_2017\\_NH.pdf](https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Staphylococcus%20aureus_2017_NH.pdf)
- <https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>

### 11.5.9.4. Folders

- AViQ : Familles Santé Handicap. Déclaration des maladies transmissibles. Staphylocoque doré résistant à la méthicilline d'origine communautaire [https://www.wiv-isp.be/matra/PDFs/2017\\_info%20MRSA%20grand%20public.pdf](https://www.wiv-isp.be/matra/PDFs/2017_info%20MRSA%20grand%20public.pdf)
- Agentschap Zorg en Gezondheid. Folder CA-MRSA. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/folder-ca-mrsa>

## 11.5.10. Methodologie van de update van de gids 2019/2021

### Medewerkers editie 2019/2021

- Auteursgroep - UGent: prof.dr. An De Sutter, dr. Veerle Piessens, dr. Tom Poelman, dr. Kaatje Van Roy.

- Algemene coördinatie - BAPCOC - Humane pijler: Liesbet Dedroog, Anne Ingenbleek, apr. Hanne-Lore Segers, apr. Joke Wuyts, PhD.

De herziening van de BAPCOC-gids is gebaseerd op de bestaande richtlijnen van goede kwaliteit, aangevuld met systematische literatuurreviews.

### 1<sup>e</sup> stap: bestaande richtlijnen

- Indien er een recente/up-to-date (d.w.z. vermelding 'actueel' en minimaal jonger dan 2011) richtlijn bestaat van **Domus Medica**, **WOREL** of **NHG**, namen we dit als basis voor de update van de BAPCOC-gids. Ook **La Revue Prescrire** werd telkens geraadpleegd. Deze keuze is gebaseerd op het feit dat deze richtlijnen van goede kwaliteit zijn en het meest relevant zijn voor de Belgische context.
- Voor aandoeningen **bij kinderen** werd bijkomend ook steeds gekeken naar de **RIZIV consensusvergadering 2016** 'Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg'.
- We zochten telkens naar **Cochrane systematic reviews** gepubliceerd sinds de vorige versie van de BAPCOC-gids.
- We keken telkens ook of er een review van **BMJ Clinical Evidence** over het topic bestaat. Deze richtlijnen worden niet meer geactualiseerd sinds 2015. Enkel indien relatief recent en er weinig andere info



voorhanden was, gebruikten we dit als bron.

- Indien er geen (recente/up-to-date) richtlijn van Domus Medica, WOREL, NHG of La Revue Prescrire was, zochten we ook bij de **NICE** (VK), **SIGN** guidelines (Schotland) en **HAS** (Frankrijk).
- Voor de urogenitale infecties keken we bijkomend ook naar guidelines opgesteld door **BASHH** (VK), de **CDC STD treatment guidelines 2015**, en International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) [www.iusti.org](http://www.iusti.org) (VK).
- Vervolgens gingen we ook nog enkele andere Belgische bronnen na, zoals Minerva-EBM tijdschrift, **Folia** en **transparantiefiches van BCFI** en **KCE**-rapporten. Relevante adviezen van de **Hoge Gezondheidsraad** werden bekeken indien deze voorhanden waren (voornamelijk in het kader van vaccinaties).
- Buitenlandse bronnen werden enkel gebruikt voor het bepalen van de **indicatie voor een antimicrobiële behandeling**. Wat betreft de **keuze van de moleculen** werd zoveel mogelijk rekening gehouden met Belgische bronnen en resistentiecijfers.

## 2<sup>e</sup> stap: literatuur search in Pubmed

- Vervolgens werd voor elke ziekte systematisch gekeken of er nog andere recente systematische literatuuronderzoeken of RCTs bestaan: hiervoor stelden we telkens een zoekstrategie op in **Pubmed** met als startdatum de zoekdatum van de richtlijn(en) waarop we ons baseerden (vermeld of anders geschat op basis van publicatiedatum). De gevonden artikels werden op titel en desgevallend op abstract gescreend en indien relevant, volledig bekeken.
- Op basis van deze nieuwe informatie werd indien nodig de eerste versie voor de nieuwe BAPCOC gids aangepast.

## 3<sup>de</sup> stap: bespreking

- Elke richtlijn (indicatie/keuze/onderbouwing) werd uitvoerig besproken in de auteursgroep waarna de definitieve tekst werd opgesteld.

## 4<sup>de</sup> stap: experten

- Elke richtlijn werd nagelezen en becommentarieerd door ten minste één expert in de behandelde infectie. Alle onderbouwde opmerkingen werden besproken en verwerkt.

## 5<sup>de</sup> stap: validatie

Ten slotte werden alle richtlijnen doorgenomen door de validatiecommissie die als volgt was samengesteld:

Dr. Berrewaerts Marie-Astrid, SSMG  
Dr. Bonnelance Audrey, SSMG  
Prof. Dr. Boüüaert Corinne, ULiège  
Dr. Bruwier Geneviève, SSMG  
Prof. Dr. Christiaens Thierry, UGent  
Ir. Claeys Diederica, AFMPS  
Prof. Dr. Coenen Samuel, BAPCOC & Domus Medica  
Dr. De Loof Geert, CBIP  
Prof. Dr. De Munter Paul, UZ Leuven  
Dr. Eeckeels Patricia, SSMG  
Dr. Fontaine Jimmy, SSMG  
Apr. Geslin Laure, AFMPS  
Dr. Goudjil Sonia, SSMG  
Dr. Gryndonck Lies, INAMI  
Dr. Hanset Michel, MG, MCC indépendant  
Dr. Konopnicki Deborah, CHU Saint-Pierre  
Dr. Lemper Jean-Claude, Silva Medical  
Apr. Maesschalck Joris, APB



Dr. Orban Thomas, SSMG  
 Dr. Parada Alberto, SSMG  
 Dr. Vanderstraeten Jacques, SSMG  
 Prof. Dr. Velghe Anja, UZ Gent  
 Prof. Dr. Verhaegen Jan, UZ Leuven

Deze commissie kwam drie maal samen in aanwezigheid van de vertegenwoordigers van BAPCOC. Alle opmerkingen werden besproken en de besluiten werden in de gids verwerkt.

### Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk versus in ziekenhuizen.

Beide gidsen werden vergeleken. In de regel is er een goede overeenkomst. Eventuele discrepanties zijn te verklaren door het verschil in populatie en ernst van de infectie in het ziekenhuis versus in de ambulante praktijk.

### GRADE

Er werd op basis van de evidentie die we gevonden hebben een GRADE toegekend aan alle indicaties en aanbevelingen.

Aan de keuze van antibiotica werd geen GRADE toegekend. Over het algemeen wordt de keuze van een antibioticum vooral bepaald op basis van bacteriologische gegevens i.v.m. de lokale resistentie- of gevoeligheidscijfers.

Voor de toekenning volgen we de richtlijnen van de GRADE working group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; [www.gradeworkinggroup.org/index.htm](http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm)). Enkel voor GRADE 1C wijken we hier licht van af en noteren dit dan ook als 1C\*.

| Graden van aanbeveling                                          | Voordelen versus nadelen en risico's                   | Methodologische kwaliteit van de studies                                            | Implicaties                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1A:</b> Sterke aanbeveling, hoge graad van evidentie         | Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's | RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies | Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden                     |
| <b>1B:</b> Sterke aanbeveling, matige graad van evidentie       | Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's | RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies             | Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden                     |
| <b>1C*:</b> Sterke aanbeveling, (zeer) lage graad van evidentie | Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's | Observationele studies of casestudies (*zie opmerking)                              | Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere evidentie beschikbaar komt                                |
| <b>2A:</b> Zwakke aanbeveling, hoge graad van evidentie         | Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's          | RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies | Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden |
| <b>2B:</b> Zwakke aanbeveling, matige graad van evidentie       | Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's          | RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies             | Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang                                                       |



|                                                                |                                                                        |                                       |                                                                              |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                |                                                                        |                                       | omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden                        |
| <b>2C:</b> Zwakke aanbeveling, (zeer) lage graad van evidentie | Onzekerheid over voor- en nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk | Observationele studies of casestudies | Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen even goed te verantwoorden zijn |

1C\* in deze gids betekent: sterke aanbeveling gebaseerd op de principes van Good Clinical Practice (GPP) of op studies met minder grote bewijskracht (observationele of case studies).

### 11.5.11. Steekkaarten

- De *steekkaart met indicaties* volgt de indeling van de gids en geeft per pathologie op een beknopte manier de richtlijn voor antimicrobiële behandeling. Ze is voornamelijk bedoeld voor artsen in de eerstelijnsgezondheidszorg die antibiotica voorschrijven.

- De *steekkaart met de innamemodaliteiten voor eerste uitgifte* geeft de posologie en de bijzonderheden weer waarmee de patiënt rekening moet houden bij het volgen van de antimicrobiële behandeling. Deze steekkaart is dan ook voornamelijk bedoeld voor de officina-apothekers die de patiënt hiermee snel en efficiënt kunnen informeren.

## Referentielijst

1. **BMJ Best Practice**, *Bacterial meningitis in children>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000280/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-11-01)
2. **BMJ Best Practice**, *Bacterial meningitis in adults>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/135/management-approach> (geraadpleegd op 2023-11-01)
3. **BMJ Best Practice**, *Community-acquired pneumonia (non COVID-19)>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000108/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-11-01)
4. **BMJ Best Practice**, *Hospital-acquired pneumonia (non COVID-19)>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000092/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-11-01)
5. **BMJ Best Practice**, *Sepsis in children>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1201/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-11-01)
6. **BMJ Best Practice**, *Sepsis in adults>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000098/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-11-01)
7. **BMJ Best Practice**, *Acute bronchitis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/135/management-approach> (geraadpleegd op 2023-11-01)
8. **Worel**, *richtlijn Acute Rinosinusitis*, [https://ebpnet.be/sites/default/files/2023-10/Richtlijn%20acute%20rinosinusitis\\_gevalideerd\\_NL\\_def%20%283%29.pdf](https://ebpnet.be/sites/default/files/2023-10/Richtlijn%20acute%20rinosinusitis_gevalideerd_NL_def%20%283%29.pdf) (geraadpleegd op 2023-11-14)
9. **Worel**, *Richtlijn Acute keelpijn*, <https://www.worel.be/web/document?parameters=%7B%22PublicationId%22%3A%22D92B07FD-D857-4754-A153-A80700AFC55C%22%7D> (geraadpleegd op 2017-10-09)
10. **BMJ Best Practice**, *Pulmonary tuberculosis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/165/management-approach> (geraadpleegd op 2023-11-02)
11. **Dynamed**, *Prevention of Opportunistic Infections in Patients With HIV>Overview and Recommendations>Background*, [https://www.dynamed-com.gateway2.cdhl.be/management/prevention-of-opportunistic-infections-in-patients-with-hiv#OVERVIEW\\_MANAGEMENT](https://www.dynamed-com.gateway2.cdhl.be/management/prevention-of-opportunistic-infections-in-patients-with-hiv#OVERVIEW_MANAGEMENT) (geraadpleegd op 2023-11-02)
12. **BAPCOC**, *BAPCOC Gids Anti-infectieuze behandeling*, [https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc\\_gids\\_antiinfectieuze\\_behandeling\\_2022.pdf](https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc_gids_antiinfectieuze_behandeling_2022.pdf) (geraadpleegd op 2023-11-01)
13. **BAPCOC**, *Richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen 2017*, [https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc\\_guidelineshospi\\_2017\\_sbimc-bvkm\\_nl\\_v1.pdf](https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshospi_2017_sbimc-bvkm_nl_v1.pdf) (geraadpleegd op 31-01-2024)



14. **KCE**, *Richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartspraktijk*, via <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1322?searchTerm=tand> (geraadpleegd op 2020-11-01)
15. **KCE**, *Guide clinique pour la prescription prudente d'antibiotiques en pratique dentaire*, <https://ebpnet.be/fr/ebsources/1322?searchTerm=tand> (geraadpleegd op 2020-11-01)
16. **Dynamed**, *Penicillin Allergy>Long-Term Management of Type I Allergy>Alternative Antibiotics>Antibiotic Selection*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/penicillin-allergy#ALTERNATIVE\\_ANTIBIOTICS](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/penicillin-allergy#ALTERNATIVE_ANTIBIOTICS) (geraadpleegd op 2023-11-24)
17. **Dynamed**, *Penicillin Allergy>Long-Term Management of Type I Allergy>Overview of Long-Term Management*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/penicillin-allergy#GUID-B13BD84B-5658-48A1-A4F7-1FCAA327A225> (geraadpleegd op 2023-11-24)
18. **CDS**, *SDI treatment guidelines, 2021>managing persons who have a history of penicillin allergy*, <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/penicillin-allergy.htm> (geraadpleegd op 2024-01-10)
19. **Picard Matthieu ; Robitaille Geneviève ; Karam Fatiha ; Daigle Jean-Marc ; Bédard François ; Biron Éric ; Tardif Mélanie R ; Lacombe-Barrios Jonathan ; Bégin Philippe**, *Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses.*, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31170539>
20. **Romano Antonino ; Valluzzi Rocco Luigi ; Caruso Cristiano ; Maggioletti Michela ; Quarantino Donato ; Gaeta Francesco**, *Cross-Reactivity and Tolerability of Cephalosporins in Patients with IgE-Mediated Hypersensitivity to Penicillins.*, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29408440>
21. **BMJ Best Practice**, *Epiglottitis>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/452/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-11-24)
22. **Dynamed**, *Penicillin Allergy>Long-Term Management of Type I Allergy>Alternative Antibiotics*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/penicillin-allergy#ALTERNATIVE\\_ANTIBIOTICS](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/penicillin-allergy#ALTERNATIVE_ANTIBIOTICS) (geraadpleegd op 2023-11-24)
23. **BMJ Best Practice**, *Urethritis>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/54/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-11-24)
24. **BMJ Best Practice**, *Bacterial meningitis in children, Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000280/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-11-24)
25. **Deak D. ; Outtersen K. ; Powers J. H. ; Kesselheim A. S.**, *Progress in the Fight Against Multidrug-Resistant Bacteria? A Review of U.S. Food and Drug Administration-Approved Antibiotics, 2010-2015*, *Ann Intern Med*, 2016, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27239977>
26. **Prescrire Rédaction**, *Ceftazidime + avibactam - Zavicefta®. Une option en cas de résistance aux céphalosporines*, *La Revue Prescrire*, 2017
27. **Prescrire Rédaction**, *Ceftolozane + tazobactam (zerbaxa®) et pneumonies nosocomiales*, *La Revue Prescrire*, 2020
28. **Prescrire Rédaction**, *Ceftolozane + tazobactam (zerbaxa®) et infections urinaires ou intra-abdominales*, *La Revue Prescrire*, 2017
29. **The Medical Letter**, *Ceftolozane/Tazobactam (Zerbaxa) – A New Intravenous Antibiotic*, *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 2015
30. **Zorginstituut Nederland**, *macroliden*, [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/macroliden#macroliden\\_typerende\\_bijwerkingen](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/macroliden#macroliden_typerende_bijwerkingen)
31. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Antimicrobial Agents>Macrolide Antibiotics*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67> (geraadpleegd op 2023-10-16)
32. **Singer Pierre ; Blaser Annika Reintam ; Berger Mette M ; Alhazzani Waleed ; Calder Philip C ; Casaer Michael P ; Hiesmayr Michael ; Mayer Konstantin ; Montejo Juan Carlos ; Pichard Claude ; Preiser Jean-Charles ; van Zanten Arthur R H ; Oczkowski Simon ; Szczeklik Wojciech ; Bischoff Stephan C**, *ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit.*, *Clin Nutr*, 2019,



- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30348463>
33. **Chen Yi-Ting ; Tai Kuan-Yu ; Lai Pei Chun ; Huang Yen Ta**, *Should we believe the benefit of intravenous erythromycin in critically ill adults with gastric feeding intolerance? Reinspecting the pieces of evidence from a series of meta-analyses.*, JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2022, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35188672>
  34. **Goelen Nick ; Jones Mike ; Huang I-Hsuan ; Carbone Florenca ; Janssen Pieter ; Tack Jan**, *Do prokinetic agents provide symptom relief through acceleration of gastric emptying? An update and revision of the existing evidence.*, United European Gastroenterol J, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36714973>
  35. **error : authors is missing**, *Medicamenteuze behandeling van gastroparese* (geraadpleegd op 2008)
  36. **Dynamed**, *Nontuberculous Mycobacterial Infections Overview>Treatment>Treatment of Pulmonary Disease*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/nontuberculous-mycobacterial-infections-overview#GUID-AEE9BFB9-6BAB-4C1E-932A-29385B43AE3C> (geraadpleegd op 2023-11-02)
  37. **BMJ Best Practice**, *Toxoplasmosis>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/557/treatment-algorithm#!> (geraadpleegd op 2023-11-07)
  38. **BMJ Best Practice**, *Rosacea>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/102/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-18)
  39. **Dynamed**, *Rosacea>Management>Inflammatory Papules and Pustules>Oral Medications for Inflammatory Papules and Pustules of Rosacea>Doxycycline and Other Tetracyclines*, [https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/rosacea#TOPIC\\_ZTF\\_LNR\\_BWB\\_DOXY](https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/rosacea#TOPIC_ZTF_LNR_BWB_DOXY) (geraadpleegd op 2024-06-18)
  40. **Dynamed**, *Tigecycline>Medication Safety>Precautions*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/tigecycline#GUID-058526AB-9377-447E-B587-E481CE5DA3CD> (geraadpleegd op 2023-11-02)
  41. **Dynamed**, *Clindamycin hydrochloride>Dosing/Administration>Adult Dosing*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/clindamycin-hydrochloride#GUID-B1873F3F-3DEF-4B4B-B9D7-A42DDD033796> (geraadpleegd op 2023-11-02)
  42. **Dynamed**, *Toxoplasmosis>Prevention and Screening>Prevention>Prophylaxis for patient with HIV*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/toxoplasmosis#GUID-A256DA41-A138-4C8B-AA0C-3520B830F8DF> (geraadpleegd op 2023-11-02)
  43. **CDC**, *Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*, <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm> (geraadpleegd op 2024-01-10)
  44. **BMJ Best Practice**, *Pneumocystis jirovecii pneumonia>Management>Prevention*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/19/prevention> (geraadpleegd op 2023-11-02)
  45. **Stern A. ; Green H. ; Paul M. ; Vidal L. ; Leibovici L.**, *Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients*, <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005590.pub3/full> (geraadpleegd op 2024-01-10)
  46. **Taplitz R.A. ; Kennedy E.B. ; Bow E.J. ; et al**, *Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update*, <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00374> (geraadpleegd op 2024-01-10)
  47. **EACS**, *Pneumocystis jirovecii Pneumonia (PcP)*, <https://eacs.sanfordguide.com/ois/eacs-pneumocystis-jirovecii-pneumonia-pcp> (geraadpleegd op 2024-01-10)
  48. **LAREB**, *Sulfonamiden en trimethoprim bij infecties tijdens de zwangerschap*, <https://www.lareb.nl/mvm-kennis-pagina/Sulfonamiden-en-trimethoprim-bij-infecties-tijdens-de-zwangerschap> (geraadpleegd op 2024-04-02)
  49. **Le CRAT**, *Triméthoprime – Grossesse*, <https://www.lecrat.fr/6669/> (geraadpleegd op 2024-04-02)
  50. **Dynamed**, *Nitrofurantoin>Medication Safety>Precautions*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/nitrofurantoin#GUID-F6687ADD-DAB4-499F-992B-BE9D25F88880> (geraadpleegd op 2023-11-02)
  51. **Rodgers M. ; Machiels J. D.**, *Pulmonale bijwerkingen van nitrofurantoin*, Ge-Bu, 2024



52. **Gupta K. ; Hooton T.M. ; Naber K.G. ; et al**, *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292654/> (geraadpleegd op 2024-01-10)
53. **BMJ Best Practice**, *Acute cystitis>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/298/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-01-10)
54. **VRGT**, *Tuberculose>Info voor professionelen>Artsen en gezondheidswerkers*, <https://tuberculose.vrgt.be/info-voor-professionelen/artsen-en-gezondheidswerkers> (geraadpleegd op 2024-01-10)
55. **NICE**, *Tuberculosis*, NICE Guideline, 2024
56. **Brayfield. A. ; Cadart C.**, *Martindale, The Complete Drug Reference*, <https://www.micromedexsolutions.com/> (geraadpleegd op 2024-12-20)
57. **Zimmerli W. ; Widmer A.F. ; Blatter M. ; Frei R. ; Ochsner P.E.**, *Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605897/> (geraadpleegd op 2024-01-10)
58. **Karlsen Ø.E. ; Borgen P. ; Bragnes B.**, *Rifampin combination therapy in staphylococcal prosthetic joint infections: a randomized controlled trial*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32859235/> (geraadpleegd op 2024-01-10)
59. **Schweizer Marin L ; Furuno Jon P ; Harris Anthony D ; Johnson J Kristie ; Shardell Michelle D ; McGregor Jessina C ; Thom Kerri A ; Cosgrove Sara E ; Sakoulas George ; Perencevich Eli N**, *Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia.*, BMC Infect Dis, 2011, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011388>
60. **Kim Sung-Han ; Kim Kye-Hyung ; Kim Hong-Bin ; Kim Nam-Joong ; Kim Eui-Chong ; Oh Myoung-don ; Choe Kang-Won**, *Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia.*, Antimicrob Agents Chemother, 2008, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984229>
61. **Stryjewski Martin E ; Szczech Lynda A ; Benjamin Daniel K ; Inrig Julia K ; Kanafani Zeina A ; Engemann John J ; Chu Vivian H ; Joyce Maria J ; Reller L Barth ; Corey G Ralph ; Fowler Vance G**, *Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia.*, Clin Infect Dis, 2007, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17173215>
62. **Jones B. E. ; Ying J. ; Stevens V. ; Haroldsen C. ; He T. ; Nevers M. ; Christensen M. A. ; Nelson R. E. ; Stoddard G. J. ; Sauer B. C. ; Yarbrough P. M. ; Jones M. M. ; Goetz M. B. ; Greene T. ; Samore M. H.**, *Empirical Anti-MRSA vs Standard Antibiotic Therapy and Risk of 30-Day Mortality in Patients Hospitalized for Pneumonia*, JAMA Intern Med, 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32065604> | [https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2760778/jamainternal\\_jones\\_2020\\_oi\\_190118.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2760778/jamainternal_jones_2020_oi_190118.pdf)
63. **BMJ Best Practice**, *Clostridioides difficile-associated disease> Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/230/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-01-10)
64. **Gentry Chris A ; Campbell Darien L ; Williams Riley J**, *Outcomes associated with recent guideline recommendations removing metronidazole for treatment of non-severe Clostridioides difficile infection: a retrospective, observational, nationwide cohort study.*, Int J Antimicrob Agents, 2021, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33465458>
65. **Sakoulas G.**, *Does Prior Evidence of Macrolide Allergy Portend Subsequent Fidaxomicin Allergy?*, NEJM J Watch, 2025
66. **BMJ Best Practice**, *Dermatophyte infections>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/119/management-approach> (geraadpleegd op 2023-11-06)
67. **Van Baalen J. ; Claassen N. ; Greving J. ; Et al.**, *NHG-Standaard Dermatomycosen*, NHG, 2022
68. **BMJ Best Practice**, *Systemic candidiasis>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1062/treatment-algorithm#!> (geraadpleegd op 2023-11-06)
69. **Dynamed**, *Overview of Systemic Antifungal Therapy*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/drug-review/overview-of-systemic-antifungal-therapy#GUID-62FE285C-C18C-43BD-B1A7-C113AAF9FB36> (geraadpleegd op 2023-11-06)



70. **BMJ Best Practice,** *Leishmaniasis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/527/management-approach> (geraadpleegd op 2023-11-06)
71. **Dynamed,** *Nystatin>Dosing/Administration>Adult Dosing*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/nystatin> (geraadpleegd op 2023-11-06)
72. **Elpern David J. ; Fedorowicz Z. ; Randall Dan,** *Dynamed > Tinea Capitis*, DynaMed, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/tinea-capitis>
73. **Dynamed,** *Dermatophyte infections>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/119/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-30)
74. **Dynamed,** *Ivermectin>Dosing/Administration*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/ivermectin> (geraadpleegd op 2023-11-06)
75. **Dynamed,** *Mebendazole>Dosing/Administration*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/mebendazole> (geraadpleegd op 2023-11-06)
76. **Dynamed,** *Whipworm Infection>Management>Medications>Benzimidazoles*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/whipworm-infection#GUID-F2D055EF-F39C-4834-9091-BE7A9E8F2846> (geraadpleegd op 2023-11-06)
77. **BMJ Best Practice,** *Tapeworm infection>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/358/treatment-algorithm?q=Tapeworm%20infection&c=suggested> (geraadpleegd op 2023-11-06)
78. **error : authors is missing,** *Worminfecties (mei 2019)*, NHG, <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/worminfecties#volledige-tekst>
79. **error : authors is missing,** *Worminfecties*, Farmacotherapeutisch Kompas, 2025, [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/worminfecties#worminfecties\\_behandelplan\\_5](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/worminfecties#worminfecties_behandelplan_5)
80. **Dynamed,** *Malaria Prophylaxis for Travelers>Chemoprophylaxis>Prophylactic agents*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/prevention/malaria-prophylaxis-for-travelers#PROPHYLACTIC\\_AGENTS](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/prevention/malaria-prophylaxis-for-travelers#PROPHYLACTIC_AGENTS) (geraadpleegd op 2023-11-07)
81. **BMJ Best Practice,** *Malaria>Prevention*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/prevention> (geraadpleegd op 2023-11-07)
82. **BMJ Best Practice,** *Assessment of fever of unknown origin in adults>Diagnosis>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/375/diagnosis-approach> (geraadpleegd op 2023-11-07)
83. **BMJ Best Practice,** *Malaria infection>Diagnosis> Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/diagnosis-approach> (geraadpleegd op 31-01-2024)
84. **Dynamed,** *Mefloquine>Medication Safety*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/mefloquine#GUID-EC10474C-E366-4C49-A3BC-1A2B552FE147> (geraadpleegd op 2023-11-07)
85. **BMJ Best Practice,** *Malaria>Management>Prevention*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/prevention> (geraadpleegd op 2023-11-07)
86. **BMJ Best Practice,** *Malaria>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/management-approach> (geraadpleegd op 2023-11-07)
87. **BMJ Best Practice,** *Malaria>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/161/treatment-algorithm#!> (geraadpleegd op 2023-11-07)
88. **BMJ Best Practice,** *Giardiasis>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/353/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-11-07)
89. **BMJ Best Practice,** *Vaginitis>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/75/treatment-algorithm#!> (geraadpleegd op 2023-11-12)
90. **Dynamed,** *Amebiasis>Management*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/amebiasis#TREATMENT\\_OVERVIEW](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/amebiasis#TREATMENT_OVERVIEW) (geraadpleegd op 2023-12-15)
91. **error : authors is missing,** *Clostridioides difficile-associated disease*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/230/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2025-01-23)



92. **BMJ Best Practice**, *Pneumocystis jirovecii pneumonia>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/19/management-approach> (geraadpleegd op 2023-11-07)
93. **BMJ Best Practice**, *Pneumocystis jirovecii pneumonia>Management>Prevention*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/19/prevention> (geraadpleegd op 2023-11-07)
94. **Dynamed**, *Atovaquone>Dosing/Administration>Adult Dosing*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/atovaquone#GUID-6A915CBC-E23B-4CB7-BA83-891C7204F7DA> (geraadpleegd op 2023-11-07)
95. **Dynamed**, *Pentamidine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/pentamidine> (geraadpleegd op 2023-11-07)
96. **Dynamed**, *Pyrimethamine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/pyrimethamine#GUID-2B1D6188-FDD6-4DAD-8908-DDCEA328FE97> (geraadpleegd op 2023-11-07)
97. **BMJ Best Practice**, *Acute varicella-zoster>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/603/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-11-07)
98. **BMJ Best Practice**, *Herpes zoster infection>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/23/management-approach> (geraadpleegd op 2023-11-07)
99. **Lancaster T.**, *Review: early treatment of acute herpes zoster may prevent or shorten the duration of postherpetic neuralgia*, ACP Journal Club, 2000
100. **Alper B. S. ; Lewis P.R.**, *Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia?*, J Fam Pract, 2000
101. **Wareham D.**, *Postherpetic neuralgia*, BMJ Clin Evid, 2009, <http://clinicalevidence.bmj.com>
102. **BMJ Best Practice**, *Herpes zoster infection>management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/23/treatment-algorithm#!> (geraadpleegd op 2023-11-08)
103. **Chen N. ; Li Q. ; Yang J. ; Zhou M. ; Zhou D. ; He L.**, *Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500927>
104. **Dynamed**, *Genital Herpes>Management>Medications>First clinical episode*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/genital-herpes#GUID-F50CDEBD-EB23-47B5-A79E-0BAF85B48544> (geraadpleegd op 2023-11-08)
105. **BMJ Best Practice**, *Cytomegalovirus infection>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/560/management-approach> (geraadpleegd op 2023-11-10)
106. **BMJ Best Practice**, *Influenza infection>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/6/management-approach> (geraadpleegd op 2023-11-10)
107. **Hanula Ryan ; Bortolussi-Courval Émilie ; Mendel Arielle ; Ward Brian J. ; Lee Todd C. ; McDonald Emily G.**, *Evaluation of Oseltamivir Used to Prevent Hospitalization in Outpatients With Influenza: A Systematic Review and Meta-analysis*, JAMA Internal Medicine, 2023, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0699> [https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2805976/jamainternal\\_hanula\\_2023\\_oi\\_230015\\_1685994476.11386.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2805976/jamainternal_hanula_2023_oi_230015_1685994476.11386.pdf)
108. **Worel**, *Preventie van influenza*, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1246?searchTerm=griep> (geraadpleegd op 2018-07-14)
109. **BMJ Best Practice**, *Respiratory syncytial virus infection>Management>Prevention*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1165/prevention> (geraadpleegd op 2023-11-10)
110. **BMJ Best Practice**, *HIV infection> Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/555/management-approach> (geraadpleegd op 2023-11-10)
111. **error : authors is missing**, *Initial Regimens for ART-naïve Adults – EACS Guidelines*, EACS, <https://eacs.sanfordguide.com/eacs-part1/art/eacs-initial-regimens-arv-naive-adults>
112. **BMJ Best Practice**, *HIV infection> Prognosis*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/555/management-approach> (geraadpleegd op 2023-11-10)
113. **BMJ Best Practice**, *HIV-related opportunistic infections>Overview*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/899> (geraadpleegd op 2023-11-10)
114. **BMJ Best Practice**, *HIV infection> Prevention*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/555/management-approach>



- approach (geraadpleegd op 2023-11-10)
115. **BMJ Best Practice**, *Post-exposure HIV prophylaxis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1109/management-approach> (geraadpleegd op 2023-11-10)
  116. **Dynamed**, *Maraviroc>Dosing/Administration*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/maraviroc#GUID-B1873F3F-3DEF-4B4B-B9D7-A42DDD033796> (geraadpleegd op 2023-11-10)
  117. **Dynamed**, *Lamivudine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/lamivudine#GUID-706039FC-EAB9-4ECB-9191-048F20BD5787> (geraadpleegd op 2023-11-10)
  118. **Dynamed**, *Tenofovir Disoproxil Fumarate>Dosing/Administration>Adult Dosing*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/tenofovir-disoproxil-fumarate#GUID-B5A7A5A6-621D-456F-A3CA-DD2700D05015> (geraadpleegd op 2023-11-10)
  119. **BMJ Best Practice**, *Hepatitis C>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/128/management-approach> (geraadpleegd op 2023-11-10)
  120. **Reis S. ; Metzendorf M. I. ; Kuehn R. ; Popp M. ; Gagyor I. ; Kranke P. ; Meybohm P. ; Skoetz N. ; Weibel S.**, *Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015395.pub3>
  121. **Dynamed**, *COVID-19 Management>Therapeutic Management>Remdesivir>Efficacy of Remdesivir*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/covid-19-management#TOPIC\\_GQV\\_NGY\\_3WB](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/covid-19-management#TOPIC_GQV_NGY_3WB) (geraadpleegd op 2023-11-16)
  122. **BMJ Best Practice**, *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)>Management>Prevention*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/prevention> (geraadpleegd op 2023-12-15)