



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Improving management of infectious diseases at the emergency department: from risk prediction to treatment strategies

Kaal, A.G.

Citation

Kaal, A. G. (2026, September 16). *Improving management of infectious diseases at the emergency department: from risk prediction to treatment strategies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4309760>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4309760>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Chapter 9

Choose oral over intravenous antibiotic therapy

Anna G. Kaal, Rick Roos, Erik B. Wilms, Hanneke Borgdorff, Cees van Nieuwkoop

ABSTRACT

Choose oral over intravenous antibiotic therapy

Many physicians and patients hold the (unconscious) belief that intravenous antibiotic therapy is superior to oral therapy. This belief is also reflected in guidelines, where increasing severity of infection often leads to the recommendation of intravenous options only. But is this belief justified, and where does it come from? Treating with oral antibiotics has many potential advantages, such as fewer hospital admissions and the prevention of related complications. In this era of increasing demand for appropriate and efficient care, oral antibiotic treatment should replace intravenous treatment where possible. Here, we outline the crucial factors that should be considered when deciding between oral and intravenous treatment of infections: pharmacokinetics and dynamics, antibiotic resistance, and specific patient factors.

Veel artsen denken – bewust of onbewust – dat je antibiotica beter intraveneus dan oraal kunt geven. Ook richtlijnen adviseren bij ernstige ziekte vaak alleen nog intraveneuze behandeling. Onterecht, vinden wij. Behandel bij voorkeur oraal.

Antibiotische behandeling via de orale weg heeft potentieel veel voordelen, zoals minder ziekenhuisopnames en minder complicaties als gevolg daarvan. In deze tijd waarin de roep om passende en doelmatige zorg steeds luider wordt, moet orale antibiotische behandeling de intraveneuze therapie vervangen waar dit kan.

In dit artikel schetsen wij de cruciale factoren die aan bod dienen te komen bij de keuze tussen orale en intraveneuze behandeling van infecties: farmacokinetiek en -dynamiek, resistentie en specifieke patiëntfactoren en factoren in de zorgketen.

Hoe werd intraveneuze therapie de norm?

Toen in de jaren 30 en 40 van de vorige eeuw de eerste soorten antibiotica beschikbaar kwamen in de vorm van prontosil rubrum en penicilline, betekende dit een grote doorbraak in de behandeling van infectieziekten.¹ In die tijd waren er nog geen gerandomiseerde klinische trials (RCT's) en veel behandelregimes waren gebaseerd op empirische behandelingen en 'expert opinion'. Deze veelal zeer effectieve intraveneuze regimes werden in de loop der jaren de norm.¹ Hierdoor heeft de overtuiging dat intraveneuze therapie beter is dan orale therapie bij de behandeling van infectieziekten zich diep kunnen wortelen.

In de afgelopen decennia zijn steeds meer onderzoeken verschenen die aanleiding geven om deze voorkeur te heroverwegen. Het is echter niet makkelijk om de huidige antibioticarijchlijnen aan te passen. Paradoxaal genoeg is er hooggradig bewijs nodig om richtlijnen te veranderen, terwijl er lang niet altijd bewijs is voor de huidige aanbevelingen. Soms ontbreekt zelfs de pathofysiologische of farmacologische ratio erachter.

In een recente meta-analyse naar de antibiotische behandeling van patiënten met endocarditis, osteomyelitis of bacteriëmie bleek dat orale therapie non-inferieur is aan intraveneuze therapie, met minder therapiegerelateerde complicaties en een kortere opnameduur.² Voor de behandeling van urineweginfecties en community-acquired pneumonieën zijn vergelijkbare conclusies getrokken.^{3,4} Daarom wordt momenteel in verschillende richtlijnen van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) geadviseerd om bij een stabiele klinische situatie en een goede orale behandeloptie de intraveneuze behandeling na 48-72 uur om te zetten naar oraal.⁵ Het is echter belangrijk om te erkennen dat er geen rationale is waarom dit pas na 48 uur zou kunnen, en ook niet waarom dit uitsluitend zou kunnen bij een stabiele klinische situatie.⁶ Wij stellen dat de enige juiste voorwaarde is dat ter plaatse van de infectie een adequate concentratie van een geschikt antibioticum kan worden bereikt.

Direct beginnen met orale therapie

Er is relatief weinig literatuur over direct beginnen met orale behandeling van matig-ernstige infectieziekten, ook al wordt dit in de praktijk regelmatig toegepast, met name in de eerstelijnszorg. In een recent onderzoek onder patiënten met matig-ernstige pneumonie op de Spoedeisende Hulp vonden wij geen verschil in uitkomsten tussen orale en intraveneuze behandeling; alleen de opnameduur was langer bij patiënten die intraveneus waren behandeld.⁷ Een Nederlandse cohortstudie waarin patiënten met een urineweginfectie met weefselinvasie, waaronder urosepsis, op

basis van een pluis- of niet-pluisgevoel thuis oraal werden behandeld, liet ook geen verschil zien in klinische uitkomsten.⁸

Gezien het gebrek aan literatuur is het niet verbazingwekkend dat direct oraal behandelen zelden een optie is in de huidige tweedelijsrichtlijnen en dat artsen daarom terughoudend zijn. Maar doen wij onze patiënten daarmee niet te kort? Met de potentiële voordelen van orale behandeling in het achterhoofd, zoals meer mogelijkheden voor thuisbehandeling, pleiten wij voor meer aandacht voor orale behandeling van infectieziekten. Denk hierbij aan orale behandeling van ernstige pneumonie, urosepsis en cellulitis.

Naast de beschikbare literatuur zijn er nog drie andere aspecten belangrijk om te overwegen bij de keuze tussen orale of intraveneuze behandeling van een infectieziekte: (a) farmacokinetiek en -dynamiek; (b) resistentie; en (c) relevante factoren betreffende de patiënt en de zorgketen.

Farmacokinetiek en -dynamiek

Een belangrijk verschil tussen orale en intraveneuze toediening van geneesmiddelen is de farmacokinetiek. De biologische beschikbaarheid van intraveneuze middelen is 100%, terwijl die van orale middelen afhankelijk is van de absorptie. Goede absorptie vereist een zekere mate van oplosbaarheid in water (oplossen in darminhoud) en oplosbaarheid in vet (snelle diffusie). Antibiotica die alleen wateroplosbaar zijn, zoals aminoglycosiden, benzylpenicilline en sommige cefalosporines – onder andere cefuroxim en ceftriaxon –, worden oraal onvoldoende geabsorbeerd. Om die reden worden deze middelen veelal intraveneus toegediend.

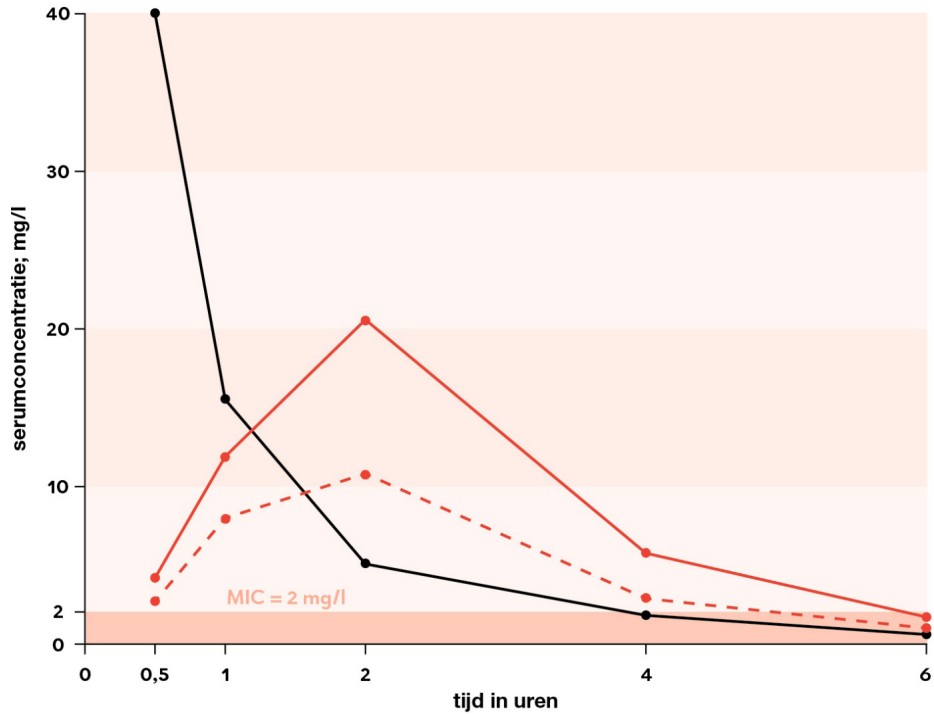
In de tabel staat een overzicht van antibiotica met een goede biologische beschikbaarheid bij orale toediening; het moet worden overwogen om deze middelen direct oraal toe te dienen, mits er geen aanwijzingen zijn voor malabsorptie.⁹ Bij het voorschrijven van orale middelen moet rekening worden gehouden met andere geneesmiddelen en voeding die de absorptie kunnen beïnvloeden, zoals zuivelproducten bij ciprofloxacin en eventueel 'over the counter' verkregen antacida bij doxycycline.

antibiotica met goede biologische beschikbaarheid na orale inname**amoxicilline*****ciprofloxacin****clindamycine****cotrimoxazol****doxycycline****metronidazol****moxifloxacin**

* Orale toediening van amoxicilline wordt enkel geadviseerd bij behandeling van micro-organismen met een lage minimaal inhiberende concentratie, zoals streptokokkenspecies, en bij infecties buiten het centrale zenuwstelsel.

Een voorbeeld: amoxicilline

De rol van farmacokinetiek en -dynamiek leggen we uit aan de hand van het veelgebruikte antibioticum amoxicilline. Bij intraveneuze toediening wordt direct na toediening een hoge piekconcentratie bereikt, gevolgd door een snelle daling (korte halfwaardetijd). Bij orale toediening gaat de opname geleidelijk en wordt de piekconcentratie later bereikt, en gaat de daling minder snel door voortdurende resorptie ('flip-flop'-fenomeen; figuur).^{10,11} Dit zorgt ervoor dat de concentratie gedurende een langere periode hoger is dan bij intraveneuze toediening van amoxicilline. De effectiviteit van dit antibioticum wordt namelijk met name bepaald door de tijd dat de concentratie in het bloed hoger is dan de minimaal inhiberende concentratie (MIC) van het micro-organisme. Bij orale toediening is de concentratie van amoxicilline zelfs gedurende een langere tijd boven de MIC dan bij intraveneuze toediening.



MIC = minimaal inhiberende concentratie.

amoxicilline: — 1000 mg intraveneus — 1000 mg oraal - - - 500 mg oraal

MIC 95%-betrouwbaarheidsinterval	
Streptococcus pneumoniae	0,016-0,06 mg/l
Haemophilus influenzae	0,5-2,0 mg/l

Er kan dus worden geconcludeerd dat orale toediening van amoxicilline geschikt is, mits de absorptie adequaat is. De locatie van de infectie speelt hierbij wel een belangrijke rol. Bij een meningitis bijvoorbeeld is een hogere concentratie vereist om de bloed-hersenbarrière te passeren. Zo'n hoge concentratie kan alleen met intraveneuze toediening worden bereikt.

Resistentie

Bij de keuze voor een antibioticum moet tevens rekening worden gehouden met mogelijke resistentie van de meest waarschijnlijke ziekteverwekkers. Ciprofloxacin is bijvoorbeeld de eerste keuze bij de orale behandeling van een patiënt met een

urineweginfectie en koorts. Daarbij is de meest waarschijnlijke verwekker, *E. coli*, in 16% van de gevallen resistent; voor ceftriaxon is dit percentage 7%.¹² Het klinisch beeld bepaalt welk risico op resistentie acceptabel is.

Patiënt en de zorgketen

Doordat intraveneuze therapie al snel gelijkstaat aan een ziekenhuisopname, is het belangrijk af te wegen of de verwachte voordelen opwegen tegen eventuele schade aan de patiënt. Denk hierbij aan kwetsbare ouderen bij wie het voorkómen van ziekenhuiscomplicaties, zoals een delier, essentieel is. Daarnaast kunnen psychosociale factoren spelen die een ziekenhuisopname onwenselijk maken.

Een cruciale factor bij orale behandeling van matig-ernstige infecties in de thuissetting is dat de veiligheid gewaarborgd moet zijn. Dit omvat de aanwezigheid van thuiszorg of mantelzorg, afspraken over follow-up en bereikbaarheid van (specialistische) zorg indien nodig, en een tijdige overdracht aan de huisarts. Zeker nu de eerstelijnszorg onder druk staat vanwege personeelstekort en een hoge werkdruk, is het niet vanzelfsprekend dat de huisarts patiënten die thuis worden behandeld, intensief kan controleren. Om de veiligheid te waarborgen kunnen bijvoorbeeld ketenzorgpaden worden ontwikkeld en geëvalueerd, zoals we nu doen in de regio Haaglanden voor de behandeling van matig-ernstige luchtweginfecties.¹³

CONCLUSIE

Op dit moment is er op basis van richtlijnen weinig ruimte voor orale behandeling van matig-ernstige infectieziekten, en onderzoek naar orale behandelopties is hard nodig. Door ons bewust te zijn van het gebrek aan bewijs voor superioriteit van intraveneuze behandeling en door farmacokinetische en -dynamische aspecten van orale behandelopties en relevante patiëntfactoren mee te wegen, zien we waarschijnlijk meer ruimte voor orale behandeling dan tot nu toe gedacht.

Belangenverstrengeling

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Verantwoording

Anna Kaal en Rick Roos hebben een gelijke bijdrage geleverd aan dit artikel en zijn daarom gedeeld eerste auteur.

LITERATUUR

1. Davar K, Clark D, Centor RM, et al. Can the future of ID escape the inertial dogma of its past? The exemplars of shorter is better and oral is the new IV. *Open Forum Infect Dis.* 2022;10(1):ofac706. doi:10.1093/ofid/ofac706. Medline
2. Wald-Dickler N, Holtom PD, Phillips MC, et al. Oral Is the New IV. Challenging decades of blood and bone infection dogma: a systematic review. *Am J Med.* 2022;135(3):369-379. e1. doi:10.1016/j.amjmed.2021.10.007. Medline
3. Athanassa Z, Makris G, Dimopoulos G, Falagas ME. Early switch to oral treatment in patients with moderate to severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs.* 2008;68(17):2469-2481. doi:10.2165/0003495-200868170-00005. Medline
4. Pohl A. Modes of administration of antibiotics for symptomatic severe urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(4):CD003237. doi:10.1002/14651858.CD003237.pub2. Medline
5. SWAB Guidelines for Antimicrobial Stewardship. <https://swab.nl/en/swab-guidelines>, geraadpleegd op 22 mei 2024.
6. Van Den Broek AK, Visser CE, Veenstra J, Van Den Berg BTJ, Prins JM, Van Hest RM. The effect of the acute phase of infection on absorption of and exposure to orally administered antibiotics in non-critically ill, hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(2):389-396. doi:10.1093/jac/dkac401. Medline
7. Kaal AG, Roos R, de Jong P, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment of moderate-to-severe community-acquired pneumonia: a propensity score matched study. *Sci Rep.* 2024;14(1):8271. doi:10.1038/s41598-024-59026-2. Medline
8. Van Nieuwkoop C, van 't Wout JW, Spelt IC, et al. Prospective cohort study of acute pyelonephritis in adults: safety of triage towards home based oral antimicrobial treatment. *J Infect.* 2010;60(2):114-121. doi:10.1016/j.jinf.2009.11.008. Medline
9. Sevinç F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PN, Dankert J, Speelman P. Vroege omzetting van intraveneuze naar orale antibiotica: 'switchtherapie'. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999;143(47):2364-2369. Medline.
10. Sutherland R, Croydon EA, Rolinson GN. Amoxycillin: a new semi-synthetic penicillin. *BMJ.* 1972;3(5817):13-16. doi:10.1136/bmj.3.5817.13. Medline
11. Hill SA, Jones KH, Lees LJ. Pharmacokinetics of parenterally administered amoxycillin. *J Infect.* 1980;2(4):320-332. doi:10.1016/S0163-4453(80)92720-6. Medline
12. De Greef SD, Kolwijck E, Schoffelen AF. NethMap 2023. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2022 / MARAN 2023. Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2022. Bilthoven: RIMV; 2023.
13. Roos R, Pepping RMC, van Aken MO, et al. Evaluation of an integrated care pathway for out-of-hospital treatment of older adults with an acute moderate-to-severe lower respiratory tract infection or pneumonia: protocol of a mixed methods study. *BMJ Open.* 2023;13(8):e073126. doi:10.1136/bmjopen-2023-073126. Medline

Choose oral over intravenous antibiotic therapy