

Empirische antibiotische therapie voor koorts bij neutropenie in Nederland

Jara de la Court, Jeroen Janssen, Nick de Jonge, Marije Bomers, Merel Lambregts, Sjoukje Woudt, Marianne Kuijvenhoven, Tjomme van der Bruggen, Rogier Schade, Kim Sigaloff

Samenvatting

Er bestaat in Nederland geen consensus over de keuze en duur van empirische therapie voor koorts bij neutropenie. De Europese richtlijnen laten aan de voorschrijvend arts de keuze tussen een cefalosporine met antipseudomonale activiteit, een carbapenem, piperacilline/tazobactam of combinatietherapie. Alleen bij verdenking op een gecompliceerd beloop (onder meer septische shock), hoge prevalentie van infecties of kolonisatie met ESBL-producerende bacteriën wordt empirische therapie met een carbapenem aangeraden. Het is niet algemeen bekend hoe deze adviezen lokaal worden geïmplementeerd. Dit artikel geeft een overzicht van de richtlijnen in verschillende academische en topklinische centra in Nederland. Aan de hand van een online enquête is een inventarisatie gemaakt van de richtlijnen op de afdelingen Hematologie van acht universitair medische centra, de Isala klinieken (Zwolle), het HagaZiekenhuis (Den Haag) en het Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ, Utrecht). Carbapenems worden in drie academische centra standaard gegeven als deel van het empirisch beleid bij koorts bij neutropenie, waarbij dit in één centrum gebaseerd is op een ESBL-uitbraak in het verleden. De duur van therapie bij persistente koorts zonder focus varieert van twee tot negen dagen. Inzicht in lokale resistentiecijfers, betere identificatie van patiënten met hoog risico op infectie met resistente bacteriën, en onderzoek naar het veilig korter behandelen van patiënten met koorts bij neutropenie zijn nodig om een landelijk beleid voor koorts bij neutropenie te formuleren en het gebruik van reserremiddelen zo veel mogelijk te beperken

Abstract

In the Netherlands there is no consensus about the empirical therapy for febrile neutropenic

patients. According to European guidelines, the choice between a cephalosporin with anti-pseudomonal activity, a carbapenem, piperacillin/tazobactam or combination therapy is up to the physician. Carbapenems are only recommended in patients with known prior colonization or infection with resistant pathogens, complicated presentation (including septic shock), or in centers where resistant pathogens are prevalent at the onset of febrile neutropenia. How these recommendations translate into local guidelines is unclear. This article provides an overview of the guidelines of all university medical centers and two reference hematology centers in the Netherlands. An online survey was used to obtain the local guidelines for empirical therapy for febrile neutropenic patients on the hematology ward of eight university medical centers, Isala Klinieken (Zwolle), HagaZiekenhuis (The Hague) and the Wilhelmina Children's hospital (WKZ, Utrecht).

Amsterdam UMC, afdeling Interne Geneeskunde, locatie VUmc, Amsterdam, J.R. de la Court, arts A-team (basisarts), M. Bomers, infectioloog, K. Sigaloff, infectioloog. Amsterdam UMC, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, locatie VUmc, Amsterdam, J.R. de la Court, arts A-team (basisarts), R.P. Schade, arts-microbioloog. Amsterdam UMC, afdeling Hematologie, locatie VUmc, Amsterdam, J.J.W.M. Janssen, hematoloog, N. de Jonge, aios interne geneeskunde. Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Infectieziekten, Leiden, M.M.C. Lambregts, infectioloog. RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, afdeling Surveillance en Epidemiologie (EPI), Bilthoven, S.H.S. Woudt, epidemioloog. Amsterdam UMC, Klinische Farmacologie en Apotheek, locatie VUmc, Amsterdam, M.A. Kuijvenhoven, ziekenhuisapotheker. Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, Utrecht, J.T. van der Bruggen, arts-microbioloog. Correspondentieadres: J. de la Court (j.delacourt@vumc.nl).

Three university medical centers recommend carbapenems as part of the empirical regime for febrile neutropenic patients, one center supported their choice by an outbreak of ESBL-producing bacteria in the past. Duration of therapy in persisting fever of unknown origin varied between 2 to 9 days. Local resistance rates, better identification of patients at risk for infection with resistant bacteria and research on safe shortening of empirical therapy are needed in order to formulate national guidelines for empirical therapy for febrile neutropenic patients and restrict the use of last-line antibiotics as much as possible.

Inleiding

Patiënten met een hematologische maligniteit ondergaan na behandeling met intensieve chemotherapie, al dan niet in het kader van een stamceltransplantatie, vaak langdurige neutropenie. Dit wordt frequent gecompliceerd door een periode van koorts. In 30 tot 50 procent van de episodes van koorts wordt geen focus gevonden. Het empirisch starten van breedspectrumantibiotica, nog voordat er een verwekker van de koorts is vastgesteld, verlaagt de mortaliteit bij patiënten met neutropenie. Er is geen consensus over de optimale keuze van antibiotica noch over de duur.¹ Bij de keuze van empirische behandeling is het van belang om rekening te houden met de lokale epidemiologie en het resistentiepatroon van de mogelijke verwekkers van infectieziekten binnen de populatie van hematologie patiënten. De Europese richtlijn 'The Fourth European Conference of Infections in Leukemia' (ECIL4) stelt voor om te starten met cefalosporines met werking tegen *Pseudomonas*-species (bijvoorbeeld ceftazidim of piperacilline/tazobactam). Alleen indien er sprake is van een gecompliceerd beloop (onder meer septische shock), bekende kolonisatie met een resistente gramnegatieve bacterie (zoals 'extended spectre betalactamase' (ESBL)-producerende bacteriën) en/of hoge prevalentie van infecties door ESBL-producerende bacteriën wordt er aangeraden empirisch te starten met een carbapenem of combinatie therapie met werking tegen ESBL-producerende bacteriën.² Het gebruik van deze 'ultra'breedspectrumantibiotica kent ook nadelen; het zou kunnen leiden tot selectie van multiresistente pathogenen, en infecties met gisten en *Clostridium difficile*.³ Het doel van dit artikel is om te inventariseren welke

empirische antibiotische therapie voor koorts bij neutropenie wordt voorgeschreven in verschillende academische en topklinische centra in Nederland.

Methode

Met behulp van een online enquête werd het empirische regime bij patiënten met een hoog risico op neutropenische koorts per ziekenhuis uitgevraagd, inclusief de argumentatie voor het gekozen beleid. De belangrijkste vragen van de enquête waren: "Welke empirische therapie wordt er in uw centrum gestart bij koorts zonder focus bij neutropenische patiënten?" en "Hoe lang wordt antibiotische behandeling voortgezet wanneer de koorts persisteert zonder focus?". Vragen over antibiotische profylaxe zijn meegenomen in de enquête omdat dit invloed kan hebben op de keuze van empirische therapie. Zie voor de volledige vragenlijst de *bijlage*. De enquête werd gestuurd naar een specialist of fellow (hematologie, infectieziekten en/of microbiologie), betrokken bij de hematologische zorg in een Nederlands academisch of topklinisch centrum. Meerdere reacties per centrum werden samengevoegd; wanneer de reacties tegenstrijdig waren werd het lokale protocol opgevraagd en in overleg met de respondenten het meest accurate antwoord gekozen.

Resultaten

De online enquête is verstuurd naar 23 verschillende artsen werkzaam in de acht universitair-medische centra, Isala klinieken (Zwolle) en het HagaZiekenhuis (Den Haag). In totaal hebben 17 artsen de enquête beantwoord. In het UMC Utrecht is de enquête apart beantwoord door een specialist betrokken bij het Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ). Deze gegevens van de afdeling Kinderhematologie worden apart vermeld. In *tabel 1* wordt een overzicht gegeven van de verschillende richtlijnen voor empirische therapie. In alle centra heeft het empirische regime antipseudomonale activiteit; meestal wordt gekozen voor monotherapie met een bètalactamantibioticum. Carbapenems worden in drie centra als empirische therapie ingezet. In zeven centra is de empirische therapie niet werkzaam tegen ESBL-producerende bacteriën. In drie centra is de empirische therapie (ceftazidim) beperkt actief tegen *Staphylococcus aureus*. Bij verdenking op een centraal veneuze lijn (CVL) -infectie wordt er in

Tabel 1. Empirische therapie bij koorts zonder focus bij hoog risico neutropenische patiënten.

	AMC	Erasmus MC	Haga	Isala
Eerstekeus-middel	ceftazidim + amoxicilline/clavulaanzuur*	meropenem	ceftazidim + vancomycine	ceftazidim
Duur behandeling bij persistente koorts zonder focus	2 dagen (48 uur)	3 dagen (72 uur)	7 dagen	3 dagen (72 uur)
	LUMC	Maastricht UMC+	Radboud-umc	UMCG
Eerstekeus-middel	cefuroxim + gentamicine**	piperacilline/tazobactam	ceftazidim	piperacilline/tazobactam
Duur behandeling bij persistente koorts zonder focus	3 dagen (72 uur)	4 dagen of tot herstel neutropenie	tot herstel neutropenie	5 dagen of tot herstel neutropenie
	UMCU	VUmc	WKZ	
Eerstekeus-middel	imipenem	meropenem	ceftazidim***	
Duur behandeling bij persistente koorts zonder focus	3 dagen (72 uur)	9 dagen	3-7 dagen	

LUMC: Leids Universitair Medisch Centrum, AMC: Academisch Medisch Centrum, UMCG: Universitair Medisch Centrum Groningen, VUmc: Vrije Universiteit Medisch Centrum, Radboudumc: Radboud Universitair Medisch Centrum, UMCU: Universitair Medisch Centrum Utrecht, Erasmus MC: Erasmus Universitair Medisch Centrum, WKZ: Wilhelmina Kinder Ziekenhuis, Isala: Stichting Isala klinieken (Zwolle), Haga: HagaZiekenhuis van Den Haag.

*Ceftazidim + vancomycine indien een lijn in situ. NB Andere ziekenhuizen voegen een glycopeptide toe aan de empirische therapie bij verdenking op een lijninfectie. **Ceftazidim + vancomycine indien vooraf gebruik van streptokokkenprofylaxe. ***Indien er sprake is van kolonisatie met derdegeneratie cefalosporine-resistente gramnegatieve bacteriën wordt gestart met meropenem.

de regel een glycopeptide toegevoegd aan de empirische therapie; in slechts één centrum is vancomycine onderdeel van het standaard empirisch beleid.

De meeste deelnemers aan de enquête gaven aan dat de keuze van empirische antibiotische therapie historisch bepaald is. In vier centra werd

het lokaal resistentiepatroon meegenomen in de verantwoording voor de keuze. In het Erasmus MC werd een uitbraak met ESBL-producerende bacteriën in een ver verleden genoemd als reden voor het opnemen van een carbapenem in het empirisch beleid. De overige twee centra die een carbapenem opnemen in de lokale richtlijnen

gaven aan dat jarenlange (goede) ervaring daarvoor de belangrijkste motivatie is.

De duur van therapie bij persisterende koorts zonder focus of verwekker verschilt sterk tussen de centra: van twee tot negen dagen. Na identificatie van een focus voor de infectie geven de geïnterviewde artsen aan de empirische therapie te staken en gerichte behandeling te starten. De lange duur van de therapie geldt dus volgens dit

gegeven voornamelijk voor patiënten met koorts zonder bekend focus.

Tabel 2 geeft een overzicht van de profylactische antimicrobiële regimes. Ciprofloxacin is het meest gekozen middel voor antibacteriële profylaxe. In principe worden al deze middelen per os toegediend tenzij dit door omstandigheden (bijvoorbeeld ernstige mucositis) niet mogelijk is. Streptokokkenprofylaxe wordt in de meeste

Tabel 2. Profylactische antimicrobiële regimes bij hoog risico neutropenische patiënten.

	AMC	Erasmus MC	Haga	Isala
Antibacteriële profylaxe*	ciprofloxacin, feneticilline*	ciprofloxacin, colistine, penicilline	ciprofloxacin, amoxicilline	norfloxacin, penicilline
Antifungale profylaxe	amfotericine-B (conventioneel)	fluconazol	amfotericine-B (conventioneel)	amfotericine-B (conventioneel), itraconazol
	LUMC	Maastricht UMC+	Radboudumc	UMCG
Antibacteriële profylaxe	ciprofloxacin, neomycine-polymyxine, mondpaste**, penicilline	ciprofloxacin, penicilline	cotrimoxazol, colistine óf ciprofloxacin	cotrimoxazol, colistine óf ciprofloxacin, tobramycine, penicilline
Antifungale profylaxe	amfotericine-B (conventioneel)	fluconazol	fluconazol	amfotericine-B (conventioneel)
	UMCU	VUmc	WKZ	
Antibacteriële profylaxe	Ciprofloxacin, cefazoline	Ciprofloxacin, tobramycine, feneticilline*	ciprofloxacin, penicilline	
Antifungale profylaxe	fluconazol	fluconazol	fluconazol	

LUMC: Leids Universitair Medisch Centrum, AMC: Academisch Medisch Centrum, UMCG: Universitair Medisch Centrum Groningen, VUmc: Vrije Universiteit Medisch Centrum, Radboudumc: Radboud Universitair Medisch Centrum, UMCU: Universitair Medisch Centrum Utrecht, Erasmus MC: Erasmus Universitair Medisch Centrum, WKZ: Wilhelmina Kinder Ziekenhuis, Isala: Stichting Isala klinieken (Zwolle), Haga: HagaZiekenhuis van Den Haag.

*Indien **feneticilline** niet beschikbaar is wordt gebruik gemaakt van **amoxicilline**. Indien orale intake niet mogelijk is wordt penicilline intraveneus gegeven. **Mondpaste bevat onder meer de volgende stoffen: amfotericine-B, colistine en tobramycine.

ziekenhuizen gegeven in de vorm van een penicilline. In het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) wordt door deze streptokokkenprofylaxe de empirische therapiekeuze beïnvloed: indien een patiënt met streptokokkenprofylaxe koorts krijgt wordt vancomycine toegevoegd. Alle centra geven standaard antifungale profylaxe actief tegen *Candida* spp. In vier centra wordt profylaxe met activiteit tegen filamenteuze schimmels (amfotericine-B) geadviseerd.

Discussie

Dit artikel biedt een overzicht van de verschillende antibiotische regimes voor koorts bij neutropenie in Nederland. Op drie van de tien afdelingen voor volwassenen die deelnamen aan de enquête worden carbapenems ingezet als empirische therapie. Ceftazidim is het meest geadviseerde middel, al dan niet als monotherapie. In twee centra wordt piperacilline/tazobactam voorgeschreven. Aangezien Europese richtlijnen de keuze tussen cefalosporines met antipseudomonale activiteit, carbapenems, piperacilline/tazobactam of combinatie-therapie overlaten aan de voorschrijvend arts^{2,4}, is het niet verrassend dat er binnen Nederland een grote variatie is in lokale richtlijnen. De literatuur biedt voornamelijk geen overtuigende 'beste keuze' van antibiotische therapie. In de Cochrane review van Paul et al. wordt aan de hand van 44 RCT's een vergelijking gemaakt tussen verschillende monotherapieën met bèta-lactamantibiotica bij patiënten met koorts bij neutropenie. Piperacilline/tazobactam toonde een significant lagere totale mortaliteit dan de andere antibiotica, maar de infectiegerelateerde mortaliteit was niet verschillend.

Een theoretisch voordeel van piperacilline/tazobactam-monotherapie versus ceftazidim-monotherapie is de werking tegen methicilline gevoelige *S. aureus*. Ondanks dat er in het verleden aangetoond is dat ceftazidim-monotherapie versus piperacilline/tazobactam en tobramycine- combinatietherapie even effectief is in de behandeling van koorts bij neutropenische patiënten, is het effect specifiek voor *S. aureus*-bacteriëmie niet goed onderzocht.⁵ Patiënten behandeld met carbapenems hadden ondanks een vergelijkbare totale mortaliteit wel een hoger percentage aan complicaties onder meer in de vorm van *C. difficile*-infecties. Concluderend wordt door de auteurs piperacilline/tazobactam geadviseerd als

eerstekeuzeantibioticum, indien lokale resistentiecijfers dit toelaten.¹

Resistentie van gramnegatieve staven tegen piperacilline/tazobactam en derdegeneratie cefalosporines wordt vooral veroorzaakt door ESBL- en AmpC-producerende bacteriën.⁶ In Nederland is er een relatief lage prevalentie van ESBL-producerende bacteriën variërend van 3 tot 8,5 procent, afhankelijk van de afdelingen waar dit gemeten is (algemene afdeling versus IC).⁷ Tot op heden zijn de distributie van pathogenen en resistentiecijfers specifiek voor de afdelingen Hematologie in Nederland niet systematisch onderzocht. Deze gegevens zijn van belang om in te schatten bij welk percentage van patiënten het gebruik van een carbapenem microbiologisch gezien noodzakelijk is. Het onnodig gebruik van carbapenems zou gereduceerd kunnen worden als de behandelend arts beter in staat zou zijn om patiënten met een hoger risico op infecties met ESBL- of AmpC-producerende bacteriën te identificeren. Rottier et al beschrijven een klinisch predictiemodel voor de aanwezigheid van derdegeneratie cefalosporine-resistente *Enterobacteriaceae*.⁸ Dit predictiemodel geldt echter voor de algemene populatie; specifiek voor patiënten met een hematologische maligniteit zou een apart predictiemodel ontwikkeld moeten worden aangezien een aantal voorspellende factoren (immuundeficiëntie en eerder gebruik van antibiotica) minder onderscheidend zullen zijn.

Het kortdurend gebruik van aminoglycosiden als onderdeel van empirische therapie voor koorts bij neutropenie zou een andere manier zijn om het gebruik van carbapenems te beperken en toch eventuele resistente gramnegatieve bacteriën te behandelen. Uit de enquête bleek één centrum gebruik te maken van deze strategie. Leibovici et al. laat in een observationeel onderzoek een voordeel zien voor combinatietherapie versus monotherapie bij patiënten met neutropenie en een gramnegatieve bacteriëmie.⁹ Er zijn echter toenemende zorgen over de nefrotoxiciteit van het gebruik van bijvoorbeeld gentamicine, zelfs als dit maar voor korte duur is.¹⁰ Om deze controversie te doorbreken is prospectief gerandomiseerd onderzoek nodig, in een setting met een vergelijkbare prevalentie van resistentie met de situatie in

Nederland.¹¹

Ten slotte is het verkorten van de duur van empirische therapie essentieel om het gebruik van reservemiddelen te reduceren. Dit artikel toont een grote variatie in de therapieduur bij patiënten met neutropenie en koorts zonder focus (twee tot negen dagen). De prospectieve, observationele studie van Slobbe et al. suggereert dat imipenem-cilastatine veilig gestaakt kan worden na 72 uur bij koorts zonder focus, zelfs als er nog koorts is.¹² In 2017 is de 'How Long'-studie gepubliceerd, die randomiseerde tussen staken van empirische antibiotica na minimaal 72 uur zonder koorts versus het doorgaan tot de neutrofiële granulocytenaantal $0,5 \times 10^9/l$ of hoger was. Deze studie had primair als doel aan te tonen of het volgen van de ECIL4-richtlijn leidt tot een gemiddelde reductie van 2,4 dagen in het gebruik van antibiotica. Er werd geen verschil gezien in het aantal bacteriëmiën en mortaliteit.¹³ De ANTIBIOSTOP-observationele studie vergeleek in één centrum twee periodes, waarbij in de eerste periode piperacilline/tazobactam na 48 uur zonder koorts gestaakt werd, met een tweede periode waarbij na uiterlijk vijf dagen gestaakt werd. Hoewel er diverse methodologische bezwaren aan de laatste studie zijn, werden er geen significante verschillen voor sterfte in het ziekenhuis, opnames op intensive care en recidiverende koorts (binnen 48 uur) gevonden.^{13,14} In Nederland loopt momenteel de SHORT-trial, die in zes centra randomiseert tussen korte (drie dagen) versus langere (minimaal negen dagen) behandeling met een carbapenem bij hematologiepatiënten met koorts zonder bekend focus (Clinicaltrials.gov NCT02149329). Het primaire eindpunt is infectiologisch of klinisch falen; de inclusie zal naar verwachting begin 2019 afgerond zijn.

Dit artikel geeft als eerste een overzicht van het empirische antibiotisch beleid bij hematologische patiënten in de academische en een aantal topklinische centra in Nederland. Deze inventarisatie kan een eerste stap zijn in het formuleren van een landelijke richtlijn. Een van de beperkingen van dit onderzoek is het ontbreken van voorschrijfdata van antibiotica, waardoor dit artikel geen inzicht geeft in richtlijncompliance en actuele antibioticacconsumptie. De enquête uit deze studie heeft nog onvoldoende inzicht gegeven in de escalatiestrategieën, met name of en waarom

in sommige centra antibiotica niet versmald wordt na identificatie van een focus of verwekker. Ook zijn de indicaties voor de verschillende profylactische regimes niet in detail weergegeven in dit artikel. Ten slotte illustreert dit artikel voornamelijk de situatie in academische centra.

Concluderend blijkt er in Nederland een behoorlijke variatie te zijn in de empirische therapie bij patiënten met koorts bij neutropenie. Alle opties voor antibiotische therapie zoals genoemd in de ECIL-richtlijnen, worden in Nederland geïmplementeerd. Ondanks de relatief gunstige prevalentie van resistente gramnegatieve bacteriën in Nederland, kiezen drie academische centra voor empirisch carbapenem-monotherapie bij febrile patiënten met hoog risico neutropenie. Uit onze enquête is niet duidelijk geworden waarom deze centra carbapenems inzetten, terwijl dat in andere ziekenhuizen niet standaard gebeurt. In die context zou het waardevol zijn om de distributie van pathogenen en resistentiecijfers apart te rapporteren voor de hematologieafdelingen in Nederland. Voorts is het van belang om een individuele risico-inschatting te maken van infecties met resistente bacteriën, door middel van inventarisatiekweken. Ten slotte is het verkorten van de behandeling essentieel om het gebruik van reservemiddelen bij deze patiëntengroep te reduceren.

Referenties

1. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici, L. Antipseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev*. CD005197 (2010).
2. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98;1826-35.
3. Gyssens IC, Kern WV, Livermore DM, Ecil a.j.v.o. EEI & ESCMID, E.o. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica*. 2013;98;1821-5.
4. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27:111-8.
5. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. *The Intercontinental Antimicrobial Study Group. Ann Intern Med*. 1994;120:834-44.
6. Gin A, Dilay L, Karlowksy JA, et al. Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5:365-83.

7. de Greeff SC MJ. NethMap 2017: Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands / MARAN 2017: Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2016. RMM report (2017).
8. Rottier WC, van Werkhoven CH, Bamberg YRP, et al. Development of diagnostic prediction tools for bacteraemia caused by 3rd generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in suspected bacterial infections: a nested case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2018. [Epub ahead of print].
9. Leibovici L, Paul M, Pozhanski O, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1127-33.
10. Ong DSY, Frencken JF, Klein Klouwenberg PMC, et al. Short-Course Adjunctive Gentamicin as Empirical Therapy in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64: 1731-6.
11. Ong DSY, van Werkhoven CH, Cremer OL, et al. Is a randomized trial of a short course of aminoglycoside added to beta-lactam antibiotics for empirical treatment in critically ill patients with sepsis justified? *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:95-6.
12. Slobbe L, Waal L, Jongman LR, et al. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: a prospective observational safety study. *Eur J Cancer*. 2009;45:2810-17.
13. Aguilar-Guisado M, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e573-83.
14. Le Clech L, et al. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50:539-49.

Bijlage. Vragen ter analyse van empirische therapie voor koorts bij neutropenische patiënten op de afdeling Hematologie.

1	Welke empirische therapie wordt er in uw centrum gestart bij koorts zonder focus bij neutropenische patiënten?
	Meropenem, imipenem/cilastatine, piperacilline/tazobactam, ceftazidim, ceftazidim + vancomycine, cefuroxim + gentamicine, anders (indien mogelijk uitleg voor de keuze bijvoegen).
2	Wat is de achtergrond van dit empirische beleid?
	Historie (jarenlange ervaring), internationale richtlijn, lokaal resistentiepatroon, anders (indien mogelijk uitleg voor de keuze bijvoegen).
3	Hoelang wordt antibiotische behandeling voortgezet wanneer de koorts persisteert zonder focus?
	2 dagen (48 uur), 3 dagen (72 uur), tot herstel neutropenie, anders (indien mogelijk uitleg voor de keuze bijvoegen).
4	Krijgen patiënten met hoog risico neutropenie in uw centrum antibiotische profylaxe?
	Ja/nee.
5	Wat is het standaard SDD regime?
	<i>Meer keuzes mogelijk</i> ; geen (er is geen standaard SDD-regime in ons centrum), ciprofloxacine, levofloxacine, cotrimoxazol (indien dit NIET als PCP-profylaxe maar als SDD wordt gegeven), tobramycine (drank), colistine (drank), colistine (capsules), fluconazol, amfotericine-B, neomycine, anders (indien mogelijk uitleg voor de keuze bijvoegen).
6	Krijgen patiënten met hoog risico neutropenie streptokokkenprofylaxe? Zo ja, welke?
	<i>Meer keuzes mogelijk</i> ; geen (er wordt niet standaard streptokokkenproylactische antibiotica gegeven), penicilline, amoxicilline, feneticilline, clindamycine, anders (indien mogelijk uitleg voor de keuze bijvoegen).
7	Indien een focus voor de koorts bij patiënten met hoogrisiconeutropenie wordt gevonden zal ons ziekenhuis een de-escalerend beleid voeren, oftewel gericht antibiotisch gaan behandelen en empirische antibiotische therapie staken.
	Juist/onjuist.