[29] Lillermoe KD, Martin SA, Cameron JL, Yeo CJ, Talamini MA, Kaushal S, et al. Major bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy. Follow-up after combined surgical and radiologic management. Ann Surg 1997;225:459-71.

[30] Mirza DF, Narsimhan KL, Ferraz Neto BH, et al. Bile duct injury following laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 1997;84:786-90.

Aanvaard op 29 oktober 1998

**Farmacotherapie**

# *Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. IV. SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie in het ziekenhuis bij volwassenen met sepsis*

m.e.e.van kasteren, e.e.stobberingh, r.janknegt, w.j.a.wijnands en j.w.m.van der meer

samenvatting

– De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) heeft richtlijnen opgesteld voor empirische antimicrobiële therapie in het ziekenhuis bij volwassen patiënten met sepsis.
– In de richtlijnen wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten zonder en met neutropenie. Patiënten zonder neutropenie worden verder onderscheiden in patiënten met een sepsis van thuis, een sepsis ontstaan in het ziekenhuis en een sepsis ontstaan op de intensive-careafdeling.
– Door de diversiteit in hun werkingsspectrum zijn de cefalosporinen voor alle categorieën van sepsis toepasbaar.
– Om resistentievorming zoveel mogelijk te beperken worden antibiotica met een zeer breed spectrum, zoals de carbapenems en piperacilline-tazobactam, of antibiotica met een zeer specifiek toepassingsgebied, zoals de chinolonen en de glycopeptiden, slechts zeer beperkt ingezet bij de empirische behandeling van de patiënt met sepsis.
– Het is van cruciaal belang om, nadat de verwekker van de sepsis bekend geworden is, de therapie te stroomlijnen; dit gebeurt onder meer door te kiezen voor een antibioticum met een zo smal mogelijk, op de verwekker gericht spectrum.

In dit artikel beschrijven wij de richtlijnen die de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) opstelde voor de empirische antimicrobiële behandeling van de volwassen patiënt met een sepsis die in het ziekenhuis wordt gezien. De doelstelling van de SWAB is de kwaliteit van het antibioticagebruik in Nederland te optimaliseren met het oog op beheersing van de resistentieontwikkeling en van de kosten.[1] De SWAB-richtlijnen dienen als raamwerk voor de commissies die antibioticaformularia opstellen in de diverse ziekenhuizen. Voor de pediatrische patiënt is er de 'Blauwdruk pediatrische antimicrobiële therapie'.[2] (Aan het eind van dit artikel staat een lijst van aanbevolen literatuur;[3-26] een uitgebreidere lijst is op te vragen bij de eerste auteur.)

## sepsis

*Definitie.* De internationaal veelgehanteerde definitie van sepsis is: klinische toestand die veroorzaakt wordt door een infectie en die gekenmerkt wordt door 2 of meer van de volgende 5 verschijnselen; tachycardie (> 90/min); tachypneu (> 20/min); koorts of ondertemperatuur (> 38,3°C of < 35,6°C); leukocytenaantal $> 12 \times 10^9$/l; in de differentiatie > 10% neutrofiele staafkernige leukocyten. Indien het ziektebeeld verder voortschrijdt, ontstaan hypotensie en multiorgaanfalen, gedefinieerd als respectievelijk septische shock en sepsissyndroom. Het nadeel van deze definitie is dat ook een patiënt met een ernstige pneumonie eraan kan voldoen. Daarom hanteren wij in deze richtlijn als definitie van sepsis: ziektebeeld waarbij de genoemde klinische symptomen door micro-organismen en/of hun toxische producten in de bloedbaan worden veroorzaakt. Omdat pas retrospectief kan worden vastgesteld of er werkelijk sprake is geweest van sepsis, wordt in de praktijk reeds met antibioticabehandeling gestart als er aanwijzingen voor dit ziektebeeld zijn.

*Empirische antimicrobiële behandeling intraveneus.* Sepsis is één van de ernstigste acute ziektebeelden in de geneeskunde. Daarom is een initiële antimicrobiële therapie, die rekening houdt met alle te verwachten verwekkers, bij dit ziektebeeld gerechtvaardigd. Het is van belang zo snel mogelijk met antibiotica te starten, na afname van tenminste twee bloedkweken – volgens protocol van het betreffende ziekenhuis – alsook na afname van sputum, urine of materiaal uit een ander verdacht focus voor kweekdoeleinden. Vanwege de beperkte biologische beschikbaarheid van diverse orale antibiotica (onder andere β-lactamantibiotica) en de onzekere mate van resorptie van orale geneesmiddelen bij sepsispatiënten wordt bij sepsis de antimicrobiële therapie altijd intraveneus gegeven.

Academisch Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Mw.M.E.E.van Kasteren, internist; prof.dr.J.W.M.van der Meer, internist-infectioloog.
Universiteit Maastricht, vakgroep Medische Microbiologie en Bacteriologie, Maastricht.
Mw.dr.E.E.Stobberingh, medisch microbioloog.
Maaslandziekenhuis, afd. Klinische Farmacie, Sittard.
Dr.R.Janknegt, ziekenhuisapotheker.
Deventer Ziekenhuis, afd. Longziekten, Deventer.
Dr.W.J.A.Wijnands, longarts.
*Correspondentieadres:* mw.M.E.E.van Kasteren.



Download van SWAB.nl | 2026-11-15 18:08

Zodra uit microbiologisch onderzoek duidelijk is welk micro-organisme de infectie veroorzaakt en het gevoeligheidspatroon bekend is, moet de antibioticatherapie versmald (gestroomlijnd) worden teneinde resistentieontwikkeling te beperken. Helaas wordt in de praktijk nogal eens een behandeling met (een combinatie van) breedspectrumantibiotica gecontinueerd, terwijl de verwekker van de sepsis inmiddels bekend is en er in veel gevallen gerichter behandeld zou kunnen worden.

### verwekkers bij sepsis zonder/met neutropenie

Bij sepsis wordt onderscheid gemaakt tussen de patiënt zonder en de patiënt met neutropenie. In geval van een patiënt zonder neutropenie wordt onderscheid gemaakt tussen een sepsis ontstaan in de thuissituatie en een ontstaan tijdens het verblijf in het ziekenhuis (nosocomiale sepsis). Voor een nosocomiale sepsis wordt in epidemiologisch onderzoek vaak als tijdscriterium een verblijf van meer dan 48 uur in het ziekenhuis gehanteerd; dit is echter arbitrair. Een sepsis die ontstaat tijdens een verblijf op de intensive-careafdeling is een bijzondere vorm van nosocomiale sepsis.

*Verwekkers bij patiënten zonder neutropenie.* Bij een sepsis die in de thuissituatie is ontstaan, kunnen zowel Gram-positieve bacteriën (met name stafylokokken en streptokokken) als Gram-negatieve bacteriën (vooral *Escherichia coli*) een rol spelen. Infecties met voor de gebruikelijke antibiotica minder gevoelige micro-organismen, zoals *Pseudomonas aeruginosa* en *Enterobacter*, zijn niet waarschijnlijk. Indien er sprake is van intra-abdominale afwijkingen, moet behalve met aërobe flora ook rekening gehouden worden met anaërobe verwekkers. Deze laatste veroorzaken overigens in het algemeen eerder abcesvorming dan een acuut septisch beeld. Bij patiënten met een eerdere splenectomie of met een functionele asplenie (bijvoorbeeld bij sikkelcelanemie) moet men bedacht zijn op sepsis door gekapselde bacteriën, zoals *Streptococcus pneumoniae* en, in mindere mate, *Haemophilus influenzae* en *Neisseria meningitidis*. Bij een sepsis die is ontstaan in het ziekenhuis of na een recente antibioticabehandeling kan er sprake zijn van resistente flora, zoals *Klebsiella*-species en *P. aeruginosa*.

Bij sepsis die is ontstaan tijdens een verblijf op de intensive-careafdeling moet men rekening houden met multiresistente ziekenhuispathogenen als mogelijke verwekkers. Lokale gegevens over de prevalentie van de diverse verwekkers en hun antibioticagevoeligheid zijn in dit geval erg belangrijk: er zijn intensive-careafdelingen met grote problemen door multiresistente micro-organismen, maar er zijn er ook waar dit probleem zich nauwelijks voordoet. Ook de duur van het verblijf op de intensive care kan een rol spelen in de te verwachten flora: hoewel reeds snel na opname kolonisatie met specifieke intensive-careflora op kan treden, neemt, naarmate een patiënt langer op de intensive care verblijft, het risico hierop toe.

Een patiënt die sinds meerdere dagen een intravasculaire katheter heeft, parenterale voeding krijgt of tevoren langdurig met breedspectrumantibiotica is behandeld, heeft een toegenomen kans op een sepsis veroorzaakt door *Candida*.

*Verwekkers bij patiënten met neutropenie.* In principe kan men dezelfde verwekkers aantreffen als bij de patiënt zonder neutropenie, echter, de kans op een sepsis veroorzaakt door minder virulente pathogenen, zoals coagulasenegatieve stafylokokken (met name bij aanwezigheid van een centraalveneuze katheter), is ook reëel. Behalve sepsis door Gram-negatieve verwekkers wordt thans vaker dan vroeger een sepsis met Gram-positieve micro-organismen gezien, zoals vergroenende streptokokken. Dit komt onder andere door de mucosabeschadiging bij intensieve chemotherapie en door het profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen (selectieve darmdecontaminatie).

Bij een patiënt met neutropenie moet men ook bedacht zijn op een sepsis veroorzaakt door *Candida*. Dit geldt met name indien de sepsis van de patiënt niet op een ingestelde behandeling met antibiotica reageert of indien patiënt nog zeer recentelijk langdurig met breedspectrumantibiotica is behandeld.

### therapie bij sepsis zonder/met neutropenie

*Therapie bij patiënten zonder neutropenie.* Hoe meer duidelijkheid bestaat over de bron van de sepsis, hoe gerichter de empirische therapie kan zijn (tabel 1). Bij het vermoeden van een kathetersepsis wordt niet alleen antibioticatherapie gegeven, maar bij voorkeur ook de lijn verwijderd. Verwijdering van de lijn is in de praktijk niet altijd mogelijk, omdat de lijn te waardevol is (bijvoorbeeld bij langdurige intraveneuze lijnsystemen, zoals Hickman- of Port-A-Cath-katheter) of omdat het risico van het inbrengen van een nieuwe lijn te groot is (bijvoorbeeld bij een patiënt met een ernstige trombopenie). Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken waarin men de invloed van het al dan niet behouden van de lijn op het beloop van de sepsis en de kans op recidief heeft onderzocht. Diverse onderzoekers die patiënten met een lijnsepsis behandeld hebben met antibiotica zonder de lijn te verwijderen, rapporteren succesvolle eradicatie van de infectie. Bij infecties veroorzaakt door *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* of *Candida* worden echter veel mislukkingen en complicaties gezien. Bij een lijnsepsis veroorzaakt door *S. epidermidis* volstaat het verwijderen van de lijn, bij een normale gastheerweerstand en bij afwezigheid van kunstmateriaal, en kan antibioticatherapie achterwege blijven.

Over de noodzaak tot combinatietherapie bij sepsis bestaat geen eenstemmigheid. Door velen wordt een combinatie van een β-lactamantibioticum met een aminoglycoside gepropageerd. Dit is vanwege het brede spectrum, de kleinere kans op resistentievorming en een mogelijk synergistisch effect. Met de ontwikkeling van nieuwe breedspectrumantibiotica zijn aminoglycosiden voor verbreding van het spectrum niet steeds noodzakelijk. Dat combinatietherapie daadwerkelijk het resistent worden van de verwekker van de infectie tegengaat, is in klinisch prospectief onderzoek niet bewezen, maar op theoretische gronden wel mogelijk. Ten aanzien van het



Download van SWAB.nl | 2026-11-15 18:08

TABEL 1. Volwassenen met sepsis zónder neutropenie: empirische antibioticatherapie uitgesplitst naar de vermoedelijke bron van de infectie en naar de verwekker

| *vermoedelijke bron* | *vermoedelijke verwekker* | *empirische therapie* |
|---|---|---|
| urinewegen | | |
| thuis | *Escherichia coli, Proteus mirabilis* | 1e-generatiecefalosporine + aminoglycoside<br>2e-generatiecefalosporine +/– aminoglycoside<br>amoxicilline met clavulaanzuur +/– aminoglycoside |
| ziekenhuis; recente urologische instrumentatie; eerder antibioticagebruik | resistente *E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa* | 2e-generatiecefalosporine + aminoglycoside<br>chinolon* |
| huid | *Staphylococcus aureus*, streptokokken | flucloxacilline + aminoglycoside |
| | toxische-shocksyndroom door streptokokken | clindamycine + penicilline |
| buik | | |
| thuis | *Enterobacteriaceae* (voornamelijk *E. coli*) | 2e-generatiecefalosporine met metronidazol +/– aminoglycoside† |
| | anaëroben, enterokokken | amoxicilline met clavulaanzuur +/– aminoglycoside |
| ziekenhuis; eerder antibioticagebruik | resistente *Enterobacteriaceae*, zoals *Enterobacter* en *P. aeruginosa*, anaëroben, enterokokken | piperacilline met tazobactam + aminoglycoside<br>2e-generatiecefalosporine + aminoglycoside + metronidazol† |
| eerdere splenectomie/functionele asplenie | *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis* | amoxicilline met aminoglycoside<br>amoxicilline met clavulaanzuur +/– aminoglycoside<br>2e-generatiecefalosporine +/– aminoglycoside |
| centrale lijn | | |
| thuis | *S. epidermidis*,‡ *S. aureus, Enterobacteriaceae* | flucloxacilline + aminoglycoside<br>1e-generatiecefalosporine + aminoglycoside |
| ziekenhuis | | |
| niet-ICU | *S. aureus, S. epidermidis*,‡ resistente *Enterobacteriacea* | 2e-generatiecefalosporine + aminoglycoside<br>3e-generatiecefalosporine + aminoglycoside |
| ICU | *S. aureus*, multiresistente *Enterobacteriaceae, S. epidermidis*‡ | beleid afhankelijk van inventarisatiekweken en lokale flora |

ICU = intensive-care-unit.
*Bij vermoeden van een infectie veroorzaakt door enterokokken kan amoxicilline toegevoegd worden.
†Enterokokken zijn niet gevoelig voor deze combinatie van geneesmiddelen: indien het vermoeden van enterokokken erg groot is, heeft de andere genoemde combinatie de voorkeur.
‡Een groot aantal *S. epidermidis* is meticillineresistent; de empirische behandeling omvat dan niet deze verwekker. Pas bij bewezen infectie met meticillineresistente *S. epidermidis* wordt gericht met glycopeptiden behandeld.

synergistische effect valt te vermelden dat in een groot onderzoek van patiënten met een Gram-negatieve bacteriëmie, mits het micro-organisme voor de gegeven middelen gevoelig was, de sterfte in de groep met combinatietherapie gelijk was aan die in de groep met een β-lactamantibioticum als monotherapie. Bij patiënten met neutropenie of een *Pseudomonas*-infectie was de sterfte in de combinatietherapiegroep minder, maar niet significant. Een ander onderzoek liet in een subgroep van hypotensiepatiënten met een *Klebsiella*-bacteriëmie een significant lagere sterfte zien in de groep die behandeld werd met een combinatie van een aminoglycoside en een β-lactamantibioticum versus monotherapie met één van beide geneesmiddelen. Bekend is echter dat monotherapie met een aminoglycoside in veel gevallen faalt.

Ondanks het ontbreken van eenduidige resultaten van klinische onderzoeken acht de SWAB bij sepsis het toedienen van aminoglycosiden, vanwege hun snelle bactericide werking en hun verbreding van het spectrum, goed te verdedigen. Om de toxiciteit van deze middelen te beperken zouden ze bij voorkeur alleen in de eerste 1-3 dagen van de septische periode moeten worden voorgeschreven. Aan de hand van de resultaten van het microbiologisch onderzoek kan hierna meestal de therapie aangepast worden. Daarnaast is voor aminoglycosiden inmiddels aangetoond dat de eenmaal daagse dosering even effectief, maar minder nefrotoxisch is dan de twee- of driemaal daagse dosering. Of dit ook geldt voor de hemodynamisch instabiele patiënt, bij wie de nierfunctie binnen een aantal uren kan verslechteren, is uit onderzoek nog onvoldoende bekend.

De cefalosporinen zijn door hun grote effectiviteit en veiligheid waardevolle geneesmiddelen gebleken bij de behandeling van sepsis. De diversiteit in het werkingsspectrum van de verschillende generaties cefalosporinen maakt het mogelijk om een op de situatie toegesneden keuze te maken. Voor sepsis die in de thuissituatie is ontstaan zijn 1e- en 2e-generatiecefalosporinen toerei-



Download van SWAB.nl | 2026-11-15 18:08

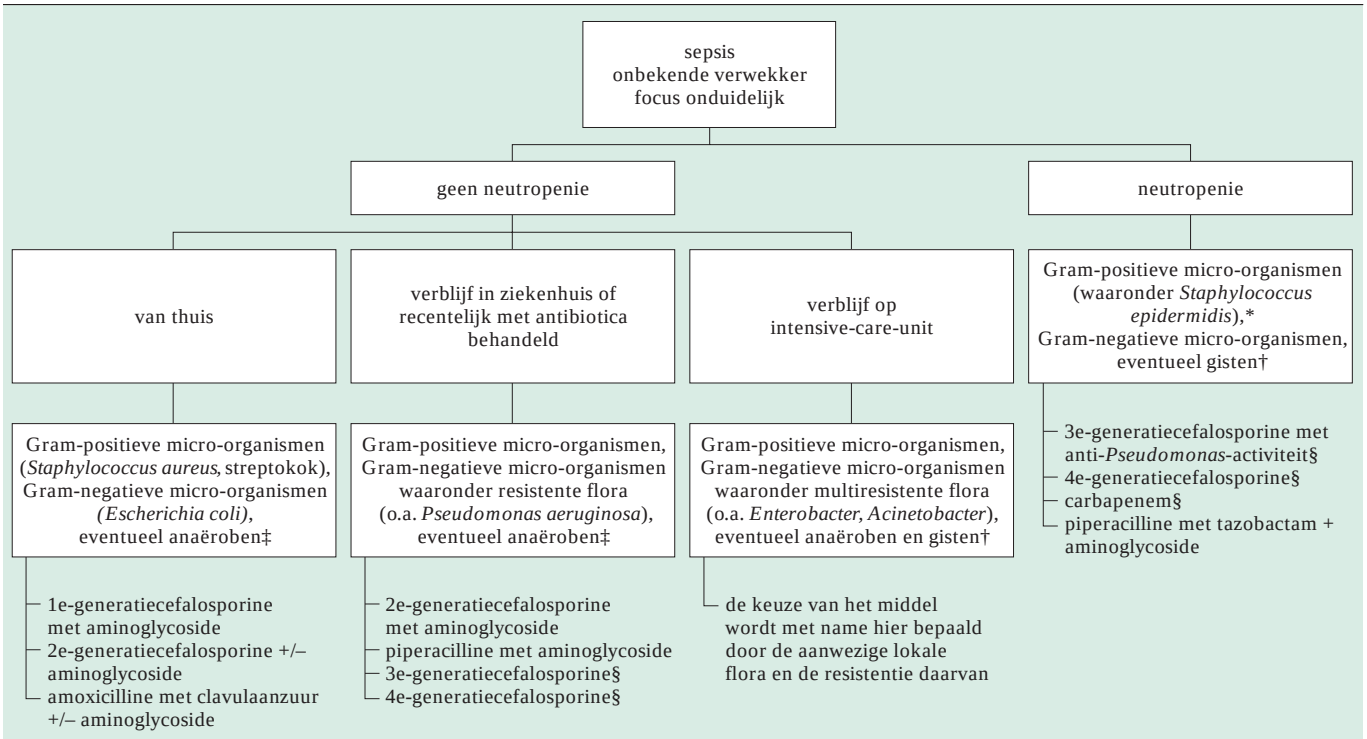
kend (de 1e generatie voor verbreding van het spectrum, gecombineerd met een aminoglycoside, de 2e al dan niet in combinatie met een aminoglycoside). Voor sepsis ontstaan in het ziekenhuis heeft men de beschikking over 3e- en 4e-generatiecefalosporinen.

Bij grootschalig gebruik van met name de geavanceerde cefalosporinen worden meer enterokokkenproblemen gezien en neemt de kans op het verschijnen van *Enterobacteriaceae* met een verbreed-spectrum-β-lactamase toe. Het verdient dan ook de voorkeur om voor de diverse patiëntencategorieën, zoals genoemd in het stroomdiagram (figuur), een keuze te maken uit verschillende klassen van antibiotica, om zo een te eenzijdig op cefalosporinen gebaseerd antibioticabeleid te vermijden. Voor de cefalosporinen geldt bovendien dat terughoudendheid is geboden wanneer men vermoedt dat de sepsis veroorzaakt wordt door *Enterobacteriaceae* met een induceerbaar β-lactamase, zoals *Enterobacter* en *Citrobacter freundii*. De fluorochinolonen kunnen dan juist wel deel uitmaken van de empirische behandeling.

Over het gebruik van amoxicilline-clavulaanzuur bij sepsis zijn nauwelijks gegevens uit de literatuur voorhanden. Op grond van het werkingsspectrum en eigen ervaringen meent de SWAB dat amoxicilline-clavulaanzuur bij patiënten met een sepsis van thuis een plaats kan hebben, zij het niet als middel van eerste keuze.

Een breedspectrumpenicilline als piperacilline kan in combinatie met een aminoglycoside een goede keuze zijn bij de behandeling van een nosocomiale sepsis. Piperacilline heeft de voorkeur boven ticarcilline, omdat dit laatste meer bijwerkingen heeft (onder andere verstoring van de elektrolyten). Piperacilline met tazobactam en de carbapenems moeten vanwege hun zeer brede spectrum naar de mening van de SWAB gereserveerd blijven voor die gevallen van sepsis waarbij multiresistente flora wordt vermoed die voor de gangbare antibiotica niet gevoelig is. Ook kunnen ze een plaats hebben wanneer mengflora – inclusief anaëroben – wordt verwacht en waarbij anders 3 of 4 middelen gegeven zouden moeten worden. Overigens is het gebruik van piperacilline met tazobactam voor sepsis slechts zeer beperkt gedocumenteerd. De meeste onderzoeken met piperacilline met tazobactam zijn verricht bij patiënten met een infectie na intra-abdominale chirurgie zonder dat er sprake was van sepsis. De in-vitroactiviteit tegen micro-organismen met een induceerbaar β-lactamase, zoals *Enterobacter*, *Citrobacter* alsook *P. aeruginosa*, is wisselend.

Om al deze redenen wordt bij de empirische behandeling van een nosocomiale sepsis toevoeging van aminoglycosiden aan piperacilline met tazobactam geadviseerd.




Empirische behandeling van volwassen patiënten met sepsis in het ziekenhuis: stroomdiagram opgesteld door de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) voor de patiënt zonder en met neutropenie wanneer de focus van de sepsis niet duidelijk is. De genoemde antibiotica-adviezen staan gerangschikt naar afnemende voorkeur, waarbij aangetekend moet worden dat variatie bij de diverse patiëntencategorieën noodzakelijk is. Dit wil zeggen, dat bij voorkeur binnen één ziekenhuis niet in alle categorieën een cefalosporine als eerste keuze gebruikt moet worden; (*) in principe worden glycopeptiden niet in de empirische therapie opgenomen, tenzij er op voorhand een sterk vermoeden bestaat van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* of penicillineresistente streptokokken; (†) hiervoor geldt uiteraard antifungale behandeling en geen antibioticabehandeling; (‡) bij vermoeden van een infectie met anaëroben: metronidazol aan een cefalosporineregime toevoegen; (§) eventueel een aminoglycoside toevoegen.



Download van SWAB.nl | 2026-11-15 18:08

Een bijzondere vorm van sepsis is het toxische-shock-syndroom door streptokokken. Uit preklinisch onderzoek komt naar voren dat de toxineproductie bij dit ziektebeeld door clindamycine geremd kan worden. Bij het vermoeden van dit syndroom zou clindamycine dan ook in de empirische therapie opgenomen moeten worden. In de praktijk wordt meestal clindamycine aan penicilline toegevoegd. Men kan zich echter afvragen of het geven van penicilline dan nog wel strikt noodzakelijk is.

Bij een bekende verwekker volstaat in het overgrote deel van de gevallen monotherapie. In geval van een sepsis veroorzaakt door *P. aeruginosa* adviseert de SWAB, gezien de trend van een lagere sterfte in diverse onderzoeken in de groep die met combinatietherapie werd behandeld, een behandeling in te stellen met twee geneesmiddelen: bijvoorbeeld een aminoglycoside plus een β-lactamantibioticum met anti-*Pseudomonas*-activiteit. Ook een combinatie van een aminoglycoside met een fluorochinolon of een carbapenem kan dan een plaats hebben, hoewel voor de twee laatstgenoemde geneesmiddelen relatief snel resistentie ontstaat.

Antifungale geneesmiddelen maken bij de patiënt zonder neutropenie geen onderdeel uit van de empirische therapie. Ze worden pas gegeven wanneer uit de bloedkweken daadwerkelijk een gist wordt geïsoleerd.

*Therapie bij patiënten met neutropenie.* De patiënten met neutropenie (aantal leukocyten $< 1{,}0 \times 10^9$/l of aantal neutrofiele granulocyten $< 0{,}5 \times 10^9$/l) en sepsis vormen een aparte categorie. Veel onderzoek van de laatste jaren op het gebied van sepsis heeft zich op deze patiëntengroep geconcentreerd. Daarbij moet aangetekend worden dat een deel van dit onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met neutropenie en koorts zonder dat aan de criteria voor sepsis werd voldaan. In de praktijk is het plotseling ontstaan van koorts bij een patiënt met neutropenie echter voldoende aanleiding om met een empirische antibioticabehandeling, zoals die bij sepsis gegeven wordt, te starten. Vaker dan bij de patiënt zonder neutropenie is de focus van de sepsis onduidelijk.

Aangezien de kans om te overlijden aan een sepsis met weinig virulente micro-organismen bij patiënten met een neutropenie reëel is, kiezen sommigen bij deze patiënten voor een empirische therapie waarin tevens glycopeptiden zijn opgenomen. Op deze wijze worden ook micro-organismen zoals coagulasenegatieve stafylokokken (zoals *S. epidermidis*) en enterokokken meebehandeld. Uit onderzoek is echter gebleken dat de morbiditeit en de sterfte niet groter zijn als men pas bij het bekend worden van de kweekuitslag met gerichte therapie tegen deze verwekkers start. Gezien het verschijnen van vancomycineresistentie bij enterokokken en bij coagulasenegatieve stafylokokken, in die landen waar onder andere glycopeptiden veelvuldig worden toegepast, pleit de SWAB ervoor deze antibiotica niet routinematig bij de empirische behandeling van patiënten met neutropenie en koorts te betrekken. Uitzonderingen hierop zijn die situaties waarbij reeds primair een sterk vermoeden bestaat van een infectie met resistente Gram-positieve micro-organismen, zoals wanneer er in het desbetreffende ziekenhuis sprake is van infecties met meticillineresistente *S. aureus*, of indien er een aanzienlijk risico is op ernstige infecties met voor penicilline verminderd gevoelige (vergroenende) streptokokken. Dit laatste wordt met name gezien bij patiënten met mucositis die als antibioticaprofylaxe een penicilline gebruiken.

Een infectie met *P. aeruginosa* bij patiënten met neutropenie verloopt meestal zeer ernstig. Dit maakt dat velen er de voorkeur aan geven om altijd bij de empirische behandeling van sepsis bij de patiënt met neutropenie te starten met twee middelen met anti-*Pseudomonas*-activiteit. Aangezien echter de toxiciteit van aminoglycosiden juist bij deze patiëntencategorie een probleem kan zijn, onder andere vanwege gelijktijdige toepassing van nefrotoxische cytostatische therapie, zijn er diverse onderzoeken verricht naar de effectiviteit van monotherapie met bijvoorbeeld ceftazidim of een carbapenem bij sepsis en neutropenie. In de recentste onderzoeken werden bij gebruik van de nieuwere β-lactamantibiotica gelijke resultaten gevonden in de monotherapiegroep ten opzichte van de patiënten bij wie aminoglycosiden aan de therapie werden toegevoegd. Monotherapie is daarom bij gebruik van deze middelen goed verdedigbaar. Indien als antibioticaprofylaxe een fluorochinolon met anti-*Pseudomonas*-activiteit gebruikt wordt, is bovendien de kans op Gram-negatieve infecties (met onder andere *P. aeruginosa*) aanzienlijk kleiner. Als daarentegen uit inventarisatiekweken blijkt dat een patiënt gekoloniseerd is met *Enterobacter* of met *P. aeruginosa*, is empirische therapie waarin een aminoglycoside is opgenomen wel gewenst (tabel 2). Voor piperacilline met tazobactam geldt dat nog geen grote gerandomiseerde onderzoeken naar monotherapie met dit middel bij patiënten met neutropenie zijn verricht. Een recent onderzoek suggereert echter dat monotherapie met piperacil-

TABEL 2. Volwassenen met sepsis mét neutropenie: empirische antibioticatherapie uitgesplitst naar de vermoedelijke bron van de infectie en naar de verwekker

| *vermoedelijke bron of predisponerende factor* | *vermoedelijke verwekker* | *toevoeging aan de empirische therapie** |
|---|---|---|
| geïnfecteerde katheterpoort | *Staphylococcus epidermidis*<br>*S. aureus* | glycopeptide |
| patiënt gekoloniseerd met *Enterobacteriaceae* | *Pseudomonas aeruginosa*<br>*Enterobacter* | aminoglycoside |
| ernstige mucositis en penicillineprofylaxe | penicilline ongevoelige streptokokken | glycopeptide |

*In alle gevallen is de empirische therapie tevens gericht op Gram-negatieve flora door middel van een 3e- of 4e-generatiecefalosporine, een carbapenem of piperacilline-tazobactam + aminoglycoside.



Download van SWAB.nl | 2026-11-15 18:08

line met tazobactam bij deze patiënten veilig zou zijn. Totdat meer onderzoeksresultaten bekend zijn, adviseert de SWAB bij een sepsis bij patiënten met neutropenie een aminoglycoside toe te voegen aan piperacilline met tazobactam.

Ook voor de patiënt met een neutropenie geldt dat wanneer eenmaal een *P. aeruginosa* uit het bloed is geisoleerd, behandeling met twee geneesmiddelen met anti-*Pseudomonas*-activiteit aangewezen is.

In zeldzame gevallen kan men besluiten om antifungale geneesmiddelen op te nemen bij de empirische behandeling van de patiënt met neutropenie. Dit geldt met name voor die situaties waarin een patiënt met een centrale lijn voorafgaande aan de septische episode langdurig behandeld is geweest met breedspectrumantibiotica en indien inventarisatiekweken uit meerdere foci positief zijn voor gisten.

Dit door de voorbereidingscommissie opgestelde stuk is totstandgekomen door consultatie van de volgende infectiologen, (medisch) microbiologen en ziekenhuisapothekers uit Nederland en Vlaanderen, die de tekst ook van commentaar voorzagen: dr.A.E.J.M.van den Bogaard, Maastricht; dr.P.J.van den Broek, Leiden; prof.dr.J.E.Degener, Groningen; prof.dr. H.Goossens, Antwerpen, België; prof.dr.R.de Groot, Rotterdam; mw.dr.I.C.Gyssens, Rotterdam; prof.dr.Y.A.Hekster, Nijmegen; prof.dr.I.M.Hoepelman, Utrecht; mw.prof.dr.J.A.A. Hoogkamp-Korstanje, Nijmegen; dr.B.M.de Jongh, Nieuwegein; prof.dr.J.L.L.Kimpen, Utrecht; dr.B.van Klingeren, Bilthoven; dr.B.J.Kullberg, Nijmegen; mw.prof.dr.S.Lauwers, Brussel, België; drs.A.W.Lenderink, Tilburg; dr.J.W.Mouton, Nijmegen; prof.dr.B.E.de Pauw, Nijmegen; prof.dr.W.Peetermans, Leuven, België; dr.P.Rietra, Amsterdam; prof.dr. J.J.Roord, Amsterdam; prof.dr.P.Speelman, Amsterdam; dr. A.J.A.M.van der Ven, Maastricht; mw.prof.dr.C.Vandenbroucke-Grauls, Amsterdam; prof.dr.H.A.Verbrugh, Rotterdam; prof.dr.J.Verhoef, Utrecht; mw.prof.dr.G.Verschraegen, Gent, België; dr.M.R.Visser, Utrecht; dr.A.Vulto, Rotterdam; mw.dr.A.Wiersink, Utrecht.

Mw.drs.A.M.L.Oude Lashof, arts, heeft geholpen bij het opstellen van dit rapport.

abstract

*Optimizing antibiotics policy in the Netherlands. IV. Guidelines for empirical antimicrobial therapy in hospitals of sepsis in adults*

– The Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB, Foundation Antibiotic Policy Team) issued guidelines for empirical antimicrobial therapy in the hospital of sepsis in adults.

– A distinction is made between sepsis in patients with and patients without neutropenia. Patients without neutropenia are subdivided according to the setting where they contracted sepsis: at home, in the hospital or in the intensive-care unit.

– Because of the diversity in antibiotic spectrum of the different classes of cephalosporins, they can be used in all the categories of sepsis.

– The use of antibiotics with a very broad spectrum, like carbapenems and piperacillin-tazobactam, or antibiotics which can be applied in infections with microorganisms difficult to treat, like quinolones and glycopeptides, is limited in the empirical treatment of sepsis in order to combat development of resistance.

– It is crucial to streamline antibiotic therapy as soon as the causative agent of the sepsis is known; this includes choosing an antibiotic with the narrowest possible spectrum.

literatuur

1 Kasteren MEE van, Wijnands WJA, Stobberingh E, Janknegt R, Verbrugh HA, Meer JWM van der. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. I. De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Ned Tijdschr Geneeskd 1998;142:949-51.

2 Jong R de, Fleer A, Groot R de, Janknegt R, Kimpen JLL, Rademaker CMA, et al., redacteuren. Blauwdruk pediatrische antimicrobiële therapie. 's-Hertogenbosch: Glaxo Wellcome; 1995.

3 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and the guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Chest 1992;6:1645-55.

4 Verbist I. Epidemiology and sensitivity of 8625 ICU and hematology/oncology bacterial isolates in Europe. International Study Group. Scand J Infect Dis 1993;91 Suppl:14-24.

5 Young LS. Therapy of sepsis. Clin Microbiol Infect 1997;3 Suppl 4:61-5.

6 Cunha BA. Antibiotic treatment of sepsis. Med Clin North Am 1995;79:551-8.

7 Dugdale DC, Ramsey PG. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with Hickman catheters. Am J Med 1990;89:137-41.

8 Capdevila JA, Segarra A, Planes AM, Ramirez-Arellallo M, Pahissa A, Piera L, et al. Successfull treatment of haemodialysis catheter-related sepsis without catheter removal. Nephrol Dial Transplant 1993;8:231-4.

9 Nguyen MH, Peacock jr JE, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snydman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. Arch Intern Med 1995;155:2429-35.

10 Extermann M, Regamey C. Empirical antibiotic treatment of sepsis in non-neutropenic patients: single agent or combination therapy? Infection 1994;1:5-7.

11 Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, Zimmerli W, Pittet D, Chopart P, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1309-13.

12 Korvick JA, Bryan CS, Farber B, Beam TR, Schenfeld L, Weinbaum D, et al. Prospective observational study of Klebsiella bacteremia in 230 patients: outcome for antibiotic combinations versus monotherapy. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2639-44.

13 Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1127-33.

14 Shah PM. The position of recently developed broad-spectrum cephem antibiotics in bacterial septicemia. J Chemother 1996;8(Suppl 2):105-11.

15 Bryson HM, Brogden RN. Piperacillin/tazobactam. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 1994;47:506-35.

16 Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann Intern Med 1991;115: 585-90.

17 Prins JM, Büller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. Lancet 1993;341:335-9.

18 Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993;328:1323-32.

19 Bodey GP. Empirical antibiotic therapy for fever in neutropenic patients. Clin Infect Dis 1993;17(Suppl 2):S378-84.

20 Pauw BE de, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. Ann Intern Med 1994;120:834-44.

21 Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP, Anaissie EJ, Khardori NM, Joshi JH, et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. Arch Intern Med 1992;152:283-91.



Download van SWAB.nl | 2026-11-15 18:08

[22] Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, Bock R de, Del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1108-15.
[23] Hess U, Bohme C, Rey K, Senn HJ. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as an empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients. Support Care Cancer 1998;6:402-9.
[24] Pauw BE de, Donnelly JP. Controversies in the antibacterial treatment of patients with neutropenia. Cancer Invest 1997;15:37-46.
[25] EORTC & National Cancer Institute of Canada. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy tor fever in granulocytopenic cancer patients. J Infect Dis 1991;163:951-8.
[26] Ramphal R, Bolger M, Oblon DJ, Sherertz RJ, Malone JD, Rand KH, et al. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a randomized prospective study. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1062-7.

Aanvaard op 4 november 1998

**Voor de praktijk**

# *Fysische diagnostiek – lumbosacrale radiculaire prikkelingsverschijnselen*

h.j.g.h.oosterhuis

Onder radiculaire prikkelingsverschijnselen verstaat men de pijnlijke sensaties als gevolg van druk op of rek van een ontstoken en oedemateuze ruggenmergswortel. Ze kunnen spontaan optreden, geprovoceerd worden door bepaalde houdingen en bewegingen en bij de lumbosacrale wortels ook door intra-abdominale drukverhoging. De pijnlijke sensaties zijn gelokaliseerd in het sensibele verzorgingsgebied van de wortel (stralen daarin uit), zijn dof-prikkelend van aard, vaak onderbroken door hevige pijnscheuten. De vitale sensibiliteit (pijn- en temperatuurgevoel) in het innervatiegebied kan gestoord zijn. De pijn wordt mogelijk veroorzaakt door een antidrome activering van nociceptoren in het perifere deel van de aangedane wortel (Nn. nervorum). Hiermee in overeenstemming is dat de pijn bij lumbosacrale radiculaire prikkelingsverschijnselen kon worden opgeheven door een blokkade van de N. ischiadicus.[1]

*Proeven van Lasègue.* De klinische tests die voor het aantonen van wortelprikkeling in het lumbosacrale gebied bekendheid hebben gekregen en toepasbaar zijn gebleken, berusten op het passief rekken van de aangedane wortels en zijn vooral van belang bij de diagnostiek van hernia nuclei pulposi (HNP). Het gaat hier om de proef van Lasègue, in de Engelse literatuur vaak de 'straight leg raising test' genoemd (heffen van het in de knie gestrekte been geeft pijn aan de achterkant van het been tot voorbij de knieholte), de omgekeerde proef van Lasègue (buigen van de knie zonder beweging in de heup geeft pijn aan de voorkant van het bovenbeen) en de gekruiste proef van Lasègue (gestrekt tillen van het niet-pijnlijke been veroorzaakt uitstralende pijn in het ischiasbeen).

Academisch Ziekenhuis, afd. Neurologie, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.
Prof.dr.H.J.G.H.Oosterhuis, neuroloog.

samenvatting
– De proef van Lasègue is een klinische test voor lumbosacrale radiculaire prikkelingsverschijnselen.
– Gepubliceerde onderzoeksresultaten geven een hoge sensitiviteit (0,80-0,97) voor een laaglumbale hernia nuclei pulposi, maar een geringe specificiteit (circa 0,4), omdat deze test ook een positieve uitslag heeft bij ischias door andere oorzaken.
– Een positieve uitslag van de gekruiste proef van Lasègue heeft een hoge specificiteit (⩾ 0,90) voor het bestaan van een (geruptureerde) discusprolaps.
– Over de omgekeerde Lasègue-proef en de verergering van de pijn door intra-abdominale drukverhoging is geen of weinig literatuur te vinden.
– De reproduceerbaarheid van de proef van Lasègue is redelijk goed (κ circa 0,55).

Sinds de beschrijving van de proef van Lasègue in 1881 door Lasègues leerling Forst wordt deze test in de leerboeken doorgaans genoemd, maar zelden in detail beschreven.[2] De gekruiste proef van Lasègue[3] en de omgekeerde proef van Lasègue worden in minder dan de helft van de mij ter beschikking staande 34 neurologische leerboeken na 1970 vermeld. In het volgende literatuuronderzoek heb ik een poging gedaan de klinische betekenis van de genoemde tests te evalueren.

## literatuurbevindingen

*De proef van Lasègue.* Een overzicht van de belangrijkste onderzoeken is weergegeven in tabel 1. De grenswaarde van de hoek waarbij de Lasègue-test een positieve uitslag heeft, wordt doorgaans aangegeven bij 60-70°; een aantal auteurs vermeldt deze waarde niet. De sensitiviteit van de test bij geverifieerde lumbale HNP's varieert van 78-98%, waarbij een hogere correlatie wordt gevonden naarmate de hoek kleiner is. Uit het onderzoek van de orthopeed Spangfort blijkt voorts dat de sensitiviteit met de leeftijd afneemt, zodat deze bijvoorbeeld in de leeftijdsgroep van 15-39 jaar 0,98 en in



Download van SWAB.nl | 2026-11-15 18:08