



Bijlage III Behandeling en onderbouwing keuzes in antibiotische therapie

Er zijn geen grote, gecontroleerde vergelijkende humane studies voorhanden die betrekking hebben op antimicrobiële therapie voor pest. De richtlijnen voor behandeling zijn gebaseerd op één kleine prospectieve trial, op beperkte retrospectieve studies en op proefdierstudies.

Aminoglycosiden

Gentamicine en streptomycine zijn eerste keus middelen in de behandeling van alle vormen van pest; de effectiviteit lijkt van beide gelijk te zijn (Boulanger 2004; Mwengee 2006; Byrne 1998). De meeste ervaring bestaat met streptomycine, echter het belang van het snel instellen van antibiotische therapie (Crook 1992) maakt het algemeen beschikbare gentamicine in de praktijk het middel van eerste keus.

Fluoroquinolonen

Ciprofloxacin, levofloxacin en ofloxacin lijken op grond van proefdieronderzoek even effectief als aminoglycosiden en tetracyclinen en vormen een goed alternatief bij pest (zeker bij builenpest) (Byrne 1998; Russell 1998).

Tetracyclinen

Met doxycycline bestaat bij behandeling van builenpest ruime ervaring (Boulanger 2004; Mwengee 2006). Er is echter geen helderheid over de effectiviteit van dit middel bij ziektevormen anders dan builenpest. Het wordt als een alternatief gezien wanneer aminoglycosiden en fluoroquinolonen niet kunnen worden gegeven. Doxycycline is farmacologisch gezien binnen de groep van tetracyclines de eerste keus.

Beta-lactam antibiotica

Beta-lactam antibiotica worden beschouwd als verminderd werkzaam tegen *Y. pestis*, al zijn in vitro ampicilline en derdegeneratie cefalosporines actief. In diermodellen wordt een lagere effectiviteit gevonden (Byrne 1998), en in case-series is het gebruik geassocieerd met klinisch falen (Boulanger 2004). Tegen imipenem, het enige carbapenem antibioticum waar gegevens over beschikbaar zijn, is in vitro 20% van de stammen resistent. (Smith 95, Wong 2001)

Chloramfenicol

Chloramfenicol wordt beschouwd als een effectief antibioticum in de behandeling van pest. Vanwege toxiciteit van het middel wordt het slechts gebruikt voor de behandeling van pest meningitis.

Behandelingsduur

Antibiotische therapie (in tegenstelling tot (postexpositie) profylaxe) dient gedurende **10 dagen** te worden gegeven. In geval van meningitis, dan moet deze gedurende **3 weken** worden gecontinueerd.

Behandeling in zwangerschap

Hoewel het gebruik van gentamicine in de zwangerschap wordt ontraden, is er geen alternatief dat in de praktijk even effectief is gebleken. Streptomycine dient niet te worden gebruikt, daar dit is geassocieerd met irreversibele doofheid bij het ongeboren kind.

Van fluoroquinolonen zijn bij honden na langdurige behandeling met hoge doses effecten waargenomen op de kraakbeenvorming. Er is geen onderzoek dat schade aan de menselijke vrucht heeft aangetoond. Er bestaat uitgebreide ervaring met ciprofloxacin bij kinderen met cystic fibrosis, waarbij geen schadelijke effecten zijn geconstateerd.

Uit waarnemingen bij de mens is gebleken dat tetracyclinen schadelijk zijn voor de vrucht; de osteogenese wordt vertraagd, waardoor beenderen brozer worden en de tandontwikkeling ongunstig wordt beïnvloed.

Teratogene effecten van chlooramfenicol zijn niet gerapporteerd. Het middel is echter gecontraïndiceerd vanwege de kans op het "gray baby" syndroom. Deze bijwerking is met name gerapporteerd bij pasgeborenen na 3 tot 4 dagen therapie. Er is één geval beschreven van een pasgeborene die gray baby syndrome ontwikkelde na blootstelling aan een eenmalige gift in utero gevolgd door een tienvoudige overdosis ná de geboorte. De fabrikant adviseert terughoudend gebruik tijdens of net voor de bevalling.

Resistentie tegen antibiotica

Resistentie van *Y. pestis* tegen antibiotica is zeldzaam. In twee studies met in totaal

160 isolaten (Smith 1995, Wong 2000) werd geen resistentie tegen de gebruikelijke middelen gevonden. Uitbraken met resistente stammen zijn niet beschreven; wel werd in 1995 in Madagascar in twee afzonderlijke gevallen een stam geïsoleerd met plasmid-gemedieerde resistentie tegen respectievelijk aminoglycosides (Guiyoule 2001) en tegen aminoglycosides, tetracyclines en chloramphenicol. (Galimand 1997)

Volwassenen		
1e keus	gentamicine óf streptomycine	1 dd 5 mg/kg i.v. of i.m. gedurende 10 dagen 2 dd 15 mg/kg i.m. (max. 2 g dd) gedurende 10 dagen
2e keus	ciprofloxacin óf doxycycline	2 dd 400 mg i.v. of 2 dd 500 mg p.o. gedurende 10 dagen 2 dd 100 mg i.v. of p.o. gedurende 10 dagen
meningitis	chlooramfenicol	Oplaaddosis: 25-30 mg/kg i.v. (maximaal 2 gram) Gevolgd door: 4 dd 15 mg/kg i.v. gedurende 3 weken (maximaal 4 gram per dag)
Kinderen		
1e keus	gentamicine óf streptomycine	1 dd 5 mg/kg i.m. of i.v. gedurende 10 dagen 2 dd 15 mg/kg i.m. (max 2 g dd) gedurende 10 dagen
2e keus	ciprofloxacin óf chlooramfenicol	2 dd 15 mg/kg i.v. of p.o. (max. dosis volwassenen) gedurende 10 dagen 4 dd 25 mg/kg i.v. gedurende 10 dagen
3e keus	doxycycline (in principe alleen indien >8 jaar)	> 45 kg: zie volwassenen < 45 kg: 2 dd 2,2 mg/kg i.v. of p.o. gedurende 10 dagen
meningitis	chlooramfenicol	zie volwassenen
Zwangere en lacterende vrouwen		
1e keus	gentamicine	zie volwassenen
2e keus	ciprofloxacin	zie volwassenen

	óf doxycycline	zie volwassenen (cave tandverkleuring bij foetus)
meningitis	Het risico van chlooramfenicol voor de foetus (gray baby syndroom) afwegen tegen het risico van behandeling met middelen waar geen ervaring mee is. Het risico voor de foetus speelt met name net voor de partus. In principe therapie met chlooramfenicol. Dosering: zie volwassenen.	

Literatuur

- Boulanger LL et al. Gentamicin and tetracyclines for the treatment of human plague: review of 75 cases in New Mexico, 1985-1999. *Clin Inf Dis* 2004; 38: 663-9.
- Byrne WR et al. Antibiotic treatment of experimental pneumonic plague in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 675-81.
- Crook LD, Tempest B. Plague. A clinical review of 27 cases. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1253-6.
- Galimand M et al. Multidrug resistance in *Yersinia pestis* mediated by a transferable plasmid. *New Engl J Med* 1997; 337: 677-80.
- Guiyoule A et al. Transferable plasmid-mediated resistance to streptomycine in a clinical isolate of *Yersinia pestis*. *Emerg Inf Dis* 2001; 7: 43-8.
- Mwengee W et al. Treatment of plague with gentamicin or doxycycline in a randomized clinical trial in Tanzania. *Clin Inf Dis* 2006; 42: 614-21.
- Russell P et al. Efficacy of doxycycline and ciprofloxacin against experimental *Yersinia pestis* infection. *JAC* 1998; 41: 301-5.
- Smith MD, Vinh DX, Hoa NT, Wain J, Thung D, White NJ. In vitro antimicrobial susceptibilities of strains of *Yersinia pestis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2153-4.
- Wong JD, Barash JR, Sandfort RF, Janda JM. Susceptibilities of *Yersinia pestis* strains to 12 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1995-6.