



Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland:

SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie

bij volwassen patiënten met infectieuze endocarditis.

Dominique W.M. Verhagen* , Machteld van der Feltz#, Jan T.M. van der Meer*

*Academisch Medisch Centrum

Onderafdeling Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en Aids

Meibergdreef 9, F4-217

1105 AZ Amsterdam

Drs. D. W. M. Verhagen, internist-infectioloog

Dr. J. T. M. van der Meer, internist-infectioloog

#AZR- Dijkzigt

Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, L327

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

Drs. M. van der Feltz, internist-infectioloog

Kleine commissie:

Dr. A.G.M. Buiting, Medisch Microbioloog, Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg

Dr. H.W.M. Plokker, Cardioloog, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Drs. M.M. Tjoeng, Ziekenhuisapotheker, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) ontwikkelt richtlijnen voor intramuraal antibioticagebruik met als doel het antibioticagebruik te optimaliseren en zo een bijdrage te leveren aan de beheersing van resistentieontwikkeling. De richtlijnen zijn bedoeld voor de volwassen patiënt in het ziekenhuis. Voor richtlijnen bij kinderen wordt verwezen naar de “Blauwdruk pediatrische antimicrobiële therapie”. De richtlijnen zijn gebaseerd op de volgende belangrijke criteria voor antibioticagebruik, te weten het voorschrijven op de juiste indicatie, gericht op de te verwachten verwekkers, op het juiste tijdstip toegediend en niet onnodig lang, met een middel met een zo smal mogelijk spectrum, dat zo veilig en goedkoop mogelijk is en dat via de gewenste toedieningsweg toe te dienen is.

De richtlijn endocarditis is volgens de principes van de “evidence based medicine” geschreven. (M.Offringa, W.J.J. Assendelft, R.J.P.M. Scholten. Inleiding in evidence-based medicine. Bohn Stafleu Van Loghum 2000.) Literatuur uit Embase en Medline is geraadpleegd. Door de lage incidentie van endocarditis ontbreken veelal grote gerandomiseerde klinische studies naar het effect van bepaalde behandelingen. Deze en ander richtlijnen zijn daarom voor een belangrijk deel gebaseerd op de ervaring van deskundigen bij een relatief gering aantal patiënten en op dierexperimenteel onderzoek.

Definitie

Infectieuze endocarditis (IE) is een microbiële ontsteking van het intracardiale endotheel.

Epidemiologie

In Nederland zijn er tenminste 250 gevallen van IE per jaar (1,2). Het grootste deel van deze patiënten heeft een community acquired infectie. Het aantal nosocomiale gevallen van endocarditis is onbekend maar endocarditis als gevolg van een catheter geassocieerde bacteriëmie is niet ongewoon (3-5). De ziekte komt bij mannen

tweemaal zoveel voor als bij vrouwen en de incidentie toont een duidelijke stijging met de leeftijd. Ongeveer de helft van de volwassen patiënten is tevoren bekend met een voor endocarditis predisponerende hartafwijking. In volgorde van frequentie zijn de meest voorkomende predisponerende afwijkingen: mitraalklepprolaps met mitralisinsufficiëntie, degeneratieve afwijkingen van de aorta en mitraalklep, congenitale hart afwijkingen en reumatische klepafwijkingen. Voor de introductie van antibiotica was de mortaliteit van endocarditis 100%. Ook tegenwoordig is endocarditis nog een ernstige aandoening die gepaard gaat met een hoge morbiditeit en mortaliteit: ongeveer 20% van de patiënten overlijdt tijdens de opname in het ziekenhuis.

Indeling en verwekkers

Bij IE wordt onderscheid gemaakt tussen een acuut en subacuut beloop en tussen IE van de natieve hartklep en de kunstklep. Acute IE is een fulminant ziektebeeld dat vaak gepaard gaat met een snelle klepdestructie en metastatische abcessen. Het wordt veroorzaakt door virulente micro-organismen zoals *Staphylococcus aureus* en het ontstaat vaak op een voorheen normale hartklep. Subacute endocarditis ontstaat meestal op een al eerder beschadigde hartklep door relatief avirulente micro-organismen zoals viridans streptococcen. Het beloop is indolent en metastatische abcessen zijn zeldzaam.

Endocarditis op een natieve hartklep bij individuen die niet intraveneus drugs gebruiken is vrijwel altijd linkszijdig en wordt meestal veroorzaakt door Gram-positieve coccen zoals vergroenende streptococcen (60%), *S. aureus* (20%) of enterococcen (10%) (6). Bij patiënten boven de 60 jaar wordt endocarditis in 10 % van de gevallen veroorzaakt door *Str. bovis*. Endocarditis veroorzaakt door *Str. bovis*

gaat in ongeveer 45% van de gevallen gepaard met afwijkingen in de tractus digestivus, m.n. coloncarcinoom en villeuze adenomen (7).

Bij intraveneus druggebruik ontstaat endocarditis meestal aan de rechterzijde van het hart en wordt dan in 2/3 van de gevallen veroorzaakt door *S. aureus*. (8-10). Andere verwekkers bij druggebruikers zijn *Pseudomonas aeruginosa*, enterococcen en *Candida* species. Ook menginfecties komen bij druggebruikers regelmatig voor (11-13).

Kunstklep endocarditis (PVE) wordt onderverdeeld naar de tijd die verstreken is sinds de klepimplantatie. Wanneer de infectie binnen twee tot drie maanden na de operatie plaatsvindt spreekt men van een vroege PVE. De infectie is dan meestal het gevolg van contaminatie tijdens de operatie of een centrale lijn infectie. De belangrijkste verwekkers van vroege PVE zijn dan ook *S. epidermidis* en in mindere mate *S. aureus* en Gram-negatieve aërobe micro-organismen. Na de periode van twee tot drie maanden spreekt men van een late PVE, hierbij zijn de verwekkers ongeveer dezelfde als bij endocarditis van een native hartklep.

Gram-negatieve micro-organismen worden geïsoleerd bij ongeveer 5% van de patiënten met endocarditis. Vroeger waren dit voornamelijk *Salmonella* species, tegenwoordig voornamelijk langzaam groeiende bacteriën zoals *Haemophilus* species, *Actinobacillus actinomycetem-comitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* en *Kingella* species (HACEK) (14).

Microbiologische diagnostiek

Voor de specifieke etiologische diagnose van IE moet het oorzakelijke micro-organisme aangetoond worden. Alhoewel bij IE het aantal bacteriën in het bloed vaak laag is, is de bacteriëmie meestal wel continu zodat alle afgenomen bloedkweken

vaak positief zijn. Ter differentiatie tussen contaminatie en endocarditis wordt aanbevolen om met een tussenpauze van ten minste 15 minuten drie bloedkweken in de eerste 24 uur af te nemen en dit eventueel de tweede dag te herhalen. Als tevoren reeds antibiotisch behandeld is dienen de bloedkweken langer in te staan, of kan er in het geval van een beta-lactam antibioticum een beta-lactamase aan het kweekmedium worden toegevoegd. Ook voor Isolatie van HACEK bacteriën is een langere incubatietijd van de bloedkweek nodig. In bepaalde gevallen van endocarditis kan de bacterie gekweekt worden uit septische embolieën of uit materiaal verkregen bij operatie of obductie (15). Serologisch en moleculair biologisch onderzoek kan helpen bij de diagnostiek van *Coxiella* species, *Brucella* species, *Chlamydia* species, *Bartonella* species en *Tropheryma whippelii* (16-22).

Door de huidige microbiologische technieken is het percentage kweeknegatieve endocarditis gedaald tot minder dan 5%. Kweeknegatieve endocarditis is in meer dan 50% van de gevallen het gevolg van antimicrobiële therapie voorafgaand aan het afnemen van bloedkweken (15,23). Tenslotte moet in de differentiaal diagnose van kweeknegatieve endocarditis ook rekening gehouden worden met niet-infectieuze aandoeningen bijvoorbeeld SLE, Loeffler's endocarditis en myxoom (24,25).

Therapie

In dit artikel zullen wij ons beperken tot de antimicrobiële behandeling van IE en wordt niet ingegaan op de indicaties voor operatie. Bij patiënten bij wie complicaties aanwezig zijn of worden verwacht, moet in een vroeg stadium de cardiopulmonale chirurg worden geconsulteerd. Dit geldt voor alle patiënten met een kunstklep.

In deze richtlijn wordt de antimicrobiële therapie besproken van de meest voorkomende verwekkers van endocarditis: viridans streptococcen, *Str. bovis*,

enterococcen, *S. aureus*, *S. epidermidis* en de HACEK groep. Voor de behandeling van minder vaak voorkomende verwekkers zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om richtlijnen op te baseren.

De empirische therapie is weergegeven in figuur 1. Bij een acute endocarditis is empirische therapie vrijwel altijd geïndiceerd. Bij de subacute vorm kan in de meeste gevallen afgewacht worden en direct op geleide van de determinatie en MIC met therapie gestart worden.

Principes van behandeling

In de vegetatie zijn micro-organismen vaak in hoge dichtheid aanwezig (10⁹ CFUs/gram) (26), in een metabool inactieve groeifase en omgeven door trombocyten en fibrine. Hierdoor zijn ze slecht toegankelijk voor fagocyterende cellen en relatief ongevoelig voor antimicrobiële therapie. Antibiotica moeten daarom bactericide zijn en langdurig in hoge doses intraveneus worden toegediend. De keuze en de duur van de antimicrobiële therapie worden bepaald door het soort en de gevoeligheid van het geïsoleerde micro-organisme, de aanwezigheid van een klepprothese, de lokalisatie van de infectie (rechts- of linkszijdig) en de aanwezigheid van complicaties zoals intracardiale abcessen. In de praktijk wordt de gevoeligheid gemeten aan de hand van de minimaal remmende concentratie (MIC), dit is de minimale concentratie van het antibioticum dat de groei *in vitro* remt.

Er zijn enkele studies die succesvolle orale behandeling van endocarditis beschrijven. Deze studies betreffen kleine groepen patiënten met een korte follow-up en de selectie van patiënten die hiervoor in aanmerking komen is dermate specifiek dat wij deze vorm van therapie hier buiten beschouwing laten (27-30). Een andere nieuwe ontwikkeling is intraveneuze thuisbehandeling, echter ook hierbij zijn de condities zowel van de patiënt als van de benodigde thuissituatie zodanig specifiek

dat wij deze therapievorm in dit artikel niet bespreken (31-33). Bovendien zijn de voorwaarden die noodzakelijk zijn voor thuisbehandeling (penicilline gevoelig micro-organisme, geen complicaties, goede respons op initiële therapie, etc.) dezelfde die een tweewekse antimicrobiële behandeling mogelijk maken.

Beoordelen van het therapeutisch effect

Frequente en zorgvuldige klinische observatie is de beste methode om het effect van de behandeling te beoordelen. De patiënt moet dagelijks worden onderzocht op tekenen van decompensatio cordis of metastatische infecties. Daarnaast moet met name bij *S. aureus* infecties de initiële microbiologische respons onderzocht worden door de eerste 72 uur van de behandeling regelmatig bloedkweken af te nemen. De meeste patiënten met IE worden na drie tot vijf dagen koortsvrij, bij IE door *S. aureus* kan dit iets langer duren. Wanneer koorts persisteert is dit in de meeste gevallen te wijten aan perivalvulaire infectie (34). Wanneer de koorts aanvankelijk verdwijnt en later weer terugkomt is dit meestal te wijten aan overgevoeligheid voor de gebruikte antibiotica. Andere oorzaken van persisterende of terugkerende koorts zijn septische embolieën en een ontsteking van de intraveneuze toegangsweg. Bij adequate dosering is het vrijwel onmogelijk dat er gaande de behandeling resistentie ontstaat voor de gebruikte antibiotica aangezien deze in een zeer hoge dosis worden gegeven.

Streptococcen

Viridans streptococcen en *S. bovis* veroorzaken 40 tot 60 % van de community acquired IE van de native klep (1). De viridans streptococcen zijn een heterogene groep micro-organismen die tot de normale bewoners van de mondkeelholte behoren. De belangrijkste klinische representanten zijn: *S. oralis (mitis)*, *S. sanguis*,

S. mutans, *S. anginosus* en *S. salivarius*. *S. bovis* is een groep D streptococ, endocarditis met dit micro-organisme is vaak geassocieerd met colorectale nieuwvormingen (7).

De antimicrobiële behandeling van IE veroorzaakt door viridans streptococcen en *S. bovis* wordt met name bepaald door de gevoeligheid van het micro-organisme voor penicilline. Er wordt onderscheid gemaakt tussen (1) $MIC \leq 0,1 \mu g/ml$, (2) $MIC > 0,1$ maar $< 0,5 \mu g/ml$ en (3) $MIC \geq 0,5 \mu g/ml$. Het merendeel van de viridans streptococcen en *S. bovis* heeft een $MIC \leq 0,1 \mu g/ml$. Voor deze micro-organismen bestaan drie verschillende behandelingschema's die allemaal hun voor- en nadelen hebben (tabel 1) (35-41). Meerdere studies hebben aangetoond dat een tweeweeks regime adequaat kan zijn (39,40). Er zijn echter wel een aantal voorwaarden waaraan moet worden voldaan. (tabel 2) (41). (Bewijs niveau C) Met dit twee weekse regime wordt bij geselecteerde patiënten een genezingspercentage van 98% bereikt. Voor de behandeling van viridans en bovis stammen waarbij een hoge resistentie is aangetoond voor aminoglycosiden ($MIC > 1000 \mu g/ml$) wordt verwezen naar de paragraaf over enterococcen.

Viridans streptococcen en *S. bovis* met een relatieve ongevoeligheid voor penicilline (MIC groter dan 0,1 maar kleiner dan $0,5 \mu g/ml$) moeten behandeld worden met een combinatie therapie van 4 weken penicilline en 2 weken gentamicine (tabel 3)(35,37,41,42). (Bewijs niveau D) Stammen met een MIC groter dan $0,5 \mu g/ml$ moeten behandeld worden als enterococcen (tabel 4).

Minder vaak voorkomende streptococcen als verwekkers van endocarditis zijn *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* en groep B, C en G streptococcen. *S. pneumoniae* is sinds de introductie van penicilline een zeldzame verwekker van endocarditis (minder dan 2 %) (1,43). Het beloop is buitengewoon fulminant en gaat in 60 procent van de

patiënten gepaard met meningitis. De meeste pneumococci in Nederland zijn goed gevoelig voor penicilline. (44) Endocarditis door β -hemolytische streptococci komt niet zo vaak voor maar is een acuut ziektebeeld met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Groep A streptococci (*S. pyogenes*) zijn goed gevoelig voor penicilline en de voorkeursbehandeling bestaat daarom uit penicilline 6 x dd $2 \cdot 10^6$ E per dag gedurende vier tot zes weken. Alternatieven voor penicilline zijn een eerste generatie cefalosporine of vancomycine. Groep B, C en G streptococci zijn over het algemeen iets resistenter voor penicilline dan groep A streptococci. Sommige deskundigen adviseren daarom om bij deze verwekkers gedurende de eerste twee weken van de behandeling gentamicine toe te voegen. (Bewijs niveau D)

Voor de behandeling van patiënten met endocarditis door streptococci met een kunstklep of met een bekende allergie voor penicilline verwijzen wij naar tabel 1

Enterococci

Enterococci werden vroeger gerekend tot het genus *Streptococcus*, maar worden nu apart geclassificeerd in het genus *Enterococcus*. Er zijn minstens 12 species waarvan *E. faecalis* klinisch de belangrijkste is, gevolgd door *E. faecium*. In een Nederlands onderzoek waren 35 van de 40 (87,5%) bij patiënten met endocarditis geïsoleerde enterococci *E. faecalis* en drie *E. faecium* (6). Dit komt overeen met de bevindingen in een Amerikaans onderzoek naar enterococci endocarditis (45) en is ongeveer gelijk aan de species verdeling bij nosocomiale enterococci bacteriemiën (46). Enterococci zijn normale bewoners van de tractus digestivus en het proximale deel van de urethra. Ze veroorzaken ongeveer 10% van de gevallen van IE met name bij mannen ouder dan 60 jaar en bij vrouwen die recent een kind gebaard hebben of een abortus hebben gehad (46). Zowel normale als beschadigde

hartkleppen kunnen door deze groep bacteriën worden aangedaan (45,47). De mortaliteit van endocarditis door enterococcen is 25 % en dus veel hoger dan bij endocarditis door viridans streptococcen. Enterococcen zijn intrinsiek relatief resistent voor penicilline, met een mediane MIC van 2 µg/ml, en volledig resistent voor cefalosporines zodat zij moeilijk te behandelen zijn met alleen een beta-lactam antibioticum (tabel 4). Bovendien zijn ze in een standaard dosering allemaal resistent voor aminoglycosiden (48). Wel hebben gentamicine en streptomycine een duidelijk synergistische werking wanneer zij toegevoegd worden aan een behandeling met penicilline, amoxicilline of vancomycine zodat met de combinatie een bactericide effect wordt bereikt (37,47,49-54). Behandeling van enterococcen endocarditis met monotherapie mislukt meestal dan ook zodat combinatietherapie met een aminoglycoside noodzakelijk is om door synergisme voldoende bactericide effect te bereiken. Streptomycine en gentamicine kunnen niet zonder meer vervangen worden door andere aminoglycosiden. Tobramycine bijvoorbeeld, heeft geen synergistische effect in combinatie met penicilline (50). Resistentie voor aminoglycosiden is variabel, een MIC van 2000 µg/ml wordt meestal als cut-off point tussen laag en hoog resistent genomen. In een Nederlands onderzoek was ongeveer 10% (4/40) van de bij patiënten met endocarditis geïsoleerde enterococcen hoog-resistent voor gentamicine en amikacine, terwijl één van de 40 stammen hoog-resistent was voor streptomycine (6). Bij deze hoog-resistente stammen is toevoeging van een aminoglycoside niet zinvol omdat er dan geen synergistisch effect meer optreedt.

Staphylococcen

Endocarditis kan veroorzaakt worden door coagulase positieve (*S. aureus*) en door coagulase negatieve stafylococcen (*S. epidermidis* e.a.). Endocarditis door coagulase negatieve stafylococcen (CNS) komt met name voor bij patiënten met een

kunstklep en in veel mindere mate bij patiënten met een natuurlijke hartklep. De behandeling van stafylococce endocarditis verschilt afhankelijk van de plaats van de infectie (rechts- of linkszijdig) en de aan- of afwezigheid van kunstmateriaal. Endocarditis door *Staphylococcus aureus* onderscheidt zich in negatieve zin van endocarditis door andere verwekkers door de hoge mortaliteit en het frequent optreden van complicaties in en buiten het hart (55,56). De behandeling van stafylococce endocarditis staat vermeld in tabel 5. Ongeveer 90% van de in Nederland geïsoleerde *S. aureus* stammen is door β -lactamase vorming ongevoelig voor penicilline maar is wel gevoelig voor de semisynthetische, penicillinase resistente penicillines zoals flucloxacilline. Combineren van een β -lactam antibioticum met aminoglycosiden is omstreden omdat het de morbiditeit en mortaliteit van *S. aureus* infecties niet vermindert terwijl er wel meer nefrotoxiciteit optreedt (57-59). (Bewijs niveau A2) Door de toevoeging van een aminoglycoside is de patiënt wel sneller koortsvrij en het bloed wordt sneller gesteriliseerd. Om die reden wordt meestal aanbevolen om de eerste drie tot vijf dagen een aminoglycoside aan het regime toe te voegen. (Bewijs niveau D) Bij contra-indicaties voor aminoglycosiden of bij resistentie wordt door sommige auteurs geadviseerd fusidinezuur aan de behandeling toe te voegen; data over de effectiviteit van deze combinatie zijn echter beperkt (60,61).

Bij een niet ernstige penicilline allergie gekozen worden voor een cephalosporine (62). Cefazolin en cefalotin hebben bijvoorbeeld een goede antistafylococce werking. Bij een ernstige penicilline allergie verdient vancomycine de voorkeur boven teicoplanine aangezien het beter werkzaam is (63-65). Coagulase negatieve stafylokokken en *S. aureus* zijn meestal extreem gevoelig voor rifampicine maar bij monotherapie ontstaat snel resistentie (66). Rifampicine dringt uitstekend door in

weefsel en abcessen. In combinatie met andere antibiotica is zowel synergisme, antagonisme als het ontbreken van enig extra effect beschreven. In bepaalde gevallen, met name bij patiënten die slecht reageren op de ingestelde therapie, wordt soms rifampicine aan de behandeling toegevoegd

Rechtszijdige endocarditis van een natieve klep wordt met name gezien bij intraveneus drug gebruikers en is een milder ziektebeeld met een veel lagere mortaliteit, 5 tot 10% *versus* 25 tot 40%, dan linkszijdige endocarditis. Patiënten met rechtszijdige endocarditis zijn vaak jong, meestal zonder ernstige co-morbiditeit, er zijn weinig metastatische infecties buiten de longen en er is zelden sprake van hartfalen zodat operatief ingrijpen doorgaans niet nodig is. Er zijn diverse onderzoeken verricht naar de mogelijkheid van kortere en/of orale behandeling bij rechtszijdige endocarditis (29,30,59,67-69). Intraveneuze behandeling gedurende 14 dagen met alleen een penicillinase resistente penicilline zoals flucloxacilline, lijkt een effectieve therapie te zijn bij deze vorm van endocarditis (tabel 5) (Bewijs niveau B) Een voorwaarde voor deze tweewekse behandeling is dat er geen septische embolieën zijn buiten de longen, dat er geen ernstige pulmonale problemen zijn (zoals empyeem) en dat de endocarditis alleen rechts is gelokaliseerd. Bij allergie voor penicilline kan als alternatief vancomycine of teicoplanine gebruikt worden. Beide middelen zijn echter minder effectief tegen *S. aureus* zodat in dit geval vier weken behandeld moet worden (63,64,67,70). (Bewijs niveau B) Een onderzoek bij patiënten met IE veroorzaakt door methicilline resistente *S. aureus* die behandeld werden met vancomycine liet een duidelijk vertraagde respons zien met een langere periode van koorts (mediaan 7 dagen) en bacteriëmie (mediaan 9 dagen), toevoeging van rifampicine verbeterde de respons niet (70,71).

De behandelingsduur van linkszijdige endocarditis veroorzaakt door stafylokokken op een natieve klep is vier weken; bij metastatische infecties of bij een slechte reactie op de initiële therapie moet dit verlengd worden tot zes weken. (Bewijs niveau D) De keuze van het antibioticum is afhankelijk van de gevoeligheid van het micro-organisme (tabel 5). In principe gelden bij de behandeling dezelfde regels voor coagulase positieve en coagulase negatieve stammen.

Kunstklep endocarditis door stafylokokken kan, zoals eerder gezegd, onderverdeeld worden in vroege en late PVE. Bij vroege PVE door stafylokokken ontstaan vaak perivalvulaire abcessen en klepdysfunctie en dan is zowel antimicrobiële als chirurgische therapie noodzakelijk. De aanbevolen therapie voor PVE staat vermeld in tabel 6 (72-74).

De mortaliteit van kunstklep IE veroorzaakt door *S. aureus* is hoog. De eerste twee weken wordt de behandeling daarom door de meeste clinici voorzichtigheidshalve gecombineerd met gentamicine (tabel 6). Data hiervoor ontbreken.

HACEK Micro-organismen

Welke micro-organismen behoren tot de HACEK groep wordt omschreven in de paragraaf “indeling en verwekkers” van dit artikel. HACEK micro-organismen zijn langzaam groeiende Gram-negatieve bacteriën. Hierdoor duurt het vaak lang tot de bloedkweken positief worden. Bij het ontbreken van een duidelijke primaire bron is groei van deze bacteriën uit het bloed zeer suggestief voor de diagnose endocarditis, ook als klinische verschijnselen van endocarditis ontbreken (14). Omdat er recent beta-lactamase producerende stammen zijn geïdentificeerd en het soms moeilijk is de resistentie van deze micro-organismen te bepalen wordt door sommige auteurs geadviseerd empirisch te behandelen met een derde generatie cefalosporine (zoals cefotaxim of ceftriaxon) en dit op geleide van het antibiogram aan te passen (37).

(Bewijs niveau D) Wanneer met amoxicilline wordt behandeld moet hier gentamicine aan worden toegevoegd. (Zie tabel 7) Bij een bekende overgevoeligheid voor penicilline is de keuze van een antibioticum moeilijk daar er slechts enkele case-reports over alternatieve therapieën bestaan. In vitro zijn de HACEK micro-organismen gevoelig voor co-trimoxazol, fluoroquinolonen en aztreonam.

Literatuur

1. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med.* 1992;152:1863-8.
2. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. II. Antecedent procedures and use of prophylaxis. *Arch Intern Med.* 1992;152:1869-73.
3. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Hospital-acquired infective endocarditis. *Arch Intern Med.* 1988;148:1601-3.
4. Fernandez-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Gorgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis.* 1995;20:16-23.
5. Fang G, Keys TF, Gentry LO, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia. A prospective, multicenter study. *Ann Intern Med.* 1993;119:560-7.
6. van der Meer JT, van Vianen W, Hu E, et al. Distribution, antibiotic susceptibility and tolerance of bacterial isolates in culture-positive cases of endocarditis in The Netherlands. *Eur J Microbiol Infect Dis.* 1991;10:728-34.
7. Ballet M, Gevigney G, Gare JP, Delahaye F, Etienne J, Delahaye JP. Infective endocarditis due to *Streptococcus bovis*. A report of 53 cases. *European Heart Journal.* 1995;16:1975-80.
8. Crane LR, Levine DP, Zervos MJ, Cummings G. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy. *Rev Infect Dis.* 1986;8:364-73.
9. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. *Rev Infect Dis.* 1986;8:374-96.
10. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med.* 1995;155:1641-8.
11. Mah MW, Shafran SD. Polymicrobial endocarditis with eight pathogens in an intravenous drug abuser. *Scand J Infect Dis.* 1990;22:735-7.
12. Adler AG, Blumberg EA, Schwartz DA, Russin SJ, Pepe R. Seven-pathogen tricuspid endocarditis in an intravenous drug abuser. Pitfalls in laboratory diagnosis. *Chest.* 1991;99:490-1.
13. Patel A, Asirvatham S, Sebastian C, Radke J, Greenfield R, Chandrasekaran K. Polymicrobial endocarditis with *Haemophilus parainfluenzae* in an intravenous drug user whose transesophageal echocardiogram appeared normal. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1245-6.
14. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Ann Rev Med.* 1997;48:25-33.
15. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis.* 1995;20:501-6.
16. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: Analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev Infect Dis.* 1991;13:359-72.
17. Odeh M, Oliven A. Chlamydial infections of the heart. *Eur J Microbiol Infect Dis.* 1992;11:885-93.
18. Etienne J, Ory D, Thouvenot D, et al. Chlamydial endocarditis: a report on ten cases. *Eur Heart J.* 1992;13:1422-6.
19. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, et al. Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis. *Ann Intern Med.* 1996;125:646-52.

20. Maurin M, Eb F, Etienne J, Raoult D. Serological cross-reactions between Bartonella and Chlamydia species: implications for diagnosis. *J Clin Microbiol.* 1997;35:2283-7.
21. Wendler D, Mendoza E, Schleiffer T, Zander M, Maier M. Tropheryma whippelii endocarditis confirmed by polymerase chain reaction. *Eur Heart J.* 1995;16:424-5.
22. Celard M, de Gevigney G, Mosnier S, et al. Polymerase chain reaction analysis for diagnosis of Tropheryma whippelii infective endocarditis in two patients with no previous evidence of Whipple's disease. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1348-9.
23. Pesanti EL, Smith IM. Infective endocarditis with negative blood cultures. An analysis of 52 cases. *Am J Med.* 1979;66:43-50.
24. Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, Siegel RJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J.* 1987;113:773-84.
25. Van Scoy RE. Culture-negative endocarditis. *Mayo Clin Proc.* 1982;57:149-54.
26. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. II. Survival of a bacteria in endocardial vegetations. *Br J Exp Pathol.* 1972;53:50-3.
27. Fuller RE, Hayward SL. Oral antibiotic therapy in infective endocarditis. *Ann Pharmacother.* 1996;30:676-8.
28. Guntheroth WG, Cammarano AA, Kirby WM. Home treatment of infective endocarditis with oral amoxicillin. *Am J Cardiol.* 1985;55:1231-2.
29. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med.* 1996;101:68-76.
30. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right-sided Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet.* 1989;2:1071-3.
31. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA.* 1992;267:264-7.
32. Stambouliau D. Outpatient treatment of endocarditis in a clinic-based program in Argentina. *Eur J Microbiol Infect Dis.* 1995;14:648-54.
33. Huminer D, Bishara J, Pitlik S. Home intravenous antibiotic therapy for patients with infective endocarditis. *Eur J Microbiol Infect Dis.* 1999;18:330-4.
34. Douglas A, Moore-Gillon J, Eykyn S. Fever during treatment of infective endocarditis. *Lancet.* 1986;1:1341-3.
35. Shanson DC. New guidelines for the antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42:292-6.
36. Karchmer AW, Moellering RC, Jr., Maki DG, Swartz MN. Single-antibiotic therapy for streptococcal endocarditis. *JAMA.* 1979;241:1801-6.
37. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. American Heart Association. *JAMA.* 1995;274:1706-13.
38. Sande MA, Irvin RG. Penicillin-aminoglycoside synergy in experimental Streptococcus viridans endocarditis. *J Infect Dis.* 1974;129:572-6.
39. Wilson WR, Thompson RL, Wilkowske CJ, Washington JA, 2d, Giuliani ER, Geraci JE. Short-term therapy for streptococcal infective endocarditis. Combined intramuscular administration of penicillin and streptomycin. *JAMA.* 1981;245:360-3.

40. Geraci JE, Martin WJ. Antibiotic therapy of bacterial endocarditis: IV. Successful short-term (two weeks) combined penicillin-dihydrostreptomycin therapy in subacute bacterial endocarditis caused by penicillin-sensitive streptococci. *Circulation*. 1953;8:494-509.
41. Anonymous. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Heart*. 1998;79:207-10.
42. Dinubile MJ. Treatment of endocarditis caused by relatively resistant nonenterococcal streptococci: is penicillin enough?. *Rev Infect Dis*. 1990;12:112-7.
43. Aronin SI, Mukherjee SK, West JC, Cooney EL. Review of pneumococcal endocarditis in adults in the penicillin era. *Clin Infect Dis*. 1998;26:165-71.
44. Hermans PW, Sluijter M, Elzenaar K, van Veen A, Schonkeren JJ, Nooren FM et al. Penicilline-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the Netherlands: results of a 1-year molecular epidemiologic survey. *J Infect Dis* 1997;175:1413-22
45. Rice LB, Calderwood SB, Eliopoulos GM, Farber BF, Karchmer AW. Enterococcal endocarditis: a comparison of prosthetic and native valve disease. *Rev Infect Dis*. 1991;13:1-7.
46. Maki DG, Agger WA. Enterococcal bacteremia: clinical features, the risk of endocarditis, and management. *Medicine*. 1988;67:248-69.
47. Mandell GL, Kaye D, Levison ME, Hook EW. Enterococcal endocarditis. An analysis of 38 patients observed at the New York Hospital-Cornell Medical Center. *Arch Intern Med*. 1970;125:258-64.
48. Eliopoulos GM. Antibiotic resistance in *Enterococcus* species: an update. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. 1996;16:21-51.
49. Moellering RC, Jr., Wennersten C, Weinberg AN. Synergy of penicillin and gentamicin against *Enterococci*. *J Infect Dis*. 1971;124:Suppl 124:207
50. Eliopoulos GM. Aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 1993;7:117-33.
51. Wilson WR, Wilkowske CJ, Wright AJ, Sande MA, Geraci JE. Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann Intern Med*. 1984;100:816-23.
52. Bisno AL, Dismukes WE, Durack DT, et al. Antimicrobial treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and staphylococci. *JAMA*. 1989;261:1471-7.
53. Holloway Y, Dankert J, Hess J. Penicillin tolerance and bacterial endocarditis. *Lancet*. 1980;1:589
54. Wilson WR, Geraci JE. Treatment of streptococcal infective endocarditis. *Am J Med*. 1985;78:128-37.
55. Fowler VG, Jr., Sanders LL, Kong LK, et al. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: 59 prospectively identified cases with follow-up. *Clin Infect Dis*. 1999;28:106-14.
56. Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, et al. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 10-year experience in Denmark. *Arch Intern Med*. 1999;159:462-9.71.
57. Watanakunakorn C, Baird IM. Prognostic factors in *Staphylococcus aureus* endocarditis and results of therapy with penicillin and gentamicin. *Am J Med Sci*. 1977;273:133-9.
58. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. *Ann Intern Med*. 1982;97:496-503.
59. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;125:969-74.

60. Whitby M. Fusidic acid in septicaemia and endocarditis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1999;12 Suppl 2:S17-22.
61. Fantin B, Leclercq R, Duval J, Carbon C. Fusidic acid alone or in combination with vancomycin for therapy of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:2466-9.
62. Steckelberg JM, Rouse MS, Tallan BM, Osmon DR, Henry NK, Wilson WR. Relative efficacies of broad-spectrum cephalosporins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* experimental infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:554-8.
63. Bayer AS. Infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 1993;17:313-20
64. Bannerman TL, Wadiak DL, Kloos WE. Susceptibility of *Staphylococcus* species and subspecies to teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:1919-22.
65. Gilbert DN, Wood CA, Kimbrough RC. Failure of treatment with teicoplanin at 6 milligrams/kilogram/day in patients with *Staphylococcus aureus* intravascular infection. The Infectious Diseases Consortium of Oregon. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:79-87.
66. Kapusnik JE, Parenti F, Sande MA. The use of rifampicin in staphylococcal infections--a review. *J Antimicrob Chemother*. 1984;13 Suppl C:61-6.
67. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med*. 1988;109:619-24.
68. Dinubile MJ. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in injection drug users. *Ann Intern Med*. 1994;121:873-6.
69. Torres-Tortosa M, de Cueto M, Vergara A, et al. Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. Grupo de Estudio de Enfermedades Infecciosas de la Provincia de Cadiz.. *Eur J Microbiol Infect Dis*. 1994;13:559-64.
70. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med*. 1991;115:674-80.
71. 86. Bayer AS, Lam K. Efficacy of vancomycin plus rifampin in experimental aortic-valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: in vitro-in vivo correlations. *J Infect Dis*. 1985;151:157-65.
72. Karchmer AW, Gibbons GW. Infections of prosthetic heart valves and vascular grafts. In: Bisno AL, Waldvogel FA, eds. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. 2nd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1994:213-49.
73. Archer GL, Johnston JL, Vazquez GJ, Haywood HB, 3d. Efficacy of antibiotic combinations including rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: in vitro and in vivo studies. *Rev Infect Dis*. 1983;5:S538-42.
74. Chuad C, Herrmann M, Vaudaux P, Waldvogel FA, Lew DP. Successful therapy of experimental foreign-body infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:2611-6.

Tabel 1. Behandeling van endocarditis veroorzaakt door viridans streptokokken en *S. bovis* met MIC $\leq 0,1 \mu\text{g/ml}$

<i>antibioticum</i>	<i>dosering</i>	<i>duur</i>
Penicilline	6 dd $2 \cdot 10^6$ E iv	4 weken
<i>of</i>		
Penicilline én	6 dd $2 \cdot 10^6$ E iv	4 weken
Gentamicine**	1 dd 3 mg/kg iv	2 weken
<i>of</i>		
Penicilline én	6 dd $2 \cdot 10^6$ E iv	2 weken*
Gentamicine**	1 dd 3 mg/kg iv	2 weken*
Penicilline allergie		
Cefalotine [⊥]	6 dd 2 gr iv	4 weken
<i>of</i>		
Cefalozine [⊥]	3 dd 1 gr iv	4 weken
<i>of</i>		
Ceftriaxon [⊥]	1 dd 2 gr iv of im	4 weken
<i>of</i>		
Vancomycine [#]	2 dd 1 gr iv	4 weken
(of Teicoplanine)		
Kunstklep		
Penicilline én	6 dd $2 \cdot 10^6$ E iv	6 weken
Gentamicine	1 dd 3 mg/kg iv	2 weken
<i>of</i>		
Cefalotine [⊥] én	6 dd 2 gr iv	6 weken
Gentamicine	1 dd 3 mg/kg iv	2 weken

* Tweeweekse behandeling alleen indien voldaan is aan de voorwaarden genoemd in tabel 2

** Gentamicine spiegels; top: $> 3 \text{ microgr/ml}$ en dal : $< 1 \text{ microgr/ml}$

[⊥] Cefalosporines alleen bij lichte allergie, niet bij ernstige (kruisovergevoeligheid)

Vancomycinedosering aanpassen bij gestoorde nierfunctie

Tabel 2. Voorwaarden voor tweewEEKSE behandeling van viridans streptokokken en *S. bovis*

-
1. MIC penicilline < 0,1 µg/ml
 2. geen contra-indicaties voor aminoglycosiden
 3. geen cardiovasculaire risicofactoren zoals hartfalen, aorta-insufficiëntie of geleidingsstoornissen
 4. geen trombo-embolische complicaties
 5. natieve klep
 6. geen vegetaties > 5 mm
 7. klinische respons binnen 7 dagen
-

Tabel 3. Behandeling van endocarditis veroorzaakt door viridans streptokokken en *S. bovis*

met MIC > 0,1 en < 0,5 µg/ml

<i>antibioticum</i>	<i>dosering</i>	<i>duur</i>
Penicilline én	6 dd 2. 10 ⁶ E iv	4 weken
Gentamicine	1 dd 3 mg/kg iv	2 weken

Penicilline allergie

Zie tabel 1: penicilline gevoelige streptokokken, echter plus 2 weken gentamycine

Kunstklep

Zie tabel 1. Penicilline gevoelige stammen

Tabel 4. Behandeling van endocarditis door a. enterococcen of b. viridans streptokokken en *S. bovis* met een MIC > 0,5 µg/ml

<i>antibioticum</i>	<i>dosering</i>	<i>duur</i>
Penicilline én Gentamicine **	6 dd 2 10 ⁶ E iv 1 dd 3mg/kg iv	4 - 6 weken* 4- 6 weken*
of		
Amoxicilline (1 ^e keus bij enterococcen) én Gentamicine**	6 dd 2 gr iv 1 dd 3mg/kg iv	4- 6 weken* 4 - 6 weken*
Penicilline allergie		
Vancomycine # én Gentamicine**	2 dd 1 gr iv. 1 dd 3mg/kg iv	4- 6 weken* 4 - 6 weken*
of		
Teicoplanine én Gentamicine**	1 dd 12 mg/kg iv 1 dd 3 mg/kg iv	4- 6 weken* 4- 6 weken*
Beta-lactamase vormend		
Amoxicilline-clavulaanzuur én Gentamicine**	6 dd 2400 mg iv 1 dd 3 mg/kg iv	4 - 6 weken* 4 - 6 weken*
of		
Vancomycine # én Gentamicine**	2 dd 1 gr iv 1 dd 3 mg/kg iv	4- 6 weken* 4 - 6 weken*
of		
Teicoplanine én Gentamicine**	1 dd 12 mg/kg iv 1 dd 3 mg/kg iv	4- 6 weken* 4- 6 weken*
Hoog gentamicine resistent (MIC > 2000 µg/ml)		
Amoxicilline of	6 dd 2 gr iv	8- 12 weken
Teicoplanine of	1 dd 12 mg/kg	8- 12 weken
Vancomycine	2 dd 1 gr iv	8-12 weken
Kunstklep, normaal gevoelig		
Amoxicilline Gentamicine**	6 dd 2 gr iv 1 dd 3 mg/kg iv	6 - 8 weken 6 weken
Kunstklep, beta-lactamase vormend		
Amoxicilline-clavulaanzuur én Gentamicine**	6 dd 2400 mg iv 1 dd 3 mg/kg iv	6 - 8 weken 6 weken
Kunstklep, Hoog gentamicine resistent (MIC > 2000 µg/ml)		
Amoxicilline of	6 dd 2 gr iv	8- 12 weken
Teicoplanine	1 dd 12 mg/kg	8- 12 weken

* 6 weken behandelen wanneer de infectie al langer dan drie maanden bestaat, bij complicaties (bv septische embolieën), bij een kunstklep en bij relapse van infectie

** gentamicine: zie onderschrift tabel 1

vancomycine dosering aanpassen bij gestoorde nierfunctie en vancomycine langzaam in laten lopen
Sommige auteurs prefereren teicoplanine boven vancomycine vanwege de nefrotoxiciteit (met name in combinatie met de gentamicine)

Tabel 5. Behandeling van natieve klep endocarditis veroorzaakt door Stafylokokken (coagulase positief en negatief)

antibioticum	dosering	duur
LINKSZIJDIGE ENDOCARDITIS		
PSSA* of PS coag. neg. stafylokok		
Penicilline én	6 dd 2 .10 ⁶ E iv	4-6 weken ^{\$}
Gentamicine**	1 dd 3 mg/kg iv	3 – 5 dagen
MSSA* of MS coag. neg. stafylokok		
Flucloxacilline én	6 dd 2 gr iv	4 – 6 weken ^{\$}
Gentamicine**	1 dd 3 mg/kg iv	3 – 5 dagen
MRSA* of MR coag. neg. stafylokok of bij penicilline overgevoeligheid		
Vancomycine#	2 dd 1 gr iv	4 – 6 weken ^{\$}
RECHTSZIJDIGE ENDOCARDITIS		
PSSA of MSSA		
Flucloxacilline	6 dd 2 gr iv	2 weken ^{&}
(evt. plus Gentamicine**)	1 dd 3 mg/kg iv	2 weken ^{&}
MRSA of penicilline overgevoeligheid		
Vancomycine	2 dd 1 gr iv	4 weken

* PSSA: penicilline gevoelige *S. aureus*

* MSSA: methicilline gevoelige *S. aureus*

* MRSA: methicilline resistente *S. aureus*

** gentamicine: zie onderschrift tabel 1.

vancomycine: zie onderschrift tabel 1.

\$ bij metastatische infecties en bij slechte klinische reactie op initiële therapie: 6 weken

& voorwaarde voor tweewekse behandeling: geen septische embolieën buiten de longen, geen ernstige pulmonale embolieën, geen combinatie rechts- en linkszijdige IE, geen hoog-aminoglycoside resistent micro-organisme

tabel 6. Behandeling van kunstklep endocarditis veroorzaakt door Stafylokokken
(coagulase positief en negatief)

<i>antibioticum</i>	<i>dosering</i>	<i>duur</i>
S. aureus		
Flucloxacilline én	6 dd 2 gr iv	6 weken
Gentamicine* én	1 dd 3mg/kg iv	2 weken
Rifampicine	3 dd 300 mg oraal	6 weken
Coagulase negatieve stafylokok		
Vancomycine** én	2 dd 1 gr iv	6 weken
Gentamicine* én	1 dd 3 mg/kg iv	2 weken
Rifampicine	3 dd 300 mg oraal	6 weken
MRSA		
Vancomycine** én	2 dd 1 gr iv	6 - 8 weken
Gentamicine* én	1 dd 3 mg/kg iv	2 weken
Rifampicine	3 dd 300 mg oraal	6 – 8 weken

* gentamicine: zie onderschrift tabel 1

** vancomycine: zie onderschrift tabel 1

tabel 7. Behandeling van endocarditis veroorzaakt door HACEK micro-organismen

<i>antibioticum</i>	<i>dosering</i>	<i>duur</i>
Natieve klep		
Ceftriaxon	1 dd 2 gr iv	4 weken
<i>of</i>		
Cefotaxim	3 dd 2 gr iv	4 weken
<i>of</i>		
Amoxicilline én	6 dd 2 gr iv	4 weken
Gentamicine*	1 dd 3 mg/kg iv	4 weken
Kunstklep		
Ceftriaxon	1 dd 2 gr iv	6 weken
<i>of</i>		
Cefotaxim	3 dd 2 gr iv	6 weken

* gentamicine: zie onderschrift tabel 1.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.