

RECENT ONTWIKKELDE FLUROCHINOLONEN

Nieuwere fluorochinolonen (b.v. sparfloxacin, grepafloxacin, trovafloxacin, levofloxacin) zijn meer actief tegen Gram-positieve bacteriën, met inbegrip van *Streptococcus pneumoniae*, en tegen atypische micro-organismen zoals mycoplasma en chlamydia. Van deze nieuwere chinolonen is momenteel enkel levofloxacin (TAVANIC) beschikbaar. In dit artikel wordt vooral getracht de reële indicaties van levofloxacin te definiëren. In de ambulante praktijk is levofloxacin momenteel enkel te overwegen bij een goed onderbouwde diagnose van pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis („Community-Acquired Pneumonia” of CAP) bij patiënten met allergie aan β -lactamantibiotica. Veelvuldig gebruik van levofloxacin zal onvermijdelijk leiden tot resistentievorming. Gezien de kruisresistentie binnen de groep zal dit belangrijke problemen stellen op het ogenblik dat andere chinolonen met eventuele grotere activiteit tegen pneumokokken en atypische bacteriën, beschikbaar zullen zijn.

We beschikken klassiek over fluorochinolonen zoals ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin. De laatste jaren zijn een aantal nieuwe fluorochinolonen ontwikkeld.

- *Sparfloxacin*, *grepafloxacin*, *trovafloxacin* en andere moleculen die in de toekomst mogelijk zullen volgen (b.v. *moxifloxacin*), kenmerken zich, ten opzichte van de momenteel beschikbare chinolonen, door een toegenomen activiteit tegen Gram-positieve bacteriën, met inbegrip van *Streptococcus pneumoniae*, en tegen atypische micro-organismen zoals mycoplasma en chlamydia. Sparfloxacin, grepafloxacin en trovafloxacin zijn in België nooit gecommercialiseerd geweest, en in de landen waar ze ooit op de markt waren, zijn ze teruggetrokken wegens toxiciteit: fototoxiciteit voor sparfloxacin, risico van QT-verlenging en “torsades de pointes” voor grepafloxacin, en levertoxiciteit voor trovafloxacin.
- *Levofloxacin* (TAVANIC) is de actieve, linksdraaiende stereo-isomeer van het racemisch mengsel ofloxacin (TARIVID). De rechtsdraaiende stereo-isomeer van ofloxacin is in principe onwerkzaam, maar heeft dezelfde toxiciteit als de linksdraaiende, actieve stereo-isomeer. Ofloxacin is bij de gebruikte doses onvoldoende actief tegen b.v. pneumokokken, en hogere doseringen, waarbij activiteit tegen pneumokokken kan worden verwacht, kunnen wegens toxiciteit niet gegeven worden. Gezien levofloxacin alleen de werkzame isomeer bevat, kan het hoger gedoseerd worden dan ofloxacin. Daardoor is het iets meer werkzaam b.v. bij pneumokokkeninfecties. Deze winst t.o.v. pneumokokken en de kiemen die oorzaak zijn van atypische pneumonie is echter duidelijk minder uitgesproken dan voor de andere, hierboven besproken recent ontwikkelde fluorochinolonen.

De indicaties van levofloxacin vermeld in de bijsluiter in België luiden acute sinusitis, acute exacerbatie van chronische bronchitis, pneumonie opgelopen

buiten het ziekenhuis („Community Acquired Pneumonia” of CAP), gecompliceerde urineweginfecties inclusief pyelonefritis, en infecties van de huid en weke delen. Er zijn geen placebo-gecontroleerde studies uitgevoerd met levofloxacin, wat wel te begrijpen is voor pneumonie, maar niet voor de andere indicaties. Er zijn geen studies waarin levofloxacin is vergeleken met ofloxacin.

In verband met deze indicaties in de bijsluiters nemen we hier over wat voor levofloxacin wordt vermeld in *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2000-2001*.

- Acute exacerbatie van chronische bronchitis: levofloxacin wordt niet aanbevolen omwille van het risico van toenemende resistentie, en gezien β -lactamantibiotica doeltreffend zijn. Daarenboven wordt vermeld dat het gebruik van antibiotica in het algemeen in deze indicatie controversieel is.
- Acute sinusitis, gecompliceerde urineweginfecties (met inbegrip van pyelonefritis) en infecties van de huid en weke delen: levofloxacin wordt niet vermeld bij de keuzepreparaten. Daarenboven wordt i.v.m. acute sinusitis de controverse vermeld over de noodzaak voor antibiotica, over de eventuele keuze van het middel en over de duur van de behandeling.
- Pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis: bij ambulante patiënten, al dan niet met co-morbiditeit, wordt levofloxacin enkel aanbevolen wanneer ernstige IgE-gemedieerde allergie aan β -lactamantibiotica bestaat. Er wordt gewezen op het belang van correcte diagnose door een RX-thorax. [In de consensustekst over diagnose en behandeling van pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis, raadt de Belgische „Infectious Diseases Advisory Board” aan het gebruik van levofloxacin bij ambulante patiënten te beperken tot deze met IgE-gemedieerde allergie aan β -lactamantibiotica. Er wordt gewaarschuwd voor resistentie-ontwikkeling tegen levofloxacin. Er is inderdaad kruisresistentie binnen de groep, wat belangrijke gevolgen kan hebben op het ogenblik dat andere chinolonen met eventuele grotere activiteit tegen pneumokokken en atypische bacteriën beschikbaar zullen zijn.]

De ongewenste effecten van levofloxacin (b.v. tendinitis) en de contra-indicaties (b.v. zwangerschap, borstvoeding en kinderen) lijken gelijkaardig te zijn aan deze van de andere fluorochinolonen.

Als besluit kan gesteld worden dat het belangrijk is dat levofloxacin, maar ook de andere chinolonen die in de toekomst misschien zullen beschikbaar komen, rationeel gebruikt worden. In de ambulante praktijk is levofloxacin momenteel enkel te overwegen bij een goed onderbouwde diagnose (RX-thorax) van pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis bij patiënten met allergie aan β -lactamantibiotica. Massaal gebruik zou naar analogie met andere antibioticumklassen, vermoedelijk snel leiden tot resistentie [in verband met de resistentieproblematiek in het algemeen, zie Folia oktober 2000].

Naar R. Peleman: Nieuwe fluorochinolonen met activiteit tegen Gram-positieven: een aanwinst bij de behandeling van respiratoire infecties. *Tijdschr. voor Geneesk.* 55, 1397-1404 (2000)

R. Peleman en M. De Meyere: Therapeutisch blijven. De nieuwe fluorochinolonen. *Tijdschr. voor Geneesk.* **55**, 1551-1552 (1999)

The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Belgian/Luxembourg edition, 14^{de} editie, 2000-2001

The Infectious Diseases Advisory Board: Consensustekst: Initiële diagnostische en therapeutische benadering van *Community-Acquired Pneumonia* bij de immunocompetente volwassene (IDAB-symposium 14 januari 2000)

Nieuwe fluorochinolonen. Consensustekst Werkgroep Chinolonen. Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie, Interuniversitair Centrum voor Huisartsopleiding, Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen, 1999

Op de valreep

Vanaf 1 januari 2001 zijn er een aantal wijzigingen in het vaccinatiebeleid in ons land.

- De vaccinatie van zuigelingen start vanaf de leeftijd van 2 maand in plaats van 3 maand.
- De vaccinatie tegen polio gebeurt met het inspuitable, geïnactiveerde vaccin in plaats van met het orale vaccin op basis van levend, verzwakt virus [zie ook Folia november 2000].
- Door de verschillende Gemeenschappen is geopteerd om voor de primaire vaccinatie en de rappels tegen kinkhoest, het acellulaire vaccin te gebruiken in plaats van het volcellige vaccin, en dit omwille van het gunstiger veiligheidsprofiel [zie ook Folia november 2000].
- Het tetravalent vaccin tegen difterie, tetanus, kinkhoest (acellulair) en polio kan door de arts worden aangevraagd bij de provinciale equipes van de Vlaamse Gezondheidsinspecties van de Vlaamse Gemeenschap en de *Inspections d'hygiène* van de Franse Gemeenschap. Voor de Vlaamse Gemeenschap gaat het om TETRAVAC en REVAXIS (dit laatste enkel voor toediening van de rappelinjectie op 6 jaar); voor de Franse Gemeenschap gaat het om TETRAVAC.
- De tetravalente vaccins (TETRACOQ, TETRAVAC) mogen worden gemengd in dezelfde spuit met ACT-HIB, maar niet met de andere vaccins tegen *Haemophilus influenzae* type b, HIBERIX en HIBTITER. De informatie over welke vaccins in het algemeen kunnen gemengd worden in dezelfde spuit, wordt in de wetenschappelijke bijsluiters vermeld. Indien vaccins niet mogen worden gemengd, kunnen ze wel op hetzelfde ogenblik toegediend worden, maar op verschillende plaatsen. Een omzendbrief hieromtrent is door de Algemene Farmaceutische Inspectie gestuurd naar alle huisartsen, pediaters en officina-apothekers. De brief is te consulteren op de website van de Algemene Farmaceutische Inspectie <http://www.afigp.fgov.be/>, via de rubriek „Nieuw !”.
- Voor de vaccinatie tegen bof, mazelen en rubella kunnen artsen bij de provinciale equipes van de Vlaamse Gezondheidsinspecties van de Vlaamse Gemeenschap M.M.R. VAX aanvragen, bij de *Inspections d'hygiène* van de Franse Gemeenschap PRIORIX.