

- <sup>18</sup> Fok TF, Lam K, Ng PC, Leung TF, So HK, Cheung KL, et al. Delivery of salbutamol to nonventilated preterm infants by metered-dose inhaler, jet nebulizer, and ultrasonic nebulizer. *Eur Respir J* 1998;12:159-64.
- <sup>19</sup> Fok TF, Lam K, Ng PC, So HK, Cheung KL, Wong W, et al. Randomised crossover trial of salbutamol aerosol delivered by metered dose inhaler, jet nebuliser, and ultrasonic nebuliser in chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F100-4.

- <sup>20</sup> Ng GY, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants [Cochrane review]. *The Cochrane Library*. Issue 3. Oxford: Update Software; 2001.
- <sup>21</sup> Brundage KL, Mohsini KG, Froese AB, Fisher JT. Bronchodilator response to ipratropium bromide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1137-42.

Aanvaard op 8 juli 2003

## Voor de praktijk

# Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. VII. SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie bij volwassen patiënten met infectieuze endocarditis

D.W.M. VERHAGEN, M.VAN DER FELTZ, H.W.M. PLOKKER, A.G.M. BUITING, M.M. TJOENG EN J.T.M. VAN DER MEER

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) ontwikkelt richtlijnen voor intramuraal antibioticagebruik, met als doel het antibioticagebruik te optimaliseren, teneinde een bijdrage te leveren aan de preventie van resistentieontwikkeling en aan de beheersing van de kosten en de omvang van antibioticagebruik in Nederland. De richtlijnen zijn bedoeld voor de volwassen patiënt in het ziekenhuis. Voor richtlijnen bij kinderen wordt verwezen naar de 'Blauwdruk pediatrische antimicrobiële therapie'.<sup>1</sup>

Door de lage incidentie van endocarditis ontbreken grote gerandomiseerde klinische studies naar het effect van bepaalde behandelingen. Deze richtlijn is daarom voor een belangrijk deel gebaseerd op de ervaring van deskundigen bij een relatief gering aantal patiënten en op dierexperimenteel onderzoek.

In dit artikel bespreken wij de hoofdlijnen van de behandeling; voor minder vaak voorkomende verwekkers en uitzonderingssituaties verwijzen wij naar de volledige versie, die verkrijgbaar is bij de SWAB ([www.swab.nl](http://www.swab.nl)).

## INDELING EN VERWEKKERS

Bij infectieuze endocarditis wordt onderscheid gemaakt tussen een acuut en een subacuut beloop en tussen een

Academisch Medisch Centrum, afd. Inwendige Geneeskunde, Postbus 22.700, 1100 DE Amsterdam.

Mw.D.W.M.Verhagen en dr.J.T.M.van der Meer, internisten-infectiologen.

Erasmus Universitair Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam.

Mw.M.van der Feltz, internist-infectioloog.

Universitair Medisch Centrum, afd. Cardiologie, Utrecht.

Prof.dr.H.W.M.Plokker, cardioloog (tevens: Stichting Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein).

Sint Elisabeth Ziekenhuis, afd. Medische Microbiologie, Tilburg.

Dr.A.G.M.Buiting, medisch microbioloog.

Stichting Sint Antonius Ziekenhuis, Ziekenhuisapotheek, Nieuwegein.

M.M.Tjoeng, ziekenhuisapotheeker.

Correspondentieadres: dr.J.T.M.van der Meer

([j.t.vandermeer@amc.uva.nl](mailto:j.t.vandermeer@amc.uva.nl)).

## SAMENVATTING

– De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) heeft richtlijnen opgesteld voor de antimicrobiële therapie bij volwassen patiënten met infectieuze endocarditis.

– De keuze van het antibioticum en de duur van de behandeling worden bepaald door het infecterende micro-organisme, de gevoeligheid van dit micro-organisme voor antibiotica, de plaats van de endocarditis – links- of rechtszijdig – en de aanwezigheid van een kunstklep.

– Zolang de kweekuitslag niet bekend is, bestaat de antibiotische behandeling bij een patiënt met een geïnfecteerde native klep uit benzylpenicilline (bij een subacuut begin en een langdurig beloop) of flucloxacilline (acuut begin, fulminant beloop of bij intraveneus druggebruik), en gentamicine. Bij een patiënt met een infectie van een kunstklep bestaat de behandeling uit vancomycine en gentamicine.

– Verdere antibiotische behandeling hangt af van de verwekker; de vaakst voorkomende zijn streptokokken, enterokokken en stafylokokken.

native hartklep en een kunstklep. Acute infectieuze endocarditis is een fulminant ziektebeeld dat vaak gepaard gaat met een snelle klepdestructie en perivalvulaire en/of metastatische abscessen. De aandoening wordt veroorzaakt door virulente micro-organismen, zoals *Staphylococcus aureus*, en ontstaat vaak op een voorheen normale hartklep. Subacute endocarditis ontstaat meestal op een al eerder beschadigde hartklep door relatief avirulente micro-organismen, zoals vergroenende streptokokken. Het beloop is indolent en metastatische abscessen zijn zeldzaam.

Endocarditis op een native hartklep bij individuen die niet intraveneus drugs gebruiken, is vrijwel altijd linkszijdig en wordt meestal veroorzaakt door grampositieve kokken, zoals vergroenende streptokokken (60%), *S. aureus* (20%) of enterokokken (10%).<sup>2</sup> Bij patiënten boven de 60 jaar wordt endocarditis in 10% van de gevallen veroorzaakt door *Streptococcus bovis*. Dit gaat vaak gepaard met (pre)maligne afwijkingen in de

TABEL 1. Empirische antibiotische behandeling van volwassen patiënten met infectieuze endocarditis; de toediening is steeds intraveneus

<p><i>natieve klep; subacuut begin en langdurig beloop</i> benzylpenicilline <math>2 \times 10^6</math> IU 6 dd en gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd; bij penicillineallergie: vancomycine 15 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 1 g) 2 dd en gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd</p> <p><i>natieve klep; acuut begin en fulminant verloop, of intraveneus druggebruik</i> flucloxacilline 2 g 6 dd en gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd; bij penicillineallergie: vancomycine 15 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 1 g) 2 dd en gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd</p> <p><i>kunstklep</i> vancomycine 15 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 1 g) 2 dd en gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd</p>
--

tractus digestivus. Bij intraveneuze-druggebruikers ontstaat endocarditis meestal aan de rechterzijde van het hart en wordt dan in tweederde van de gevallen veroorzaakt door *S. aureus*.<sup>3,4</sup> Kunstklep-*endocarditis* wordt onderverdeeld naar de tijd die verstreken is sinds de klep-implantatie. Wanneer de infectie binnen 2 tot 3 maanden na de operatie ontstaat, spreekt men van een vroege kunstklep-*endocarditis*. De infectie is dan meestal het gevolg van contaminatie tijdens de operatie of van een centrale-lijninfectie. De belangrijkste verwekkers van vroege kunstklep-*endocarditis* zijn dan ook *Staphylococcus epidermidis* en in mindere mate *S. aureus* en

gramnegatieve aërobe micro-organismen. Na de periode van 2 tot 3 maanden spreekt men van een late kunst-*klep-*endocarditis**; hierbij zijn de verwekkers ongeveer dezelfde als bij *endocarditis* van een *natieve hartklep*.

#### THERAPIE

Deze richtlijn beperkt zich tot de antimicrobiële behandeling van infectieuze *endocarditis* en gaat niet in op de indicaties voor operatie. De empirische therapie voor infectieuze *endocarditis* is weergegeven in tabel 1. Bij een acute *endocarditis* is onmiddellijke therapie altijd geïndiceerd, echter nooit voordat er 3 bloedkweken zijn afgenomen met intervallen van bij voorkeur 15 min. Bij de subacute vorm kan in de meeste gevallen gewacht worden op de resultaten van de bloedkweek en, op geleide van de determinatie en de minimaal remmende concentratie (MIC) van een antibioticum, met de behandeling gestart worden.

*Streptokokken*. De belangrijkste klinische representanten van de vergroenende (viridans) streptokokken zijn: *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus milleri* en *Streptococcus salivarius*. *S. bovis* is een groep-D-streptokok. De antimicrobiële behandeling van infectieuze *endocarditis*, veroorzaakt door vergroenende streptokokken en *S. bovis*, wordt met name bepaald door de gevoeligheid van het micro-organisme voor penicilline. Er wordt onderscheid gemaakt tussen MIC  $\leq 0,1$  mg/l, MIC  $> 0,1$  maar  $< 0,5$  mg/l en MIC  $\geq 0,5$  mg/l. Het merendeel van de vergroenende streptokokken en *S. bovis* heeft een MIC  $\leq 0,1$  mg/l. Voor deze micro-organismen bestaan 3 verschillende behandelingschema's die elk hun voor- en nadelen hebben (tabel 2).<sup>5-13</sup> De 4-weekse behandeling met alleen penicilline heeft als voordeel dat

TABEL 2. Antibiotische behandeling van volwassen patiënten met infectieuze *endocarditis* door vergroenende streptokokken of *Streptococcus bovis* met een minimaal remmende concentratie (MIC)  $\leq 0,1$  mg/l of tussen 0,1 en 0,5 mg/l

<p><i>natieve klep; MIC <math>\leq 0,1</math> mg/l</i> benzylpenicilline <math>2 \times 10^6</math> IU 6 dd iv gedurende 4 weken, óf benzylpenicilline <math>2 \times 10^6</math> IU 6 dd gedurende 4 weken en gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd gedurende 2 weken, beide iv, óf benzylpenicilline <math>2 \times 10^6</math> IU 6 dd en gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd, beide iv gedurende 2 weken;* bij penicillineallergie†: ceftriaxon 2 g 1 dd iv of im gedurende 4 weken, óf vancomycine 15 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 1 g) 2 dd iv gedurende 4 weken</p> <p><i>natieve klep; MIC <math>&gt; 0,1</math> en <math>&lt; 0,5</math> mg/l</i> benzylpenicilline <math>2 \times 10^6</math> IU 6 dd gedurende 4 weken en gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd gedurende 2 weken, beide iv; bij penicillineallergie†: ceftriaxon 2 g 1 dd iv of im gedurende 4 weken en gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd iv gedurende 2 weken, óf vancomycine 15 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 1 g) 2 dd gedurende 4 weken en gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd gedurende 2 weken, beide iv</p> <p><i>kunstklep; MIC <math>\leq 0,1</math> mg/l of MIC <math>&gt; 0,1</math> en <math>&lt; 0,5</math> mg/l</i> benzylpenicilline <math>2 \times 10^6</math> IU 6 dd iv gedurende 6 weken en gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd iv gedurende 2 weken</p>
--

\*De 2-weekse behandeling is alleen geschikt indien er geen contra-indicaties bestaan tegen of resistentie is voor aminoglycosiden, er geen relaps van *endocarditis* is, de duur van de klinische verschijnselen minder dan 3 maanden is, er geen cardiovasculaire risicofactoren zijn, geen trombo-embolische complicaties en geen vegetaties  $> 5$  mm, en er binnen 7 dagen een klinische respons is.

†In verband met kruisovergevoeligheid worden cefalosporinen alleen bij lichte penicillineallergie gebruikt.

TABEL 3. Antibiotische behandeling van volwassen patiënten met infectieuze endocarditis door enterokokken of door vergroenende streptokokken en *Streptococcus bovis* met een minimaal remmende concentratie (MIC) > 0,5 mg/l; de toediening is steeds intraveneus

*natieve klep*\*†

benzylpenicilline  $2 \times 10^6$  IU 6 dd en gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd, gedurende 4-6 weken, óf amoxicilline‡ 2 g 6 dd en gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd, gedurende 4-6 weken;  
 bij penicillineallergie: vancomycine 15 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 1 g) 2 dd en gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd, gedurende 4-6 weken

*natieve klep; hoge gentamicineresistentie: MIC > 500 mg/l*

amoxicilline 6 dd 2 g gedurende 8-12 weken, óf vancomycine 15 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 1 g) 2 dd gedurende 8-12 weken

*kunstklep; MIC  $\geq$  0,5 mg/l†*

amoxicilline 6 dd 2 g gedurende 6-8 weken en gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd gedurende 6 weken

\*De voorschrijfduur is 6 weken indien de infectie langer dan 3 maanden bestaat, er complicaties zijn (bijvoorbeeld septische embolieën) of bij relaps van infectie.

†Er bestaan aanwijzingen dat de periode van toevoeging van aminoglycosiden verkort kan worden.<sup>15</sup>

‡Bij enterokokkeninfectie is de combinatie met amoxicilline de behandeling van eerste keus.

het gebruik van aminoglycosiden wordt vermeden. Het 4-weekse schema met zowel 4 weken penicilline als 2 weken gentamicine wordt gebruikt wanneer de infectieuze endocarditis langer dan 3 maanden bestaat, bij complicaties en wanneer de infectie na het staken van de behandeling weer opvlamt (relaps). Inmiddels is aangetoond dat in ongecompliceerde gevallen ook een 2-weeks regime adequaat kan zijn.<sup>9,10</sup> Er is echter wel een aantal voorwaarden waaraan moet worden voldaan (zie tabel 2).<sup>9,11</sup> In geval van vergroenende streptokokken en *S. bovis* met een relatieve ongevoeligheid voor penicilline (MIC > 0,1 maar < 0,5 mg/l) moet behandeld worden met een combinatietherapie van 4 weken penicilline en 2 weken gentamicine.<sup>14</sup> Stammen met een MIC  $\geq$  0,5 mg/l moeten behandeld worden als enterokokken (tabel 3).

*Enterokokken.* Enterokokken zijn intrinsiek relatief resistent voor penicilline, met een mediane MIC van 2 mg/l, gevoelig voor amoxicilline en volledig resistent voor cefalosporinen. De  $\beta$ -lactamantibiotica hebben bij enterokokken slechts een bacteriostatisch effect, zodat behandeling met monotherapie meestal mislukt (zie tabel 3). Enterokokken zijn in een standaarddosering resistent voor aminoglycosiden.<sup>15-17</sup> Wel hebben gentamicine en streptomycine een duidelijk synergistische werking met  $\beta$ -lactamantibiotica.<sup>17</sup> Over het algemeen wordt geadviseerd de aminoglycosiden gedurende de gehele behandelperiode toe te voegen. In een recent gepubliceerd observationeel Zweeds onderzoek werd echter gesuggereerd dat ook met een kortdurende toevoeging (15 dagen) van aminoglycosiden bij een deel van de

TABEL 4. Antibiotische behandeling van volwassen patiënten met infectieuze endocarditis van een natieve klep, door stafylokokken; de toediening is steeds intraveneus

*linkszijdige endocarditis; Staphylococcus aureus of coagulase negatieve stafylokok penicillinegevoelig*

penicilline  $2 \times 10^6$  IU 6 dd gedurende 4-6 weken,\* én gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd gedurende 3-5 dagen

*meticillinegevoelig*

flucloxacilline 2 g 6 dd gedurende 4-6 weken,\* én gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd gedurende 3-5 dagen

*meticillineresistent, en ook bij penicillineallergie*

vancomycine 15 mg/kg (maximaal 1 g) 2 dd gedurende 4-6 weken,\* én gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd gedurende 3-5 dagen

*rechtszijdige endocarditis; S. aureus*

*penicillinegevoelig*

benzylpenicilline  $2 \times 10^6$  IU 6 dd gedurende 2-4 weken, eventueel plus gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd gedurende 2 weken

*meticillinegevoelig†*

flucloxacilline 2 g 6 dd gedurende 2-4 weken, eventueel plus gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd gedurende 2 weken

*meticillineresistent, en ook bij penicillineallergie*

vancomycine 15 mg/kg (maximaal 1 g) 2 dd gedurende 4 weken, én gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd gedurende 3-5 dagen

\*Bij metastatische infecties of slechte klinische reactie op initiële therapie: 6 weken.

†Voorwaarde voor 2-weekse behandeling: geen extrapulmonale septische embolieën, geen ernstige pulmonale problemen en de endocarditis moet alleen rechtszijdig gelokaliseerd zijn.

TABEL 5. Antibiotische behandeling van volwassen patiënten met infectieuze endocarditis van een kunstklep, door stafylokokken

<i>Staphylococcus aureus</i>	
flucloxacilline 2 g 6 dd iv gedurende 6 weken, én	
gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd iv gedurende 2 weken, én	
rifampicine 600 mg 2 dd per os gedurende 6 weken	
<i>coagulase negatieve stafylokok, of S. aureus en penicilline-allergie</i>	
vancomycine 15 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 1 g) 2 dd iv gedurende 6 weken, én	
gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd iv gedurende 2 weken, én	
rifampicine 600 mg 2 dd per os gedurende 6 weken	
<i>meticillineresistente S. aureus</i>	
vancomycine 15 mg/kg (maximaal 1 g) 2 dd iv gedurende 6-8 weken, én	
gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd iv gedurende 2 weken, én	
rifampicine 600 mg 2 dd per os gedurende 6-8 weken	

patiënten genezing kan worden bereikt.<sup>15</sup> Resistentie voor aminoglycosiden is variabel, een MIC van 500 mg/l wordt meestal als afkapwaarde tussen laag- en hoogresistent genomen. Bij hoogresistente stammen is toevoeging van een aminoglycoside niet zinvol.

**Stafylokokken.** Endocarditis kan veroorzaakt worden door coagulasepositieve stafylokokken (*S. aureus*) en door coagulase negatieve stafylokokken (onder andere *S. epidermidis*). De behandeling van stafylokokkenendocarditis hangt af van de plaats van de infectie (rechts- of linkszijdig) en van de aan- of afwezigheid van kunstmateriaal (tabel 4 en 5). Ongeveer 90% van de in Nederland geïsoleerde *S. aureus*-stammen is door  $\beta$ -lactamasevorming ongevoelig voor penicilline, maar is wel gevoelig voor de semisyntetische, penicillinaseresistente penicillinen, zoals flucloxacilline. Combineren van een  $\beta$ -lactamantibioticum met aminoglycosiden is omstreden omdat het de morbiditeit en de sterfte niet vermindert terwijl er wel meer nefrotoxiciteit optreedt. Door de toevoeging van een aminoglycoside is de patiënt wel sneller koortsvrij en worden de bloedkweken sneller negatief.<sup>18</sup> Om die reden wordt meestal aanbevolen om de eerste dagen een aminoglycoside aan het regime toe te voegen. Bij een niet-ernstige penicillineallergie (gastro-intestinale bezwaren of exantheem) kan gekozen worden voor een cefalosporine.<sup>19</sup> Bij een ernstige penicillineallergie verdient vancomycine de voorkeur boven teicoplanine.<sup>20, 21</sup> De behandelingsduur van linkszijdige endocarditis veroorzaakt door stafylokokken op een native klep is 4 weken; bij metastatische infecties of bij een slechte reactie op de initiële therapie moet dit verlengd worden tot 6 weken. De keuze van het antibioticum is afhankelijk van de gevoeligheid van het micro-organisme (zie tabel 4). In principe gelden bij de behandeling dezelfde regels voor coagulasepositieve en -negatieve stammen.

Rechtszijdige stafylokokkenendocarditis van een native klep is een minder ernstig ziektebeeld met een lagere sterfte (5-10%) dan linkszijdige stafylokokkenendocarditis (25-40%). Intraveneuze behandeling gedurende 14 dagen met alleen flucloxacilline, lijkt een effectieve therapie te zijn bij deze vorm van endocarditis.<sup>22-27</sup> Voorwaarden voor deze 2-weekse behandeling zijn dat er geen extrapulmonale septische embolieën zijn, dat er geen ernstige pulmonale problemen zijn en dat de endocarditis alleen rechts is gelokaliseerd. Bij allergie voor penicilline kan als alternatief vancomycine gebruikt worden; in dit geval moet de behandeling 4 weken gegeven worden.

Kunstklependocarditis door stafylokokken kan, zoals eerder gezegd, verdeeld worden in een vroege en een late vorm. Bij vroege kunstklependocarditis door stafylokokken ontstaan vaak perivalvulaire abscessen en klepdisfunctie en dan is zowel antimicrobiële als chirurgische therapie noodzakelijk. De aanbevolen therapie voor kunstklependocarditis staat vermeld in tabel 5. De sterfte van kunstklependocarditis veroorzaakt door *S. aureus* is hoog. De eerste 2 weken wordt de behandeling daarom meestal voorzichtigheidshalve gecombineerd met gentamicine; onderbouwende data hiervoor ontbreken.

De richtlijn is opgesteld door een voorbereidingscommissie en vastgesteld na consultatie van en becommentariëring door de volgende infectiologen, cardiologen, medisch microbiologen en ziekenhuisapothekers uit Nederland en Vlaanderen: prof. dr. P.J. van den Broek, Leiden; dr. F.J. ten Cate, Rotterdam; dr. J.M. Dantzig, Eindhoven; mw. dr. I.C. Gijssens, Rotterdam; prof. dr. Y. Hekster, Rotterdam; prof. dr. I.M. Hoepelman, Utrecht; dr. W.N.M. Hustinx, Utrecht; dr. R. Janknecht, Sittard; dr. B.J. Kullberg, Nijmegen; dr. E.J. Kuijper, Leiden; mw. prof. dr. S. Lauwers, Brussel, België; drs. A.W. Lenderink, Tilburg; prof. dr. J.W.M. van der Meer, Nijmegen; dr. F.J. Meijboom, Rotterdam; dr. J.W. Mouton, Nijmegen; prof. dr. W. Peetermans, Leuven, België; dr. J.M. Prins, Amsterdam; dr. P.J.G.M. Rietra, Amsterdam; mw. dr. E.E. Stobberingh, Maastricht; mw. prof. dr. C.M.J.J. Vandenbroucke, Amsterdam; dr. A. van der Ven, Maastricht; prof. dr. G. Verschraegen, Gent, België.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

#### ABSTRACT

*Optimisation of antibiotic policy in the Netherlands. VII. SWAB-guidelines for antimicrobial therapy in adult patients with infectious endocarditis*

– The Working Party on Antibiotic Policy (Dutch acronym: SWAB) has developed guidelines for in-hospital antimicrobial therapy of adult patients with infective endocarditis.

– The choice and the duration of antimicrobial therapy are determined by the infecting micro-organism, the sensitivity of this micro-organism to antimicrobial therapy, the location of the endocarditis (left- or right-sided) and the presence of intracardial prosthetic material.

– While waiting for the culture results, the antibiotic treatment of an infected native valve is benzylpenicillin (in cases which begin subacutely or have a long history) or flucloxacillin (cases which begin acutely, are fulminant or in i.v. drug users), and gentamicin. If a prosthetic valve is infected then treatment of choice is vancomycin and gentamicin.

– Further antibiotic treatment depends on the causative micro-organism. Streptococci, enterococci and staphylococci are the most frequently occurring of these.

#### LITERATUUR

- 1 Jong R de, Fleer A, Groot R de, Janknecht R, Kimpen JLL, Rademaker CMA, et al., redacteuren. Blauwdruk pediatrie anti-microbiële therapie. 's-Hertogenbosch: Glaxo Wellcome; 1995.
- 2 Meer JTM van der, Vianen W van, Hu E, Leeuwen WB van, Valkenburg HA, Thompson J, et al. Distribution, antibiotic susceptibility and tolerance of bacterial isolates in culture-positive cases of endocarditis in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:728-34.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 Shanson DC. New guidelines for the antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:292-6.
- 6 Karchmer AW, Moellering jr RC, Maki DG, Swartz MN. Single-antibiotic therapy for streptococcal endocarditis. *JAMA* 1979;241: 1801-6.
- 7 Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D, 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.
- 8 Sande MA, Irvin RG. Penicillin-aminoglycoside synergy in experimental *Streptococcus viridans* endocarditis. *J Infect Dis* 1974;129: 572-6.
- 9 Wilson WR, Thompson RL, Wilkowske CJ, Washington 2nd JA, Giuliani ER, Geraci JE. Short-term therapy for streptococcal infective endocarditis. Combined intramuscular administration of penicillin and streptomycin. *JAMA* 1981;245:360-3.
- 10 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.
- 11 Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Heart* 1998;79:207-10.
- 12 Wilson WR, Geraci JE. Treatment of streptococcal infective endocarditis. *Am J Med* 1985;78:128-37.
- 13 Bisno AL, Dismukes WE, Durack DT, Kaplan EL, Karchmer AW, Kaye D, et al. Antimicrobial treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and staphylococci. *JAMA* 1989; 261:1471-7.
- 14 DiNubile MJ. Treatment of endocarditis caused by relatively resistant nonenterococcal streptococci: is penicillin enough? *Rev Infect Dis* 1990;12:112-7.
- 15 Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. *Clin Infect Dis* 2002;34:159-66.
- 16 Eliopoulos GM. Antibiotic resistance in *Enterococcus* species: an update. *Curr Clin Top Infect Dis* 1996;16:21-51.
- 17 Moellering jr RC, Wennersten C, Weinberg AN. Synergy of penicillin and gentamicin against *Enterococci*. *J Infect Dis* 1971;124 (Suppl 124):207.
- 18 Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. National Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* 1982;97:496-503.
- 19 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.
- 20 Bannerman TL, Wadiak DL, Kloos WE. Susceptibility of *Staphylococcus* species and subspecies to teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1919-22.
- 21 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.
- 22 Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, 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.
- 23 Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampin. *Lancet* 1989;2(8671):1071-3.
- 24 Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, 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.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 Torres-Tortosa M, de Cueto M, Vergara A, Sanchez-Porto A, Perez-Guzman E, Gonzalez-Serrano M, 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.

Aanvaard op 14 oktober 2003

## Bladvulling

### Voorkoming van tetanus

*New-York.* – Bij de jongste viering van de onafhankelijkheid der Vereenigde Staten heeft de groote republiek 400 burgers verloren door tetanus, gelijk door een statistisch rapport van Dr. STANTON wordt aangetoond. De geestdrift uit zich n.l. bij velen door het lossen van vreugdeschoten en behalve dat daarbij nog al eens verwondingen worden opgedaan, schijnt men deze met zekere voorliefde te bezoadelen met den dierbaren geboortegrond. STANTON acht tot voorkoming van zulke verliezen in vreedstijd noodig strengere handhaving der wet op den verkoop van ontplofbare en andere gevaarlijke speelgoe-

deren; verbod van de vervaardiging en het verkoopen van speelgoedpistolen, losse patronen, dynamietbusjes, klappers enz., open behandeling van alle, ook onbeduidende wonden, die gevaar loopen met tetanus te worden besmet; onmiddellijke toepassing van tetanus-antitoxine in alle gevallen van '4de Juli wonden' of andere kwetsuren, opgedaan in tuinen en andere dergelijke plaatsen. Na het optreden van tetanusverschijnselen kan men, als wanhopige maatregel, nog antitoxine inspuiten.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1903;47II:1221.)