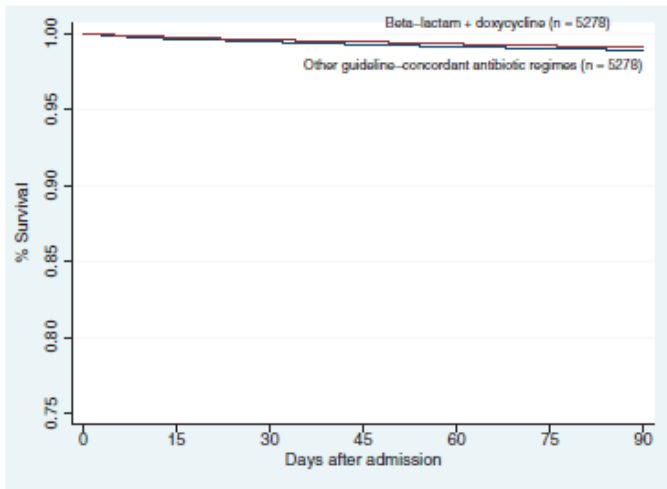


Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
Uddin M. Clin Infect Dis 2021 Nov 9;ciab863. doi: 10.1093/cid/ciab863. Online ahead of print. *unadjusted \$ fluorochinolon zoals levofloxacin of betalactam antibioticum icm macrolide (azitromycine)	betalactam- antibiotica + doxycycline	cohortstudie met patienten die zijn ontslagen uit zkh na pneumonie die doxycycline icm een betalactam-antibioticum kregen, of een ander regime zonder doxycycline. -doxycycline icm betalactam-antibioticum: 30 dagen mortaliteit* 6.4%; 90 dagen mortaliteit* 13.8%; lagere odds ratio voor 30 dagen mortaliteit (0.72) en 90 dagen mortaliteit (OR 0.83) voor patiënten op doxycycline icm betalactam-antibioticum (vlg propensity score matched models) -regime zonder doxycycline\$: 30 dagen mortaliteit* 9.1%; 90 dagen mortaliteit* 16.8% Methode: retrospectieve observationele cohort studie, 5282 patiënten (>65j, Community-acquired pneumonia CAP) kreeg doxycycline, gematcht met 5282 patiënten die geen doxycycline kregen maar een ander 'guideline concordant' regime. We classified a patient as having used doxycycline if they received at least 1 dose of doxycycline along with an appropriate beta-lactam (eg, ceftriaxone) during the first 48 hours after admission. Conclusions: we found that doxycycline use, as part of guideline-concordant antibiotic therapy, was associated with lower 30- and 90-day mortality than regimens without doxycycline.  Fig.1. Kaplan-Meier plot showing differences in survival between beta-lactam and doxycycline versus other guideline- concordant CAP regimens after adjustment for potential confounders.

SWAB-richtlijn Infectieuze endocarditis. https://swab.nl/nl/infectieuze-endocarditis. Geraadpleegd 27-7-21. → GIC: het geel gemarkeerde in tabel 7.1.1 is afkomstig van SWAB: "Typing errors that resulted in incorrect advice fixed February 2020 are highlighted in yellow."	amoxicilline, ceftriaxon + doxycycline	noemt de combinatie alleen bij cultuur negatieve endocarditis, in beide gevallen is de strength of recommendation weak and quality of evidence very low. The regimens described below are meant as suggestions for therapy of culture negative endocarditis, and should always be discussed and adjusted in consultation with an endocarditis team, infectious disease specialist or medical microbiologist. Table 7.1.1 Culture negative endocarditis <table><tr><th>Situation</th><th>Recommendation</th></tr><tr><td>Native valve</td><td>Amoxicillin 12g/day in 6 doses for 6 weeks + Ceftriaxone 4g/day in 2 doses for 6 weeks + Doxycycline 200mg/day in 1 or 2 doses for 6 weeks Δ</td></tr><tr><td>Prosthetic valve</td><td>Vancomycin 2000-3000mg/day in 2-3 doses (trough levels 15-20mg/l) or by continuous infusion (plateau concentration 20-25mg/l) for 6 weeks + Ceftriaxone 2g/day in 1 dose for 6 weeks + Doxycycline 200mg/day in 1 or 2 doses for 6 weeks Δ</td></tr></table> Δ Consider stopping doxycycline if additional tests for intracellular microorganisms (e.g.: Q-fever, bartonellosis) are negative	Situation	Recommendation	Native valve	Amoxicillin 12g/day in 6 doses for 6 weeks + Ceftriaxone 4g/day in 2 doses for 6 weeks + Doxycycline 200mg/day in 1 or 2 doses for 6 weeks Δ	Prosthetic valve	Vancomycin 2000-3000mg/day in 2-3 doses (trough levels 15-20mg/l) or by continuous infusion (plateau concentration 20-25mg/l) for 6 weeks + Ceftriaxone 2g/day in 1 dose for 6 weeks + Doxycycline 200mg/day in 1 or 2 doses for 6 weeks Δ
Situation	Recommendation							
Native valve	Amoxicillin 12g/day in 6 doses for 6 weeks + Ceftriaxone 4g/day in 2 doses for 6 weeks + Doxycycline 200mg/day in 1 or 2 doses for 6 weeks Δ							
Prosthetic valve	Vancomycin 2000-3000mg/day in 2-3 doses (trough levels 15-20mg/l) or by continuous infusion (plateau concentration 20-25mg/l) for 6 weeks + Ceftriaxone 2g/day in 1 dose for 6 weeks + Doxycycline 200mg/day in 1 or 2 doses for 6 weeks Δ							
Blijlevens NMA. Pharm Weekbl 1995;130:1378-82.	antibiotica bactericide + antibiotica bacteriostatisch	overzichtsartikel: discrepantie tussen grote aantal in-vitro studies die antagonisme aantonen, en het zeer beperkte aantal studies die vinden dat deze interactie klinisch relevant is. De klinische relevantie is beperkt tot meningitis, endocarditis of ernstige neutropenie (combinatie vermijden). Verder is de interactie niet relevant. Mogelijk is bij intact immuunsysteem een bacteriostatisch effect al voldoende om de infectie te overwinnen.						
SPC Flemoxin	amoxicilline + antibiotica bacteriostatisch	tetracyclines en andere bacteriostatische antibiotica kunnen interfereren met de bactericide effecten van amoxicilline.						
SPC Doxycycline generiek, Tetracycline generiek	doxy/tetracycline + antibiotica bactericide	vermijd combinatie, omdat bacteriostatische middelen de bactericide werking van bètalactamantibiotica, zoals penicillinen, kunnen belemmeren.						
SPC Zinnat	cefuroxim + tetracycline	interactie niet genoemd						
SPC Meronem	Meropenem + tetracycline	geen specifieke interactiestudies uitgevoerd, behalve met probenecide; tetracyclines niet genoemd.						
Olsson RA. Ann Intern Med 1961;55:545-9.	benzylpenicilline + tetracycline/ oxytetracycline/ chloortetracycline	pneumokokkenmeningitis, penicilline ± tetracycline; retrospectief; globaal vergelijkbare leeftijd, ziekte duur, neurologische status, co-morbiditeit. Mortaliteit combinatie (6 van 7 = 85%) hoger dan penicilline alleen (11 van 20 = 55%).						
Lepper MH. AMA Arch Intern Med 1951;88:489-94.	benzylpenicilline + chloortetracycline	pneumokokkenmeningitis, benzylpenicilline ± chloor-tetracycline: meer sterfte bij duotherapie (79% vs 30%); groepen niet gerandomiseerd; antagonisme of (lever)toxiciteit chloortetracycline?						
Strom J. Antibiotic Med Clin Ther 1955;1:6-12.	benzylpenicilline + chloortetracycline	roodvonk (β-hemolytische streptokok), benzylpenicilline ± chloortetracycline antagonisme/synergisme afh van bacterie + dosering; kweek keel/nasopharynx na start penicilline ± chloortetracycline: geen verschil in beloop kweek, complicaties, koorts of BSE. Ná therapie (14 d) meer positieve kweeken bij chloortetracycline vs penicilline, bij combinatie niet significant.						
Ahern JJ. AMA Arch Intern Med 1953;91:197-203. niet in bezit GIC	penicilline + chloortetracycline	citaat van AIOS Erasmus MC 2020: "pneumokokken pneumonie, penicilline ± chloor-tetracycline; niet gerandomiseerd, wel vergelijkbaar m.n. ouderen of alcoholist; vergelijkbare complicaties (25%) en mortaliteit (12%)."						

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 7-2-2022: degraderen naar interactie Nee, actie Nee (was Ja/Ja).

1° lijn: wil wel signaal, als dubbelmedicatiemelding → gaat naar Werkgroep DM.

2° lijn: niemand doet nu wat met deze melding; volgens antibioticacommissie ziekenhuis niet relevant, hele oude literatuur, geënt op middel dat niet meer in de handel is (chloortetracycline). Uddin 2021 (zie tabel) toont aan dat bij pneumonie de mortaliteit lager is bij combinatie dan bij alleen betalactam-antibioticum. De combi wordt oa toegepast bij PID, en bij kweek negatieve endocarditis, Q koorts/Bartonella, koorts uit de tropen (buijtyphus/Leptospirose i.c.m. Rickettsiose) of atypische pneumonie met typische gram positieve dekking (Streptokokken & Mycoplasma/Chlamydia) (bron: Erasmus MC).

Stockley: "documentation is limited, but this is an apparently important interaction when treating pneumococcal meningitis and probably scarlet fever (where a rapid kill is essential) ".

WFG 14-7-2015: blijft actie Ja; geldt voor neutropenie, meningitis, endocarditis en sepsis. Betalactam antibiotica verstoren de celwandopbouw. Zo lang er voldoende leukocyten zijn lijkt er geen probleem. In specifieke situaties is er wel een probleem: bij neutropenie zijn er te weinig leukocyten aanwezig en bij meningitis komen te weinig leukocyten ter plaatse.

Internist: het bewijs uit de vijftiger jaren (benzylpenicilline) is later niet bevestigd.

De combinatie wordt wel bewust toegepast bij oa Pelvic inflammatory disease (richtlijn CDC 1° keus, NEJM 2015;372:2039-482), chlamydia (Mandell NEJM 1988;318:419-26) en MRSA-infectie.

Projectgroep 2003: cefalosporines doen mee op basis van analogie, zijn ook betalactam-antibiotica.

Tetracyclines zijn enige die echt bacteriostatisch werken. De interactie heette eerst "Bactericide + bacteriostatische middelen". GIC heeft later besloten ook carbapenems te koppelen, zijn ook betalactam-antibiotica.

Risicogroep	meningitis, endocarditis, neutropenie, sepsis
-------------	---

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Nee	Nee	7 februari 2022