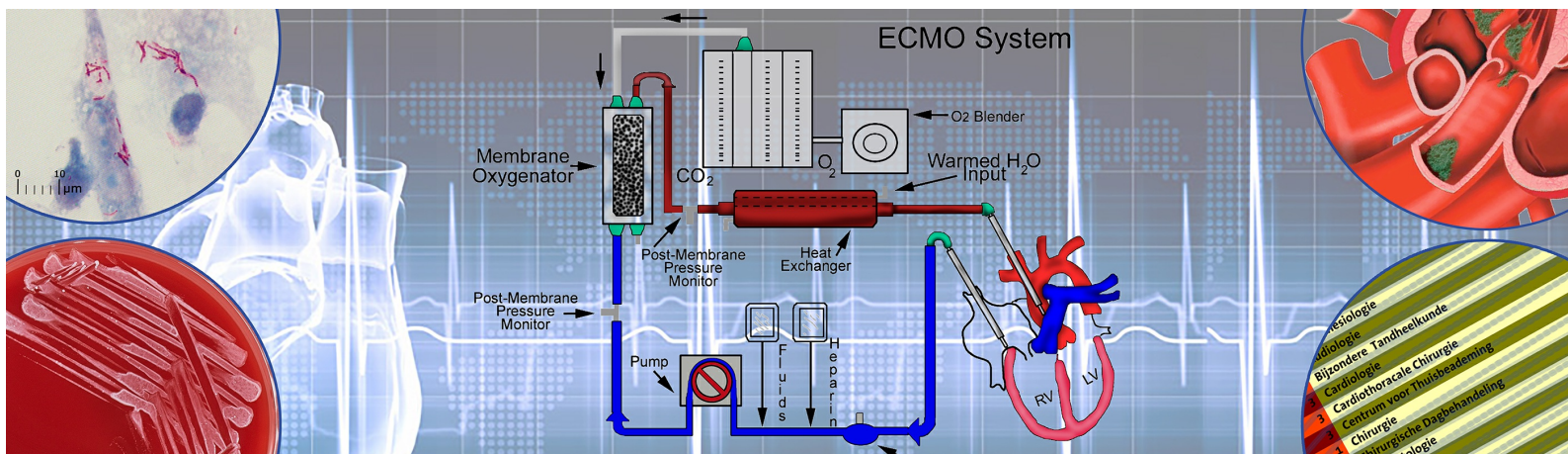


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR MEDISCHE MICROBIOLOGIE



nederlandse vereniging voor medische microbiologie

Thema: Endocarditis

Het influenzaseizoen 2016/2017
Abstracts najaarsvergadering NVMM/VIZ
Vernieuwde uitgave Medische Parasitologie

Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie

Het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) informeert lezers over zowel fundamentele als klinische relevante ontwikkelingen binnen het vakgebied. Ook biedt het plaats voor promoties, symposium- en congresverslagen en cursusaankondigingen.

NVMM-secretariaat

Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden
Tel. (058) 293 94 95
Fax (058) 293 92 00
E-mail: secretariaat@nvmm.nl
Internet: www.nvmm.nl

Hoofredactie

Dr. Esther Heikens, dr. L. (Bert) Mulder

Redactie

Dr. Irma A.J.M. Bakker-Woudenberg, Jarne M. van Hattem, Nicolien M. Hane-maaijer, dr. Jaap J. van Hellemond, Mischia M. Jager, Jan A. Kaan, dr. (Jayant) S. Kalpoe, dr. Eva Kolwijck, dr. Bob Meek, dr. Jannette C. Rahamat-Langendoen, dr. Michiel van Rijn, Aletta T.R. Tholen, dr. René te Witt

Redactiesecretariaat

Alphatekst, Marina Kapteyn
Tsarenhof 61
2402 DR Alphen aan den Rijn
tel. 06 12076835
marina@alphatekst.nl

Frequentie 4 x per jaar. Alle rechten voorbehouden. Op deze uitgave is het redactiereglement van toepassing.

Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie. De redactie verklaart dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kan de redactie op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. De redactie aanvaardt dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

Inhoud

Editorial

- Endocarditis – een ortolaan? 130
Bhanu Sinha, Sander van Assen

Transmissieroute

- Heeft de antibioticakuur zijn langste duur gehad? 132
Andreas Voss, Bert Mulder

Thema: endocarditis

- De klinische presentatie en diagnostiek van infectieuze endocarditis 134
Jan van der Meer

Thema: endocarditis

- FDG-PET/CT bij infectieuze endocarditis 139
Ilse Kouijzer, Erik Aarntzen, Wim Oyen, Arie van Dijk, Chantal Bleeker-Rovers

Thema: endocarditis

- Staphylococcus aureus*-endocarditis 145
Thomas van der Vaart, Jan van der Meer

Thema: endocarditis

- Chronische Q-koortsendocarditis 152
Zeketebeeld en diagnostisch proces
Sonja van Roeden, Jan Jelrik Oosterheert, Sam Keukens, Arie van Dijk, Peter Wever, Chantal Bleeker-Rovers

Thema: endocarditis

- Wat hebben we geleerd van de wereldwijde uitbraak van *Mycobacterium chimaera*-endocarditis? 160
Jakko van Ingen, Sylvia Debast, Maurice Wolfhagen, Margreet Vos, Joost Hopman, Jan Kluytmans

Thema: endocarditis

- Het endocarditisteam 162
Anna Gomes, Laurens Swart, Michiel Kuijpers, Sander van Assen, Nelianne Verkaik, Jos Bekkers, Jolien Roos-Hesselink, Bhanu Sinha, Ricardo Budde, Peter Paul van Geel

Artikel

- Influenzaseizoen 2016/2017 in Nederland 171
Langdurige epidemie voornamelijk veroorzaakt door influenza A(H3N2)-virussen
Guus Rimmelzwaan, Gé Donker, Adam Meijer, Wim van der Hoek, Marit de Lange, Ron Fouchier, Jan de Jongh, Marion Koopmans

Abstracts Najaarsvergadering

- Abstracts Najaarsvergadering NVMM / VIZ 2017 181
NVMM

Boekrecensie

- Nieuwe uitgave Medische Parasitologie 191
Nederlandse Vereniging voor Parasitologie
Jaap van Hellemond

Promoties en oraties

- Promoties, oratie en afscheidsrede 193
S. Jongbloed

Endocarditis – een ortolaan?

Bhanu Sinha, Sander van Assen

*“Diagnostiek in de geneeskunde
is als vogels kijken:*

*Meestal zie je een mus,
zelden is het een ortolaan
en soms kom je niet verder
dan dat iets bruins voorbijvloog”*

(vrij naar dr. A. Bindels)

Endocarditis, al ruim 130 jaar geleden beschreven door Sir William Osler, blijkt voor veel artsen een ortolaan te zijn, een zeldzaam ziektebeeld dat zij niet of nauwelijks zien. Toch zijn de consequenties voor patiënten ernstig, de incidentie neemt toe en de epidemiologie verandert, deels iatrogeen: meer oudere patiënten, meer invasieve interventies, meer kunstmatiaalimplantaten. Endocarditis is dus een complex en uitdagend ziektebeeld.

Patiënten kunnen terecht komen bij huisartsen en verschillende medisch specialisten omdat zij zich presenteren met heel diverse klinische klachten, vaak onspecifiek. Naast het hart en de hartkleppen kunnen verschillende overige organen en lichaamsdelen zijn aangedaan, soms als bron van het veroorzakend micro-organisme, soms als complicatie. Endocarditis is nog steeds niet eenvoudig vast te stellen, wat vaak tot een vertraging van de diagnose leidt.

Een belangrijke vraag is ook hoe om te gaan met ontbrekende informatie? Het aantal verwekkers dat in aanmerking kan komen, is te overzien. Maar om zeldzame micro-organismen aan te tonen zijn – naast standaardbloedkweken - aanvullende methodes nodig, waaronder ten minste verlengde incubatie maar vaak ook moleculaire en serologische testen. Daarbij kunnen zelfs tot op heden onbekende verwekkers in een nosocomiale setting belangrijk worden, waarvoor zowel specifieke diagnostiek als actieve infectiepreventie nodig is. Om in te schatten hoe relevant en gevaarlijk een aangetoond micro-organisme is

voor een individuele patiënt, is kennis nodig van virulentiefactoren en van processen rond de microbiële pathogenese. Geen verwekker is specifiek voor endocarditis, sommige wel typisch. Het combineren van kweekgebaseerde en moleculaire technieken biedt kansen om de sensitiviteit van de microbiologische diagnostiek te verbeteren. Bij hartkleppen en implantaten is sonicatie van geëxplanteerd materiaal een van de aanvullende methodes.

Adequate behandeling is complex en omvat vaak hartchirurgische ingrepen. Met name de timing van een operatie is niet eenvoudig te bepalen: juist vroege ingrepen bij een ongecontroleerde infectie kunnen de sterfte verlagen. Monitoren of de therapie aanslaat is klinisch uitdagend en er zijn weinig objectieve parameters. In de toekomst zou beeldvorming hier mogelijk een belangrijke rol kunnen spelen.

Dit themanummer van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* bevat zes artikelen over recente ontwikkelingen rond endocarditis, namelijk:

- de klinische presentatie en diagnose;
- aanvullende beeldvorming naast echocardiografie: ^{18}F -fluorodeoxyglucose positronemissietomografie met computertomografie (^{18}F -FDG PET/CT);
- een van de meest voorkomende en ernstige verwekkers: *Staphylococcus aureus*;

Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, prof. dr. B.N.M. Sinha. Treant Zorggroep, Hoogeveen, afdeling Interne Geneeskunde (Infectieziekten), dr. S. van Assen.

Correspondentieadres: prof. dr. B.N.M. Sinha, (b.sinha@umcg.nl), dr. S. van Assen, (s.vanassen@treant.nl).

- een zeldzame verwekker met bijzondere diagnostische uitdagingen: *Coxiella burnetii* (Q-koorts);
- een apparaatgerelateerde uitbraak (en effectieve controle) met een nieuwe verwekker: *Mycobacterium chimaera*;
- een integrale aanpak voor diagnose en behandeling: het endocarditisteam.

Er wordt in Nederland en internationaal hard aan gewerkt om de zorg en de uitkomst voor patiënten met deze ernstige aandoening te verbeteren. Dit gebeurt op veel verschillende vlakken: in basaal onderzoek, via technieken om de diagnostiek en behandeling te verbeteren en in klinische studies, ook met betrekking tot de beste profylaxe. De artikelen in deze uitgave van het *NTMM* laten recente ontwikkelingen zien. Een belangrijke conclusie uit dit themanummer is dat zowel interdisciplinaire samenwerking als het denken, handelen en organiseren in processen essentieel is om tot succesvolle resultaten te komen. Dit geldt ook voor complexe uitdagingen in het algemeen. In dit licht zou het ziektebeeld endocarditis model kunnen staan voor een betere zorg voor de betrokken patiënten en voor de verdere ontwikkeling van het zorgsysteem van de toekomst.

Als gastredacteuren wensen we u veel leesplezier met deze uitgave van *NTMM*.

Bahnu Sinha en Sander van Assen,



Heeft de antibioticakuur zijn langste duur gehad?

Andreas Voss, Bert Mulder

In een controversieel artikel dat deze zomer in het *British Medical Journal* (BJM) verscheen, beweren Llewelyn et al.¹ dat het oude dogma van het afmaken van een voorgeschreven kuur antibiotica om antibioticaresistentie te voorkomen een mythe is, niet gebaseerd op bewijs.

Eigenlijk lijkt volgens hen het tegenovergestelde waar te zijn, namelijk het nemen van antibiotica langer dan nodig verhoogt juist het risico op resistentieontwikkeling.

Tegelijkertijd met het afbreken van oude dogma's, is het nodig om te communiceren via de moderne (sociale) media, gebaseerd op evidencebased geneeskunde. Met name in de pers kan een dergelijk artikel verkeerd worden

Figuur 1. Kop in de Volkskrant van 27 juli 2017.



geïnterpreteerd, door patiënten te adviseren om te stoppen met het voltooien van hun volledige voorgeschreven kuur. Een van de grote Nederlandse ochtendbladen, de Volkskrant, kopte al: "Antibioticakuur afmaken? Onzin" (zie *figuur 1*).

Wat mensen hierbij niet lijken te beseffen is dat niet het advies om de volledige voorgeschreven kuur te voltooien verkeerd is, maar de rechtvaardiging die daarvoor is gegeven (de dreigende ontwikkeling van resistentie tegen antibiotica). Ook de WHO geeft aan dat "patients not finishing their treatment" een oorzaak is voor het ontstaan van antibioticaresistentie (zie *figuur 2*).

Het is duidelijk dat beleidsmakers en artsen er rekening mee moeten houden dat een kortere antibioticakuur net zo effectief kan zijn als een lange kuur in het verleden. Het is echter aan de voorschrijvend arts om de benodigde lengte van de behandeling te kiezen. Deze hangt niet af van het feit of patiënten zich 'beter voelen'. Antibiotische behandeling, inclusief de lengte ervan, moet een professionele beslissing blijven en kan niet aan de patiënt worden overgelaten. Een extra zorgpunt hierbij is het lot van ongebruikte antibiotica. Als deze oneigenlijk worden gebruikt bij nieuwe infecties of door familieleden kan dit leiden tot meer resistentieontwikkeling, het tegenovergestelde van wat de auteurs beoogden.

Bovendien lijken de auteurs te vergeten dat de voornaamste reden om antibiotica te geven, niet het voorkomen van de ontwikkeling van resistentie is, maar om onze patiënten de meest effectieve behandeling te bieden. Alle patiënten met een klinische noodzaak voor antibiotische

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen.
A. Voss, B. Mulder, artsen-microbioloog.
Correspondentieadres: A. Voss
(vossandreas@gmail.com).

Figuur 2. WHO-campagne Antibioticaresistentie.



behandeling (bijvoorbeeld sepsis, maar ook Lyme of gecompliceerde urineweginfecties) moeten de volledige voorgeschreven kuur van antibiotica afronden om recidief of andere complicaties te vermijden. Hierbij wordt indien mogelijk al gebruikgemaakt van eenmalig gedoseerde antibioticakuren.

Over het algemeen lijkt de dreiging van 'antibioticaresistentie' voorbij te gaan aan alle goede redenen waarom we überhaupt aan antibiotica stewardship zijn begonnen, namelijk om een effectieve en efficiënte antibiotische behandeling te bieden aan de patiënten die dat nodig hebben en (in mindere mate) geen antibiotica te geven als dat niet nodig is. Daarmee kunnen we resistentieontwikkeling voorkomen, maar ons primaire doel was en moet blijven om onze patiënten te dienen door optimale antibioticabehandeling te bieden. Last but not least, om onze voorschrijfp praktijk te veranderen, is meer bewijs en onderzoek nodig dan één goede studie uit één land. Dus voordat we concluderen dat het afronden van een

antibioticakuur onzin is "moeten we de baby niet met het badwater weggoien."

Deze Transmissieroute verscheen op 27 juli 2017 in het Engels als 'Rapid Response' op het artikel 'The antibiotic course has had its day' (26 juli 2017).¹

Uw reactie op dit artikel kunt u mailen aan Andreas Voss, e-mail: vossandreas@gmail.com.

De volgende Transmissieroute wordt geschreven door Karola Waar, Izore Centrum Infectieziekten Friesland.

De klinische presentatie en diagnostiek van infectieuze endocarditis

Jan van der Meer

Inleiding

Endocarditis kan zich op heel veel verschillende manieren presenteren. Patiënten doorlopen daardoor soms eerst een diagnostische traject bij de huisarts, de reumatoloog, de neuroloog, de oogarts, de dermatoloog, de orthopedisch chirurg, et cetera. voordat zij bij de cardioloog/internist terechtkomen. In de meeste gevallen belandt de patiënt bij een dokter die misschien wel regelmatig aan endocarditis denkt maar er in de praktijk weinig ervaring mee heeft doordat endocarditis een zeldzame ziekte is. Dat wil zeggen een levensbedreigende aandoening die bij minder dan 1 op de 2000 mensen voorkomt. De zaak wordt verder gecompliceerd doordat bij endocarditis niets pathognomonisch is. De diagnose wordt dan ook regelmatig gemist en pas gesteld bij obductie.^{1,2} Diagnostische criteria zoals de Duke-criteria lossen het probleem van de onderdiagnostiek niet op. Omdat ze primair zijn ontwikkeld voor onderzoek hebben ze een hoge specificiteit.³ Voor de kliniek zijn ze minder geschikt omdat daar vooral behoefte is aan criteria met een hoge sensitiviteit, vanwege de ernst van endocarditis. De sterfte tijdens de opname in het ziekenhuis is gemiddeld 20 procent en de vijfjaarsoverleving is met 60 procent slechter dan bij menig oncologisch ziektebeeld. Een onbedoeld neven-effect van diagnostische criteria zoals die van Duke, is dat alleen de patiënten die eraan voldoen ('definite endocarditis') in de wetenschappelijke literatuur terechtkomen. Hierdoor kan na verloop van tijd ten onrechte de indruk ontstaan dat alle patiënten met endocarditis voldoen aan de criteria en dat in alle andere gevallen de ziekte is uitgesloten. Dat laatste is niet het geval, al is het alleen maar omdat patiënten soms pas in een (te) laat stadium, bijvoorbeeld bij operatie of obductie, blijken te voldoen aan de criteria.

Kliniek

Endocarditis komt anderhalf tot twee keer vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en de incidentie neemt toe met de leeftijd.⁴ Van de patiënten met een native hartklep was 50 procent vooraf niet bekend met een hartafwijking. Het klinische beeld van endocarditis wisselt sterk en is onder meer afhankelijk van het oorzakelijke micro-organisme. Er is weinige verschil in symptomen tussen patiënten met een native hartklep en patiënten met een hartkleprothese. Globaal worden naar het beloop twee vormen onderscheiden: subacute (endocarditis lenta) en acute endocarditis. Tot slot is er nog de zogeheten marantische of niet-bacteriële trombotische endocarditis. Deze is niet het gevolg van een infectie maar ontstaat in het beloop van een maligniteit of bindweefselaandoening zoals SLE.^{5,6} Marantische endocarditis wordt hier verder niet besproken, maar is wel van belang omdat het soms wordt verward met kweeknegatieve endocarditis.

Bij micro-organismen die niet erg virulent zijn, zoals de *Streptococcus viridans* en enterokokken, is er meestal sprake van endocarditis lenta. Dit is een specifiek beeld van sinds weken tot maanden bestaande klachten van moeheid, algemene malaise, gewichtsverlies, artralgie, myalgie, nachtzweeten en intermitterend (sub)febriele temperatuursverhoging. Soms presenteert de patiënt zich met rugpijn en een spondylodiscitis of met een cerebrovasculair accident. In andere gevallen staat pijn in de buik op de voorgrond als

Academisch Medisch Centrum, afdeling Inwendige Geneeskunde – Infectieziekten, Amsterdam, dr. J.T.M. van der Meer, internist-infectioloog. Correspondentieadres: j.t.vandermeer@amc.uva.nl

uiting van een nierinfarct of miltinfarct/ruptuur, of pijn op de borst als uiting van een myocardinfarct. In zeldzame gevallen is huiduitslag met een acute nierinsufficiëntie de eerste manifestatie van endocarditis waardoor initieel aan henoch-schönleinpurpura wordt gedacht. Perifere verschijnselen van vasculitis zoals splinterbloedingen, janewayvlekjes en oslernoduli zijn een laat symptoom en worden tegenwoordig weinig meer gezien.⁷ Dit geldt ook voor rothvlekken: een ovale retinabloeding met een bleek centrum. Bij een meerderheid van de patiënten met subacute bacteriële endocarditis is al bij het eerste bezoek aan het ziekenhuis een soufflé aanwezig. Vegetaties zijn vaak, maar niet altijd, echografisch aantoonbaar en variëren in grootte van millimeters tot centimeters.

Endocarditis door virulente micro-organismen zoals *S. aureus*, bèta-hemolytische streptokokken of pneumokokken heeft vaak, maar niet altijd, een acuut beloop met hoge koorts en koude rillingen. In een studie waarin het beloop van endocarditis bij verschillende verwekkers werd vergeleken, hadden de patiënten met *S. aureus* endocarditis bij opname gemiddeld 15 dagen klachten versus 42 dagen bij patiënten met endocarditis door andere microorganismen.⁸ Bij 30 tot 45 procent van de patiënten met acute endocarditis is aanvankelijk geen vegetatie en/of pathologisch hartgeruis aanwezig. Een lekgeruis kan echter snel ontstaan en wijst op klepdestructie. Endocarditis van de tricuspidaalklep gaat meestal niet gepaard met een soufflé en dat geldt ook voor endocarditis elders in het hart ('mural'), die kan voorkomen bij bijvoorbeeld een ventrikelseptumdefect.

Bij circa vijf procent van de patiënten, vooral ouderen, ontbreekt koorts en dat komt niet door het gebruik van antipyretica of corticosteroïden.⁹ Patiënten met endocarditis zonder koorts hebben statistisch significant vaker (zeven procent) negatieve bloedkweken maar bij de meerderheid van deze patiënten worden uit het bloed dezelfde micro-organismen gekweekt als bij patiënten met koorts.

Aanvullend onderzoek

De bloedkweek is een van de pijlers voor de diagnostiek, omdat er bij endocarditis vrijwel altijd sprake is van een continue bacteriëmie.

Om het resultaat van de bloedkweek goed te kunnen interpreteren moeten er minimaal drie kweken worden afgenomen, bij voorkeur met tussenpozen van een uur, al is dat in praktijk niet altijd haalbaar.

Arteriële bloedkweken hebben daarbij geen meerwaarde boven veneuze. Overleg met de bacterioloog is essentieel omdat het nodig kan zijn het bloed langer dan gebruikelijk te kweken of om speciale voedingsbodems te gebruiken. Naast de bloedkweek is de elders in dit tijdschrift besproken beeldvorming een belangrijk hulpmiddel bij de diagnostiek is.

Bij endocarditispatiënten met een subacuut ziektebeloop toont het bloedonderzoek vaak een normochrome normocytair anemie en een normaal of licht verhoogd aantal leukocyten. Bij een acuut beloop is de hemoglobine waarde doorgaans normaal en het aantal leukocyten verhoogd. Het aantal trombocyten kan verlaagd zijn bij beide vormen van endocarditis maar het tekort is zelden ernstig, hoewel idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) is beschreven in het kader van endocarditis en er bij sepsis diffuse intravasale stolling kan ontstaan (DIC).¹⁰ Het C-reactieve proteïne (CRP) is doorgaans verhoogd en de snelheid van daling tijdens behandeling is geassocieerd met de prognose: hoe sneller hoe beter.¹¹ CRP noch procalcitonine kunnen worden gebruikt om endocarditis aan te tonen of uit te sluiten.¹² Zowel acute als subacute endocarditis kan gepaard gaan met hematurie en een oplopend creatinine. Autoantistoffen zoals reumafactor, antifosfolipiden, etc. zijn vaak aanwezig.¹³

Over de rol van beeldvorming bij de diagnostiek van endocarditis wordt elders in dit tijdschrift gerapporteerd. Vegetaties zijn bij ongeveer 80 procent van de patiënten aantoonbaar.¹⁴ De aanwezigheid van vegetaties is niet pathognomonisch omdat het ook kan gaan om marantische endocarditis, omdat vegetaties kunnen blijven bestaan ondanks adequate therapie, en omdat de identificatie van intracardiale structuren lastig kan zijn. Tijdens de behandeling kan de vegetatie

verdwijnen of in grootte afnemen, dezelfde omvang houden of in grootte toenemen.¹⁵ In sommige studies wordt geen relatie gezien tussen veranderingen in grootte van de vegetatie onder antibiotica en prognose; andere auteurs vinden een hogere mortaliteit bij groter wordende vegetaties onder behandeling.¹⁶

Complicaties

Complicaties van endocarditis ontstaan door vier factoren: lokale uitbreiding van de infectie, de bacteriëmie, embolisatie – al dan niet septisch – en immunologisch gemedieerde mechanismen. Metastatische abscessen worden vooral gezien bij endocarditis door virulente micro-organismen zoals *S. aureus*, bèta-hemolytische streptokokken en pneumokokken.

Hart

Decompensatio cordis is de meest voorkomende lokale complicatie van endocarditis en het gevolg van beschadiging van de hartklep. Ritmestoornissen kunnen ontstaan als gevolg van uitbreiding van de infectie naar het ventriculaire septum. Pericarditis in het beloop van een endocarditis lenta is het gevolg van depositie van immuuncomplexen terwijl het bij endocarditis acuta meestal om uitbreiding van de infectie gaat, bijvoorbeeld perforatie van een intraventriculair abces. Myocarditis in het beloop van endocarditis kan ontstaan door ischemie als gevolg van vasculitis van de coronaire arteriën. Embolisatie van de coronaria kan leiden tot een myocardiinfarct.

CZS

Het centraal zenuwstelsel blijkt bij endocarditis veel vaker te zijn aangedaan dan men op grond van het klinische beeld zou verwachten. In een studie waarin bij alle patiënten met endocarditis een MRI werd verricht, had 80 procent van de neurologisch asymptomatische patiënten bij beeldvorming afwijkingen in de hersenen.¹⁷ De incidentie van symptomatische neurologische complicaties varieert, afhankelijk van onder andere de bacterie, maar deze is gemiddeld 30 procent.¹⁸ Vooral bij *S. aureus*-endocarditis komen emboli vaak voor. Er is geen verschil in incidentie tussen mannen en vrouwen, wel lijkt het aantal neurologische complicaties iets toe te nemen met de leeftijd. Neurologische complicaties worden

vooral gezien bij linkszijdige endocarditis. Volgens sommige auteurs is de kans groter bij vegetaties op de mitralisklep, volgens anderen bij vegetaties op de aortaklep en volgens weer andere auteurs maakt het niet uit welke klep is aangedaan. De grootte van de vegetatie is een goede voorspeller van trombo-embolische complicaties.¹⁹ Omdat bij circa een kwart van de patiënten met een neurologische complicatie bij operatie macroscopisch geen vegetaties worden gezien en omdat ook bij rechtszijdige endocarditis soms neurologische complicaties optreden, wordt aangenomen dat bij het ontstaan van emboli ook andere factoren een rol spelen zoals stollingsactivatie door de bacteriëmie.^{20,21} De meest voorkomende neurologische complicatie is ischemische infarctering door afsluiting van een bloedvat door een (septische) embolus. Meestal is er sprake van multipele infarcten. Ook hersenbloedingen komen voor, door hemorrhagische transformatie van een ischemisch infarct, een gebarsten mycotisch aneurysma of ruptuur van een bloedvat als gevolg van arteritis. Omdat de embolus bacteriën kan bevatten ontstaat soms septische meningitis, meningoencefalitis, een hersenabces en/of een intracerebrale mycotisch aneurysma. Bij circa 20 procent van de patiënten is de neurologische complicatie het symptoom dat tot de diagnose endocarditis leidt. Het gaat dan meestal om een grote embolus, soms echter om insulten, visusstoornissen, karakterveranderingen of hoofdpijn. De incidentie van neurologische complicaties neemt snel af na het instellen van adequate therapie (binnen zeven dagen) en recidiverende emboli komen weinig voor. Bij een patiënt met neurologische symptomen moet allereerst een CT-scan met en zonder contrast worden gedaan, vooral om te differentiëren tussen hemorrhagische en ischemische infarctering. De sensitiviteit van een CT-scan is echter veel lager dan die van een MRI-scan en bovendien kunnen met een MRI-scan intracerebrale mycotische aneurysma's worden opgespoord. De opbrengst van een lumbaalpunctie is gering: het aspect van de liquor varieert van normaal tot purulent. Bij virulente micro-organismen zoals *S. aureus* zijn kweken van de liquor in 15 procent van de gevallen positief. Het gebruik van anticoagulantia is controversieel, vaak ze zijn gecontra-indiceerd: zowel in dierexperimenteel onderzoek als in de beperkte ervaring met mensen leiden ze tot een hogere

morbiditeit en mortaliteit door bloedingen.²² Bij patiënten met een kunstklep en een hemorrhagische infarctering wordt aangeraden de anticoagulantia 48 tot 72 uur te stoppen en daarna voorzichtig te hervatten. Een hemorrhagisch infarct is een contra-indicatie voor operatie: de postoperatieve morbiditeit en mortaliteit is in deze gevallen sterk verhoogd.²³ Voor de andere patiënten geldt dit niet. Gezien de lage recidiefkans is het niet duidelijk of verwijdering van een grote vegetatie na een neurologische complicatie zinvol is. Clippen of verwijdering van een aneurysma heeft wel zin en is niet gecontra-indiceerd. Complicaties buiten het CZS zijn te vinden in het hele lichaam.

Nieren

Embolisatie naar de nieren komt veel voor en is vaak asymptomatisch. Focale glomerulonefritis wordt vooral gezien bij subacute endocarditis en gaat gepaard met hematurie en geringe proteïnurie.²⁴ Diffuse glomerulonefritis is klinisch de belangrijkste renale complicatie. Het kan leiden tot een sterk verminderde nierfunctie en is histologisch niet te onderscheiden van postinfectieuze glomerulonefritis. Nierinfarcten kunnen leiden tot pijn in de nierloges. Nierabcessen zijn een zelden voorkomende complicatie en ontstaan vooral bij endocarditis door *S. aureus*.

Oog

Complicaties in het oog ontstaan door occlusie van de arteria centralis retinae, retinabloedingen (10 tot 25 procent) door emboli met hemorrhagische infarctering, of door vasculitis (rothvlekken).

Milt

Bij pijn links boven in de buik en/of linkszijdig pleuravocht dient men bedacht te zijn op een miltinfarct. Bij lichamelijk onderzoek kan dan miltwrijven hoorbaar zijn. Soms ontwikkelt zich een miltabces, wat kan uitmonden in een miltruptuur. Symptomatische miltinfarcten/abcessen zijn echter zeldzaam. Asymptomatische miltinfarcten komen vaker voor. In verschillende onderzoeken varieert de prevalentie afhankelijk van de gebruikte techniek – echo, CT-scan, contrast-echografie – van 9 tot 61 procent.^{25,26}

Huid en slijmvliezen

Cutane manifestaties van endocarditis zijn splinterbloedingen in de nagels van handen en voeten, osler-noduli en janewayvlekjes. Maar ook petechiën op het gehemelte, extremiteiten, conjunctivae en romp, en trommelstokvingers. De pathogenese van deze afwijkingen is nog niet helemaal opgehelderd maar in het algemeen wordt gedacht dat het uitingen zijn van een immuuncomplexgedieerde vasculitis. Tegenwoordig worden dergelijke afwijkingen nog maar zelden gezien, waarschijnlijk omdat de diagnose eerder in het beloop van de ziekte wordt gesteld.

Skelet

Uitingen van endocarditis in het skelet zijn septische artritis, osteomyelitis, en vooral spondylodiscitis. Van de patiënten met spondylodiscitis heeft ongeveer 30 procent ook endocarditis, en van de patiënten met endocarditis heeft ongeveer 5 procent ook spondylodiscitis.^{27,28} Meer dan 90 procent van de patiënten met spondylodiscitis klaagde over rugpijn. Een op de 10 had daarbij geen koorts terwijl bij iedereen het oorzakelijk micro-organisme uit het bloed kon worden gekweekt.

Longen

Emboli en metastatische abcessen in de longen worden vooral gezien bij rechtszijdige endocarditis.

Darmen

Endocarditis door *Streptococcus bovis* is sterk geassocieerd met (pre-)maligne aandoeningen van de tractus digestivus en al deze patiënten moeten een colonoscopie ondergaan.²⁹ *S. bovis* is op basis van biochemische, moleculaire en genetische verschillen vrij recent gereclassificeerd in twee groepen, *S. gallolyticus* met verschillende subspecies en *S. infantarius* met subspecies. Allemaal zijn ze geassocieerd met colonafwijkingen en verschillen tussen de species zijn gadeel.³⁰

Conclusie

Endocarditis is een ziektebeeld dat zich op 1001 manieren kan presenteren en waarvoor geen test beschikbaar is die altijd met zekerheid vaststelt of de patiënt eraan lijdt. Dat leidt onvermijdelijk tot onder- en overdiagnostiek. Gezien de hoge morbiditeit en mortaliteit van de aandoening verdient overdiagnostiek in dit geval de voorkeur, ook al betekent dit dat een patiënt soms langer dan noodzakelijk met antibiotica zal worden behandeld. Onderdiagnostiek kan worden voorkomen door zich bewust te zijn van de valkuilen en door systematisch argumenten voor en tegen de diagnose te verzamelen om op basis daarvan een gewogen beslissing te nemen. De Duke-criteria kunnen niet worden gebruikt om endocarditis uit te sluiten!

Referenties

1. Tejerina A, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Clinical diagnoses and autopsy findings: Discrepancies in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40:842-6.
2. Fernández-Guerrero ML, Álvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective Endocarditis at Autopsy. A Review of Pathologic Manifestations and Clinical Correlates. *Medicine* 2012;91:152-64.
3. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.
4. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review. *PLoS One* 2013;8:e82665. Doi:10.1371/journal.pone.0082665
5. El-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial Thrombotic Endocarditis in Cancer Patients: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Oncologist* 2007;12:518-23.
6. Johnson JA, Everett BM, Katz MPH. Painful Purple Toes. *New Engl J Med* 2010;362:67-73.
7. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical Presentation, Etiology and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. The International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463-73.
8. Nadji G, Rémedi JP, Coviaux F, et al. Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis by other pathogens. *Heart* 2005;91:932-7.
9. DeSimone DC, Baddour LM, Lahr BD, et al, for the Mayo Cardiovascular Infections Study Group. Euthermic Endocarditis. *PLoSOne* 2013;8:e80144.
10. Sy RW, Chawantanpipat C, Richmond DR, Kritharides L. Thrombocytopenia and Mortality in Infective Endocarditis. *JACC* 2008;51:1824-5.
11. Verhagen DW, Hermanides J, Korevaar JC, et al. Prognostic Value of Serial C-Reactive Protein Measurements in Left-Sided Native Valve Endocarditis. *Arch Intern Med* 2008;168:302-7.
12. Yu CW, Juan LI, Hsu SC, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2013;31:935-41.
13. Bojalil R, Mazón-González B, Córdova C, et al. Frequency and Clinical Significance of a Variety of Autoantibodies in Patients With Definite Infective endocarditis. *J Clin Rheumatol* 2012;18:67-70.
14. López J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Age-Dependent Profile of Left-Sided Infective Endocarditis. *Circulation* 2010;121:892-7.
15. Vikram HR. The long and short of vegetations in infective endocarditis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:529-33.
16. Manzano C, Vilacosta I, Fernández C, et al. Evolution of Vegetation Size in Left-Sided Endocarditis. Is It a Prognostic Factor During Hospitalization? *Rev Esp Cardiol* 2011;64:714-7.
17. Duval X, Jung B, Klein I, et al. Effect of Early Cerebral Magnetic Resonance Imaging on Clinical Decisions in Infective Endocarditis. *Ann Intern Med* 2010;152:497-504.
18. Chaudhary G, Lee JD. Neurologic Complications of Infective Endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:380.
19. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infect Dis* 2014;14:230.
20. Semeraro N, Ammolto CT, Semeraro F, Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:650-8.
21. Buyukasýk NS, Ileri M, Alper A, et al. Increased blood coagulation and platelet activation in patients with infective endocarditis and embolic events. *Clin Cardiol* 2004;27:154-8.
22. Vanassche T, Peetermans WE, Herregods MC, et al. Antithrombotic therapy in infective endocarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:1203-19.
23. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurological Complications of Infective Endocarditis. Risk Factors, Outcome, and Impact of Cardiac Surgery: A Multicenter Observational Study. *Circulation* 2013;127:2272-84.
24. Boils CL, Nasr SH, Walker PD, et al. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;87:1241-9.
25. Trouillet JL, Hoen B, Battik R, et al. Les atteintes splénique au cours des endocardites infectieuses. *Rev Méd Interne* 1999;20:258-63.
26. Menozzi G, Maccabrini V, Gabbi E, et al. Evaluation with contrast ultrasound of the prevalence of splenic infarction in left-sided infective endocarditis. *J Ultrasound* 2015;18:223-7.
27. Pigrau C, Almirante B, Flores X, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: Incidence, risk factors and outcome. *Am J Med* 2005;118:1287.e17-1287.e24.
28. Koslow M, Kuperstein R, Eshed I, et al. The Unique Clinical Features and Outcome of Infectious Endocarditis and Vertebral Osteomyelitis Co-infection. *Am J Med* 2014;127:669.e9-669.e15.
29. Corredoira J, Garcia-Pais MJ, Coira A, et al. Difference between endocarditis caused by *Streptococcus bovis* and *Enterococcus* spp. and their association with colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:1657-65.
30. Ben-Chetrit E, Wiener-Well Y, Kashat L. *Streptococcus bovis* new taxonomy: does subspecies distinction matter? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;36:387-93.

FDG-PET/CT bij infectieuze endocarditis

Ilse Kouijzer, Erik Aarntzen, Wim Oyen, Arie van Dijk, Chantal Bleeker-Rovers

Samenvatting

Infectieuze endocarditis is een ernstige infectieziekte waarbij de diagnose vaak lastig is. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de waarde van FDG-PET/CT bij patiënten met infectieuze endocarditis. Bij veel patiënten met endocarditis worden ook infectieuze strooihaarden gezien, die vaak aanvullende behandeling of interventies behoeven. FDG-PET/CT is zeer effectief bij het opsporen van deze strooihaarden. Voor het aantonen van de vegetaties bij infectieuze endocarditis is de echo van het hart niet optimaal, met name bij kunstklependocarditis.

Verschillende studies hebben aangetoond dat FDG-PET/CT van toegevoegde is voor de diagnose van kunstklependocarditis en FDG-PET/CT is dan ook recent toegevoegd aan de diagnostische criteria van de European Society of Cardiology voor kunstklependocarditis. FDG-PET/CT is ook onderzocht als diagnostische techniek bij native-klependocarditis, maar voor deze diagnose is de FDG-PET/CT weinig sensitief. Bij een grote verdenking van endocarditis van native hartkleppen maar zonder sluitende diagnose, kan FDG-PET/CT toch waardevol zijn als aanvullende beeldvormende techniek omdat afwijkingen die worden gezien op FDG-PET/CT wel heel specifiek zijn voor endocarditis. Met name bij chronische Q-koortsendocarditis waarbij vegetaties met echocardiografie vaak niet worden gezien, kan het toevoegen van FDG-PET/CT aan de diagnostische criteria de diagnostische waarde van deze criteria verbeteren.

Summary

Infective endocarditis is a severe infection which is difficult to diagnose. This article contains an overview of the value of FDG-PET/CT in patients with infective endocarditis. Many patients with infective endocarditis also suffer from metastatic infection with necessarily extended treatment or interventions. In metastatic infection, FDG-PET/CT

has shown to be an effective diagnostic technique. For the detection of vegetations in patients with infective endocarditis, echocardiography is not optimal, especially for prosthetic valve endocarditis.

Several studies have shown that FDG-PET/CT has additional diagnostic value in diagnosing prosthetic valve endocarditis. Recently, FDG-PET/CT has been added to the diagnostic criteria of the European Society of Cardiology for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. The value of FDG-PET/CT for diagnosis of native valve endocarditis has been investigated, but showed limited sensitivity. However, in case of a high suspicion of native valve endocarditis, FDG-PET/CT could be valuable due to its relatively high specificity. In case of chronic Q fever endocarditis, addition of FDG-PET/CT to the diagnostic criteria could be valuable, as echocardiography does often show no vegetations in these patients.

Introductie

Infectieuze endocarditis gaat gepaard met een mortaliteit tot 40 procent.¹ Een tijdige diagnose van endocarditis is essentieel voor een adequate behandeling met afname van morbiditeit en mortaliteit. Helaas is de diagnose endocarditis soms moeilijk te stellen vanwege een wisselende klinische presentatie met vaak specifieke

Radboudumc, afdeling Interne Geneeskunde en Infectieziekten, Nijmegen, I.J.E. Kouijzer, C.P. Bleeker-Rovers. Radboudumc, afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Nijmegen, E.H.J.G. Aarntzen, W.J.G. Oyen. The Institute of Cancer Research and Royal Marsden NHS Foundation Trust, department of Nuclear Medicine, Londen, Groot Britannië, W.J.G. Oyen. Radboudumc, afdeling Cardiologie, Nijmegen, A.P.J. van Dijk. Correspondentieadres: I.J.E. Kouijzer (ilse.kouijzer@radboudumc.nl)

symptomen. Voor de diagnose van infectieuze endocarditis worden de Duke-criteria gebruikt (zie tabel 1),² waarbij de diagnose endocarditis met name is gebaseerd op positieve bloedkweken met specifieke micro-organismen en/of afwijkingen bij echocardiografie. Hierbij dient men zich te realiseren dat de sensitiviteit van echocardiografie beperkt is, namelijk circa 75 procent voor transthoracale echocardiografie (TTE) en 85 tot 90 procent voor transoesofageale echocardiografie (TEE).³

¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG-)positronemissietomografie geïntegreerd met computertomografie (PET/CT) is bewezen effectief voor de diagnose van infectieziekten. Hierbij wordt het glucose analogon FDG gelabeld aan het radioactieve Fluor-18, dat net als glucose wordt opgenomen in lichaamscellen met een verhoogde stofwisseling, waaronder geactiveerde leukocyten. Met behulp van de PET/CT-scanner worden deze gebieden met verhoogde glycolytische activiteit in beeld gebracht. Studies hebben aangetoond dat FDG-PET/CT zeer effectief is in het aantonen van infectieuze stroomhaarden bij patiënten met grampositieve bacteriëmie⁴ en bij patiënten met endocarditis.⁵ Voor de diagnose van infectieuze endocarditis blijkt FDG-PET/CT bij patiënten met kunstklependocarditis een waardevolle beeldvormende techniek te zijn.⁶ Bij patiënten met een native-klependocarditis is weinig onderzoek gedaan naar de diagnostische waarde van FDG-PET/CT. Dit artikel geeft een overzicht van de waarde van FDG-PET/CT bij patiënten met stroomhaarden, kunstklependocarditis, native-klependocarditis en chronische Q-koortsendocarditis.

Zoekstrategie

Voor dit overzichtsartikel zochten wij studies met behulp van de PubMed-database met de volgende zoektermen: 'FDG-PET' en 'endocarditis', 'metastatic infection' of 'chronic Q fever'. Case reports en artikelen in een andere taal dan Engels of Nederlands werden niet geselecteerd. Reviewartikelen werden nagekeken op overige referenties.

FDG-PET/CT bij infectieuze stroomhaarden

Een vroege diagnose van infectieuze stroomhaarden is erg belangrijk, omdat de mortaliteit en morbiditeit hoger is indien er sprake is van stroomhaarden bij endocarditis of een bacteriëmie.

De reden hiervoor is waarschijnlijk dat deze stroomhaarden onvoldoende lang worden behandeld indien ze niet worden opgemerkt of dat bepaalde noodzakelijke interventies (bijvoorbeeld drainage van een abces) niet worden verricht. Belangrijk is dat de helft tot driekwart van alle infectieuze stroomhaarden niet gepaard gaat met lokaliserende klachten of afwijkingen bij lichamelijk onderzoek.^{4,7} De waarde van FDG-PET/CT voor de diagnostiek van infectieuze stroomhaarden is in meer studies onderzocht. Een Nederlandse studie vergeleek 115 patiënten met een grampositieve bacteriëmie die allen een FDG-PET/CT ondergingen met een gepaarde historische controlegroep van 230 patiënten die geen FDG-PET/CT ondergingen.⁴ In de studiegroep werden significant meer infectieuze stroomhaarden gevonden die vervolgens werden behandeld, in vergelijking met de controlegroep (67,8 versus 35,7 procent). In de controlegroep werd vaker een recidief bacteriëmie gezien (7,4 versus 2,6 procent in de studiegroep, $p = 0,09$) en dit verschil was significant voor patiënten met een *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie (8,9 versus 1,4 procent, $p = 0,04$). In deze studie was de mortaliteit na zes maanden in de studiegroep significant lager: 32,2 versus 19,1 procent ($p = 0,014$). Een andere studie met 47 patiënten met een infectieuze endocarditis, die al een indicatie hadden voor een langer durende, vaak intraveneuze antibiotische behandeling, liet soortgelijke resultaten zien: behandeling van met FDG-PET/CT gedetecteerde afwijkingen resulteerde in een tweevoudige reductie van het aantal recidieven.⁵ Ook werden opnieuw significant meer infectieuze stroomhaarden gevonden indien patiënten een FDG-PET/CT ondergingen (57,4 versus 18 procent bij patiënten die geen FDG-PET/CT ondergingen). Een recente studie naar de waarde van FDG-PET/CT bij 184 patiënten met *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie van wie 105 patiënten een FDG-PET/CT ondergingen, toonde aan dat FDG-PET/CT bij 73,7 procent van de patiënten een infectieuze stroomhaard vond.⁷ Verder was de

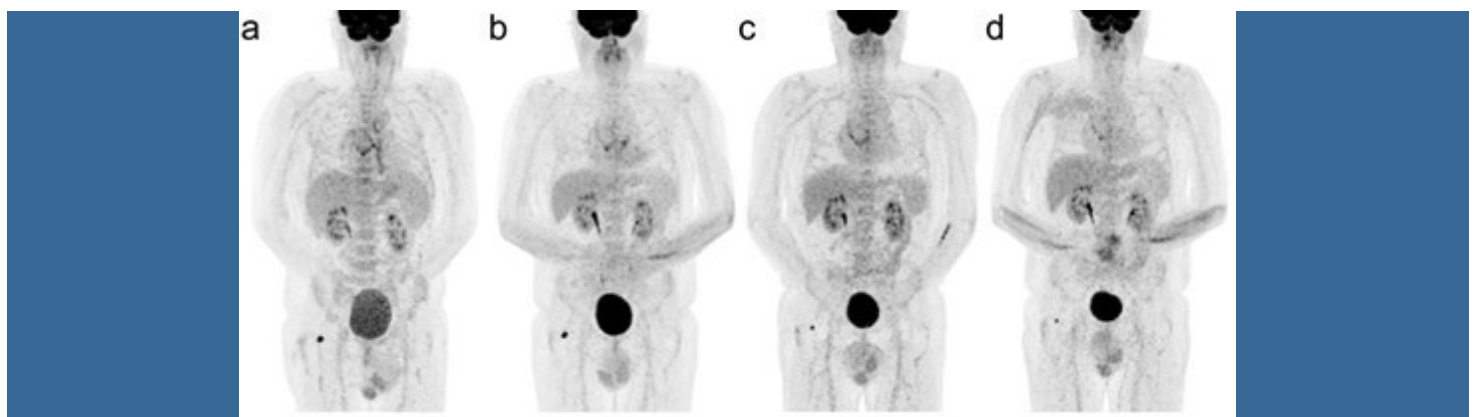
mortaliteit na drie maanden bij patiënten die een FDG-PET/CT ondergingen significant lager dan bij patiënten bij wie geen FDG-PET/CT werd verricht (12,4 versus 32,7 procent, $p = 0,003$). Bij multivariate analyse was de verrichting van een FDG-PET/CT de enige onafhankelijke factor geassocieerd met een reductie van mortaliteit ($p = 0,005$; OR, 0,204; 95 procent CI; 0,066-0,624). FDG-PET/CT leidde bij 74 patiënten tot totaal 104 aanpassingen in de behandeling, zoals het aanpassen van de keuze voor een bepaald antibioticum, het verlengen van behandelduur, of radiologische of chirurgische interventie. Bij 23 van de 46 patiënten met een indicatie voor een behandelduur langer dan zes weken voorafgaand aan de FDG-PET/CT, waaronder endocarditis, werd een of meer aanpassingen in de behandeling gemaakt naar aanleiding van de bevindingen bij FDG-PET/CT.

FDG-PET/CT bij kunstklependocarditis

Bij de diagnose van kunstklependocarditis heeft TTE een beperkte waarde, met een sensitiviteit van 50 procent; daarom wordt bij patiënten met verdenking van kunstklependocarditis een TEE geadviseerd.⁸ Ondanks de TEE blijft de diagnose van kunstklependocarditis moeilijk (figuur 1). De

diagnostische waarde van FDG-PET/CT bij kunstklependocarditis is onderzocht in meer studies. Een studie bij 72 patiënten met verdenking van kunstklependocarditis vergeleek de waarde van FDG-PET/CT met de Duke-criteria als gouden standaard.⁹ Voor FDG-PET/CT was de sensitiviteit 73 procent, de specificiteit 80 procent, de positief voorspellende waarde 85 procent en de negatief voorspellende waarde 76 procent. Indien verhoogde FDG-opname ter plaatse van de kunstklep werd toegevoegd als een major criterium aan de Duke-criteria, verbeterde de sensitiviteit van de Duke-criteria van 70 procent naar 97 procent. Hierbij werd met name een reductie in het aantal mogelijke kunstklependocarditis gezien (56 procent naar 32 procent, $p < 0,001$). Een retrospectieve studie met 20 patiënten met verdenking van kunstklependocarditis liet een sensitiviteit voor FDG-PET/CT zien van 85 procent, voor TEE 69 procent en voor de Duke-criteria 77 procent.¹⁰ In deze studie werd vergeleken met de klinische diagnose door een expertteam. Een andere studie naar de waarde van FDG-PET/CT bij kunstklependocarditis en pacemakerinfecties includeerde 61 patiënten met een kunstklep.¹¹ Alle patiënten ondergingen zowel echocardiografie, FDG-PET/CT als CT-angiografie van het hart en

Figuur 1. FDG-PET/CT-beelden van een 62-jarige man met in de voorgeschiedenis een Bentall-plaatsing vanwege een aortaklepinsufficiëntie o.b.v. een bicuspide aortaklep als ook een aortadilatatie. In 2013 was er sprake van koorts en koude rillingen waarbij in de bloedkweek een *Enterococcus faecalis* werd gekweekt. TTE en TEE waren negatief, de FDG-PET/CT (figuur 1a, CRP 29 mg/l) liet echter verhoogde FDG-opname zien ter plaatse van de aortakunstklep als ook van de Bentall-prothese. Daarnaast was er sprake van een infectieuze strooihaard in de rechterheup. Een vervolg FDG-PET/CT-scan (figuur 1b, CRP < 5 mg/l) liet afname zien van FDG-opname rondom de Bentall-prothese. Patiënt werd tot februari 2015 behandeld met amoxicilline en ceftriaxon i.v. en later moxifloxacin per os, maar in oktober 2016 was er sprake van een recidief *E. faecalis*-bacteriëmie met opnieuw afwijkingen op FDG-PET/CT (figuur 1c, CRP 45 mg/l), waarna weer werd gestart met amoxicilline en ceftriaxon i.v.. Vanwege afname van de FDG-opname op een vervolg FDG-PET/CT (figuur 1d, CRP < 5 mg/l) werd de antibiotische behandeling gestaakt in juli 2017.



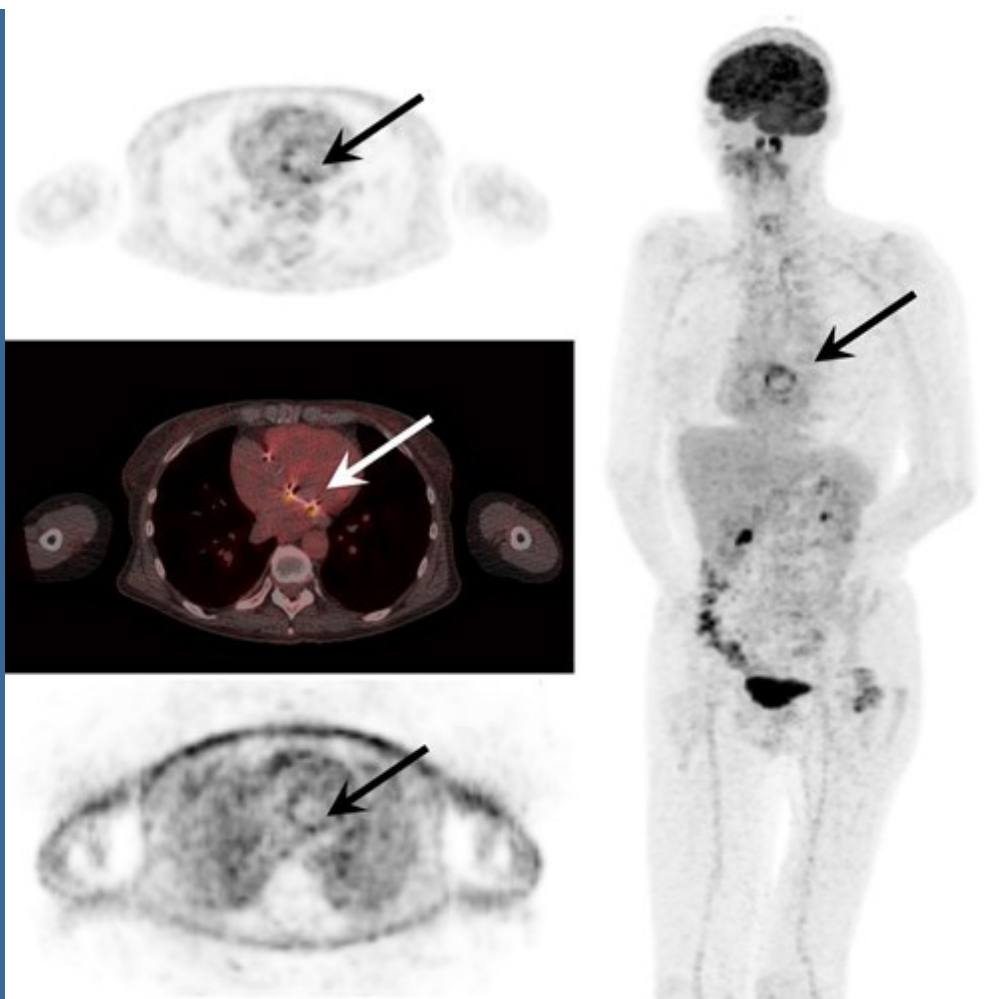
de diagnose werd gesteld door een expertteam. FDG-PET/CT liet betere resultaten zien dan de Duke-criteria voor de diagnose kunstklependocarditis. De combinatie van PET met CT-angiografie reduceerde het aantal onduidelijke diagnoses van 20 naar 8 procent. Vanwege de goede resultaten van FDG-PET/CT voor de diagnose van kunstklependocarditis is de FDG-PET/CT recent toegevoegd aan de diagnostische criteria voor endocarditis van de European Society of Cardiology.⁸

FDG-PET/CT bij native-klependocarditis

Enkele kleine studies naar de diagnostische

waarde van FDG-PET/CT bijes¹² en zeven^{13,10} patiënten met native-klependocarditis lieten een zeer lage sensitiviteit zien voor FDG-PET/CT. De focus van deze studies lag op patiënten met kunstklependocarditis. Een grotere studie met 72 patiënten met verdenking van endocarditis en uiteindelijk 18 patiënten met bewezen endocarditis volgens de Duke-criteria van wie er 16 een native hartklep hadden, liet ook een lage sensitiviteit van 39 procent voor FDG-PET/CT zien.¹⁴ Bij deze studie werd gebruikgemaakt van een ouder type FDG-PET/CT-scanner en ook werd aan de patiënten geen koolhydraatarm dieet verstrekt 24 uur voorafgaand aan de FDG-PET/CT. Uit

Figuur 2. FDG-PET/CT-beelden van een 57-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis een totale heupprothese links na een fractuur, perifere vaatlijden en een mitralisklepverving vanwege mitralisinsufficiëntie. In 2009 maakte zij een pneumonie door met onbekende verwekker. Zij woonde buiten het gebied van de Q-koortsuitbraak en diagnostiek van *C. burnetii* werd niet ingezet. In 2011 was er sprake van nachtzweeten en gewichtsverlies. Bloedkweeken waren bij herhaling negatief. TTE liet geen vegetaties zien en TEE werd door patiënte geweigerd. FDG-PET/CT liet een endocarditis van de mitralisklep zien en een mogelijke infectie van de totale heupprothese. Fase 1 IgG was sterk verhoogd (4096) en de PCR Q-koorts op perifere bloed was bij herhaling positief. Een kweek van vocht verkregen bij een punctie van de heup bleef negatief en ook was de PCR Q-koorts hierop negatief. Patiënte werd behandeld voor haar bewezen chronische Q-koortsinfectie.



studies blijkt dat een koolhydraatarm dieet 24 uur voorafgaand aan de FDG-PET/CT de FDG-opname in het myocard reduceert, waardoor de interpretatie van de hartkleppen gemakkelijker wordt. Recent is door onze groep een retrospectieve studie verricht naar de waarde van FDG-PET/CT bij alleen patiënten met natievelklependocarditis waarbij er gebruik werd gemaakt van een nieuwer type scanner en een koolhydraatarm dieet (ongepubliceerde data). In deze studie werden patiënten geïncludeerd indien zij verdenking hadden op een natievelklependocarditis en binnen twee weken zowel een FDG-PET/CT als ook echocardiografie ondergingen. Er werden 88 patiënten geïncludeerd, van wie 10 patiënten een bewezen endocarditis hadden volgens de aangepaste Duke-criteria, 48 patiënten een mogelijke endocarditis en waar bij 30 patiënten de diagnose endocarditis werd verworpen. De conclusie van deze studie was dat de sensitiviteit van FDG-PET/CT onvoldoende is (30 procent) om een endocarditis van natievel hartkleppen aan te tonen via FDG-PET/CT. Bij patiënten met een hoge verdenking op endocarditis, maar waarbij middels de aangepaste Duke-criteria geen definitieve diagnose kan worden gesteld, kan FDG-PET/CT toch waardevol zijn als aanvullende beeldvormende techniek omdat, als er afwijkingen worden gezien op FDG-PET/CT, die wel heel specifiek zijn voor endocarditis.

FDG-PET/CT bij Q-koortsendocarditis

Bij ongeveer 5 procent van de patiënten die worden besmet met *Coxiella burnetii* ontwikkelt zich een chronische Q-koortsinfectie.^{15,16} Chronische Q-koorts manifesteert zich met name als endocarditis, geïnfecteerde vaatprothese of een geïnfecteerd aneurysma en gaat gepaard met een hoge mortaliteit van rond de 25 procent ondanks optimale behandeling. Een studie naar de waarde van FDG-PET/CT bij 273 Nederlandse patiënten met chronische Q-koorts toonde aan dat FDG-PET/CT bij 63,3 procent van de patiënten infectieuze haarden opspoorde.¹⁷ Bij negen patiënten (3,3 procent) werd een bewezen endocarditis volgens de Duke-criteria vastgesteld en bij 59 patiënten (21,6 procent) werd een mogelijke endocarditis volgens diezelfde criteria. Wanneer FDG-PET/CT werd toegevoegd aan de Duke-criteria voor de diagnose van chronische

Q-koortsendocarditis, werden er bijna tweemaal zoveel gevallen van endocarditis gediagnosticeerd (zie *figuur 2*). Dit is van belang omdat bij patiënten met chronische Q-koortsendocarditis de vegetaties vaak klein zijn en niet worden gezien bij echocardiografie.¹⁸ Daarom is het van belang om te zoeken naar aanvullende technieken die de diagnostiek van chronische Q-koortsendocarditis kunnen verbeteren. FDG-PET/CT zou een waardevolle aanvulling kunnen zijn.

Conclusie

FDG-PET/CT is van grote waarde voor de diagnostiek van infectieuze strooihaarden bij patiënten met endocarditis. Verder is FDG-PET/CT een belangrijk criterium voor de diagnose van kunstklependocarditis, maar voor de diagnose van natievelklependocarditis is FDG-PET/CT niet sensitief genoeg. Indien de klinische verdenking op natievelklependocarditis hoog is, maar de diagnose op basis van de Duke-criteria niet zeker kan worden gesteld, kan een afwijkende FDG-PET/CT ter plaatse van de hartkleppen wel helpen, vanwege de hoge specificiteit. Met name bij chronische Q-koortsendocarditis waarbij vegetaties vaak niet gezien worden met echocardiografie, kan het toevoegen van FDG-PET/CT aan de aangepaste Duke-criteria de diagnostische waarde van deze criteria verbeteren.

Referenties

1. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463-73.
2. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.
3. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:202-19.
4. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Sturm PD, et al. 18F-FDG PET/CT for detection of metastatic infection in gram-positive bacteremia. *J Nucl Med* 2010;51:1234-40.
5. Kestler M, Munoz P, Rodriguez-Creixems M, et al. Role of (18)F-FDG PET in Patients with Infectious Endocarditis. *J Nucl Med* 2014;55:1093-8.
6. Gomes A, Glaudemans AW, Touw DJ, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e1-e14.
7. Berrevoets MA, Kouijzer IJ, Aarntzen EH, et al. 18F-FDG-PET/CT optimizes treatment in *Staphylococcus aureus* bacteremia asd is associated with reduced mortality. *J Nucl Med* 2017;58:1504-10.

8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-128.
9. Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2374-82.
10. Ricciardi A, Sordillo P, Ceccarelli L, et al. 18-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography-computed tomography: an additional tool in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *Int J Infect Dis* 2014;28:219-24.
11. Pizzi MN, Roque A, Fernandez-Hidalgo N, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation* 2015;132:1113-26.
12. Granados U, Fuster D, Pericas JM, et al. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET/CT in Infective Endocarditis and Implantable Cardiac Electronic Device Infection: A Cross-Sectional Study. *J Nucl Med* 2016;57:1726-32.
13. Salomaki SP, Saraste A, Kempainen J, et al. 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2017;24:195-206.
14. Kouijzer IJ, Vos FJ, Janssen MJ, et al. The value of 18F-FDG PET/CT in diagnosing infectious endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1102-7.
15. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:518-53.
16. Delsing CE, Kullberg BJ, Bleeker-Rovers CP. Q fever in the Netherlands from 2007 to 2010. *Neth J Med* 2010;68:382-7.
17. Kouijzer I, Kamphscreur L, Wever P, et al. The value of 18F-FDG-PET/CT in diagnosis and during follow-up in 273 patients with chronic Q fever. *J Nucl Med* 2017 May 25 [Epub ahead of print].
18. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, et al. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* 1996;100:629-33.

Staphylococcus aureus-endocarditis

Thomas van der Vaart, Jan van der Meer

Samenvatting

In westerse landen is *Staphylococcus aureus* tegenwoordig de belangrijkste verwekker van endocarditis.¹⁻

³ *S. aureus*-endocarditis (SAE) is een ernstig ziektebeeld met frequent een fatale afloop. Het op tijd stellen van de diagnose en het instellen van de juiste behandeling is van levensbelang. In dit artikel wordt ingegaan op de epidemiologie, het klinisch beeld, de diagnostiek en de behandeling van endocarditis door *S. aureus*.

Abstract

Endocarditis is a lethal manifestation of *Staphylococcus aureus* bacteraemia (SAB). Up to a fifth of patients with SAB develop endocarditis, and the risk is highest in patients with valve disease and community acquisition of bacteraemia. The signs and symptoms of endocarditis in SAB vary and the presence of an infectious focus elsewhere or the absence of typical signs does not exclude endocarditis. Transoesophageal echocardiography is the preferred imaging modality, but is not feasible in all patients. Treatment of *S. aureus* endocarditis consists of prolonged treatment with intravenous antibiotics, usually flucloxacillin, augmented with rifampicin and gentamicin in the setting of prosthetic material.

Epidemiologie

De incidentie van *S. aureus*-bacteriëmie (SAB) in Nederland is ongeveer 20 per 100.000 mensen per jaar. Hiervan is in Nederland minder dan één procent methicillineresistent.⁴ In drie grote prospectieve cohorten uit de afgelopen 10 jaar was de endocarditisprevalentie bij SAB tussen de 11 en 16 procent.⁵⁻⁷ De prevalentie is hoger indien alleen patiënten worden meegenomen bij wie echocardiografie is verricht, wat vermoedelijk het gevolg is van 'confounding by indication'.

Verschillende factoren spelen een rol bij de aanwezigheid van endocarditis bij patiënten met SAB. Een van die factoren is de plaats/modus

van acquisitie. Men maakt daarbij onderscheid tussen community acquired, healthcare-associated en nosocomiaal. Community acquired SAB, waarbij *S. aureus* wordt geïsoleerd uit bloedkweken die binnen 48 uur na opname zijn afgenomen, heeft een endocarditisprevalentie van 20 tot 30 procent.⁵⁻⁸ Er wordt gesproken van healthcare-associated SAB als bloedkweken binnen 48 uur na opname positief worden. Er is bovendien sprake van thuisgebruik van intraveneuze medicatie, wondzorg, specialistische verpleegzorg of hemodialyse in de voorgaande 30 dagen, van opname in een ziekenhuis voor twee of meer dagen in de voorgaande 90 dagen of van verblijf in een verpleeghuis of specialistische zorginstelling. De prevalentie van SAE bij deze groep patiënten is lager en ligt tussen de 10 en 17 procent. Indien SAB voor het eerst optreedt na 48 uur na opname is er sprake van nosocomiale bacteriëmie.⁹ De kans op endocarditis is het kleinst bij nosocomiale SAB, maar is nog steeds een niet te verwaarlozen 6 tot 14 procent.

S. aureus is berucht als verwekker van endocarditis op voorheen gezonde natieve kleppen, waarmee *S. aureus* zich onderscheidt van bijvoorbeeld *Streptococcus viridans*, die vooral endocarditis veroorzaakt bij patiënten met (bekend) natief kleplijden of een kunstklep. Ongeveer 50 procent van de patiënten met SAE heeft geen voor endocarditis predisponerende hartziekte.^{5,6}

De aanwezigheid van een kunstklep of cardiac device zoals een pacemaker of implanteerbare

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Huisartsgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum, Utrecht, drs. T.W. van der Vaart. Academisch Medisch Centrum, afdeling Inwendige Geneeskunde - Infectieziekten, Amsterdam, drs. T.W. van der Vaart, dr. J.T.M. van der Meer. Correspondentieadres: drs. T.W. van der Vaart (t.w.vandervaat@amc.uva.nl).

cardioverter defibrilator (ICD) is een bekende risicofactor voor het ontwikkelen van endocarditis. Bij ongeveer 30 procent van de patiënten met SAB en een kunstklep in situ blijkt er uiteindelijk sprake van endocarditis. In het geval van SAB in de aanwezigheid van een cardiac device is het percentage SAE tussen de 18 en 50 procent.⁵⁻⁷

Rechtszijdige SAE is een ziektebeeld dat voornamelijk is geassocieerd met intraveneus drugsgebruik. Het voorkomen van rechtszijdige SAE is dan ook sterk afhankelijk van lokale trends in intraveneus drugsgebruik.^{5,9,10} De gerapporteerde prevalentie van SAE onder patiënten die IV-drugs (intraveneuze drugs) gebruiken en een SAB hebben, wisselt tussen de 18 en 79 procent.^{5-8,11}

Dat SAE tegenwoordig vaker voorkomt dan andere vormen van endocarditis heeft waarschijnlijk te maken met twee zaken: het stijgende aantal SAB's door het toenemende gebruik van intravasculaire katheters, hemodialyse en parenterale voeding, en de toename van invasieve ingrepen en de implantatie van kunstmateriaal.

Klinisch beeld

Het belangrijkste bij een patiënt met SAB is het bepalen van de omvang van de infectie. Het probleem daarbij is dat ernstige metastatische infecties eenvoudig gemist kunnen worden. Het klinische beeld van SAE is vaak specifiek en in veel gevallen niet goed te onderscheiden van SAB zonder endocarditis. Bij een kortdurend ziektebeloop met hoge koorts, lage bloeddruk, een soufflé en de aanwezigheid van septische embolieën zal meestal wel aan endocarditis worden gedacht. Bij een specifiekere presentatie wordt de diagnose echter regelmatig (circa 30 procent) gemist, zoals blijkt uit een Deens post-mortemonderzoek.^{12,13} De aanwezigheid van een duidelijk ander focus zoals een huidinfectie, osteomyelitis of pneumonie sluit endocarditis niet uit. Spondylodiscitis en meningitis lijken zelfs vaker op te treden bij patiënten met SAE dan bij patiënten met SAB zonder endocarditis.¹⁴ Het is daarom belangrijk om te waken voor 'early closure' waarin, bij aanwezigheid van een duidelijke infectiehaard geen nader onderzoek wordt gedaan naar SAE.

Net zoals de aanwezigheid van een andere infectiehaard niet gebruikt kan worden om endocarditis uit te sluiten, zijn ook andere aspecten van het

klinische beeld van SAE initieel vrijwel niet te onderscheiden van SAB zonder endocarditis.

Bij ongeveer 30 procent van de patiënten wordt SAB gecompliceerd door ernstige sepsis of septische shock, waarbij patiënten met SAE vaker hemodynamisch instabiel zijn dan patiënten zonder SAE (25 versus 40 procent).⁵⁻⁷ Desondanks heeft het merendeel van de patiënten met SAE geen ernstige sepsis of septische shock en maakt afwezigheid van hemodynamische instabiliteit endocarditis niet minder waarschijnlijk. De aanwezigheid van een nieuwe soufflé of typische stigmata zijn belangrijke en herkenbare symptomen van endocarditis. Twee SAE-specifieke studies rapporteren dat bij ongeveer 40 procent van de patiënten een soufflé te horen is; daarbij wordt echter geen onderscheid gemaakt tussen een verandering in de soufflé of het ontstaan van een nieuwe soufflé.^{5,9} Een derde studie, waarin dit wel werd gedaan, vermeldt een veel lager percentage patiënten met een nieuwe soufflé (8 procent).¹⁵ Endocarditis stigmata zoals janewayvlekjes (pijnloze erythemateuze of hemorrhagische macula op de extremiteiten), oslernoduli (pijnlijke, verheven erythemateuze laesies) en rothvlekken (retinabloedingen) zijn ook zeldzaam: ongeveer 10 procent van de patiënten met SAE heeft stigmata.^{5,16}

S. aureus-endocarditis gaat gepaard met een aanzienlijke mortaliteit. Van de patiënten met SAE overlijdt 22 tot 35 procent tijdens de ziekenhuisopname, terwijl de sterfte na 90 dagen oploopt tot bijna 40 procent.^{5,6,9} Dit is hoger dan voor SAB zonder endocarditis (overall 90-dagensterfte: 15 tot 31 procent) of endocarditis door verwekkers anders dan *S. aureus*. De sterfte varieert aanzienlijk onder verschillende patiëntengroepen; zo is de sterfte veel lager bij een rechtszijdige endocarditis en veel hoger bij bejaarde patiënten, bij comorbiditeit en linkszijdige endocarditis. SAE gaat ook gepaard met aanzienlijke morbiditeit. In ongeveer 20 procent van de gevallen wordt SAE gecompliceerd door een CVA, waarvan de helft al aanwezig is bij presentatie.^{6,9,13} Een op de vijf patiënten ontwikkelt hartfalen en bij circa 40 procent van de patiënten wordt tijdens de ziekenhuisopname de hartklep vervangen.^{6,9}

Diagnose

Endocarditis is een syndroomdiagnose, waarbij een verzameling van symptomen en uitslagen van diagnostische tests bijdraagt aan herkenning van een ziekte die formeel alleen met pathologisch-anatomisch bewijs is aan te tonen: infectie van de endocardiale bekleding van hart en hartkleppen door micro-organismen. Als handvat voor de diagnose worden de modified Duke-criteria gebruikt.¹⁷ Het is belangrijk om te weten dat de Duke-criteria zijn ontwikkeld als referentiestandaard voor wetenschappelijk onderzoek en dat de sensitiviteit van de Duke-criteria beperkt is (+/- 80 procent).¹⁸ Zowel de richtlijn van de ESC als die van de AHA merken daarom terecht op dat de Duke-criteria geen vervanging zijn van 'clinical judgement'.

Naast de bloedkweek is echocardiografie een van de hoekstenen voor de diagnostiek van endocarditis.¹⁷

Echocardiografie kan transthoracaal en transoesofageaal plaatsvinden. Transthoracale echocardiografie (TTE) heeft als voordeel dat het snel, niet-invasief en relatief goedkoop is. Het nadeel van TTE is de relatief beperkte sensitiviteit voor endocarditis: rond de 60 procent.¹⁹ Transoesofageale echocardiografie (formeel afgekort als TOE, maar in de praktijk vaak aangeduid als TEE) is sensitiever voor de diagnose van endocarditis: meer dan 90 procent. TEE wordt beperkt door de semi-invasieve aard van het onderzoek en door de vereiste dat een ervaren cardioloog het onderzoek uitvoert en beoordeelt. Bovendien moet de patiënt nuchter zijn voor de procedure, mag er geen sprake zijn van contra-indicaties (bijvoorbeeld oesofagusvarices) en is sedatie met propofol door een anesthesist vaak noodzakelijk.

Een recente meta-analyse van studies waarin TTE en TEE voor de diagnose endocarditis met elkaar werden vergeleken, concludeert dat een negatieve TTE endocarditis niet kan uitsluiten als er sprake is van suboptimale echobeelden, kunstkleppen of enige vorm van afwijkingen aan de hartkleppen, inclusief pre-existente insufficiënties.²⁰

Sinds een Amerikaanse studie in 1997 aantoonde dat de sensitiviteit van een TTE voor SAE maar 31 procent

is,¹⁵ is het de vraag of alle patiënten met SAB een TEE moeten ondergaan²¹. Voorstanders van een TEE-voor-iedereenbeleid voeren aan dat TTE onvoldoende sensitief is om endocarditis uit te sluiten en dat de klinische kenmerken van SAE vaak niet duidelijk genoeg zijn om hierop het echobeeld te kunnen bepalen. Tegenstanders wijzen op de ongemakken voor patiënten en kosten van een TEE-voor-iedereenbeleid, en voeren aan dat TEE alleen zinvol is in voor geselecteerde hoogrisicogroepen, zoals patiënten met kunstkleppen, een community acquired SAB of klinische kenmerken van endocarditis. Voor het selecteren van deze hoogrisicogroepen bij wie TEE noodzakelijk was, werd voornamelijk gebruikgemaakt van studies van een lage kwaliteit, veelal retrospectief in opzet, met vaak maar een beperkt gebruik van echocardiografie. In de praktijk werd ook nog weinig gebruikgemaakt van risicostratificatie op basis van klinische beslisseregels.

Beslisregels

De afgelopen twee jaar zijn er twee beslisseregels gepubliceerd die zijn gebaseerd op goed omschreven prospectieve cohortstudies: de PREDICT-score en de VIRSTA-score.^{7,22} Beide scores hebben een dag-1-score die kan worden gebruikt op het moment dat de *S. aureus*-bloedkweek bekend wordt, en een dag-4- of dag-5-score die informatie meeneemt uit controlebloedkweken (zie tabel 1).

Beide scores stratificeren op basis van onder andere classificatie van bacteriëmie (community acquired, healthcare-associated en nosocomiaal), aanwezigheid van intravasculair kunstmateriaal en persisterende bacteriëmie. Bij een score boven de afkapwaarde is op dat moment een TEE geïndiceerd, in andere gevallen kan eerst worden volstaan met een TTE. Opvallend is dat de gehanteerde tijdsperiode voor de definitie voor persisterende bacteriëmie verschilt. Bij de VIRSTA-score wordt een periode van 48 uur of meer tussen twee positieve bloedkweken gehanteerd, terwijl de PREDICT-score uitgaat van 72 uur of meer. Geen van beide beslisseregels is nog prospectief geëvalueerd (zie tabel 2).

Naast klinische beslisseregels en echocardiografie is er een overvloed aan andere modaliteiten waarmee de diagnose endocarditis in het kader van SAB meer of minder waarschijnlijk kan

worden gemaakt. Voor de waarde van aanvullende beeldvorming verwijzen wij naar de bijdragen van collega Gomes en van collega Bleeker-Rovers elders in dit nummer.

Behandeling

De antimicrobiële behandeling van SAE is afhankelijk van de locatie, links- of rechtszijdig, het soort klep (natief versus kleprothese) en de

aanwezigheid van strooihaarden.

Volgens zowel de Amerikaanse, Britse als de Europese endocarditisrichtlijnen is behandeling met een antisfylokokkenpenicilline zoals flucloxacilline in een dosering van 12000 mg per 24 uur de eerstekeuzebehandeling voor endocarditis door methicilline-gevoelige *S. aureus*. In het geval van penicilline-allergie is cefazoline (6000 mg per

Tabel 1. Overzicht klinische beslisregels.

PREDICT		VIRSTA	
Parameter	score	Parameter	score
Dag-1-score		-	
Community acquired SAB	2	CRP > 150	1
Kunstklep	2	Ernstige sepsis of septische shock	1
Healthcare-associated SAB	1	Community acquired of healthcare-associated SAB	2
Pacemaker of ICD	3	Spondylodiscitis	2
Dag-5-score		Positieve vervolgwekken na start antibiotica	3
Community acquired SAB	2	Pre-existent natief kleplijden	3
Kunstklep	2	IV-drugsgebruik	4
Healthcare-associated OF nosocomiale SAB	1	Intracardiaal device, kunstklep of eerdere endocarditis	4
ICD of pacemaker	3	Meningitis	5
Persisterende bacteriëmie (≥ 72)	2	Cerebrale of perifere embolie	5

dag) de tweede keuze, daarna pas gevolgd door vancomycine. Als vancomycine niet mogelijk is wordt daptomycine in een dosering van 10 mg/kg geadviseerd. Daptomycine dient altijd te worden gecombineerd met een tweede middel dat werkzaam is tegen *S. aureus*, om het ontwikkelen van resistentie onder therapie te voorkomen. Voor de duur van de behandeling van SAE wordt de eerste dag waarop bloedkweken negatief waren, beschouwd als de eerste dag van effectieve therapie.²³ De Nederlandse richtlijn voor de behandeling van endocarditis dateert uit 2003 en wordt op dit moment herzien. Begin 2018 wordt de publicatie van de nieuwe richtlijn verwacht. Voor het gebruik van gentamicine bij de behandeling van SAE wordt het beleid gevolgd dat de ESC en de AHA recent hebben geformuleerd.

Natieve-klependocarditis

Het toevoegen van gentamicine wordt niet geadviseerd als er sprake is van een natieve hartklep. Hoewel patiënten die worden behandeld met flucloxacilline plus gentamicine gemiddeld één dag minder bacteriëmiësch zijn, is er geen sprake van minder morbiditeit of mortaliteit, terwijl het toevoegen van gentamicine wel is geassocieerd met het vaker optreden van nierinsufficiëntie.^{24,25} Er zijn geen gerandomiseerde studies over de behandelduur van natieve linkszijdige SAE. Vier weken behandelen voor verder ongecompliceerde natieve linkszijdige SAE lijkt redelijk, terwijl bij aanwezigheid van complicerende factoren zoals strooihaarden, een behandeling van zes weken of meer wordt geadviseerd.

Kunstklependocarditis

Bij kunstklep-SAE dient naast het eerste middel (flucloxacilline, cefazoline of vancomycine) rifampicine te worden toegediend gedurende de volledige behandeling van zes weken, in de eerste twee weken gecombineerd met gentamicine. Deze aanbeveling is niet gebaseerd op klinische trials, maar voornamelijk op in-vitro en dierexperimentele data, die een synergistische werking laten zien tussen deze combinatie medicijnen.^{23,26}

Rechtszijdige endocarditis

De behandeling voor rechtszijdige SAE verschilt wezenlijk van die van linkszijdige SAE. Voor ongecompliceerde rechtszijdige SAE (inclusief SAE met strooihaarden in de longen zonder empyeem)

is twee weken hoge dosering flucloxacilline zonder toevoeging van gentamicine voldoende. Als er sprake is van trage klinische of microbiologische respons, strooihaarden buiten de longen of empyeem, vegetaties van meer dan 20 mm, hartfalen of als behandeling met vancomycine noodzakelijk is, dient vier tot zes weken te worden behandeld.^{23,26}

Device-endocarditis

Device-SAE is een relatief nieuw ziektebeeld, dat is ontstaan met het toenemende gebruik van intracardiale devices als ICD's en pacemakers. Het device moet zo snel mogelijk en in zijn geheel worden verwijderd.^{26,27} Als er alleen sprake is van een infectie van de lead, zonder vegetaties op de hartkleppen, kan worden volstaan met twee weken intraveneus toegevoerde antibiotica na verwijdering. Als er ook sprake is van endocarditis wordt een behandelduur van vier tot zes weken aangehouden. Als de device niet kan worden verwijderd, kan een antimicrobieel regime worden toegepast zoals bij de behandeling van kunstklep-SAE.

Stewardship

SAB en SAE zijn complexe infectieziekten, met een breed scala aan presentaties en behandelmogelijkheden, waarbij patiënten op alle afdelingen van het ziekenhuis kunnen zijn opgenomen. Sinds 2008 zijn verschillende studies verschenen die laten zien dat een infectieziektenconsult een positief effect heeft op klinische uitkomsten. Een recente meta-analyse van 18 studies met 3337 patiënten laat een duidelijke afname zien van de

Tabel 2. Afkapwaarden voor klinische beslisregels.

	PREDICT	VIRSTA
Dag-1-afkapwaarde	4	3
Dag-4-afkapwaarde	-	3
Dag-5-afkapwaarde	2	-

sterfte na 30 en 90 dagen.²⁸ Een infectieziektenconsult zorgt voor een toename van het aantal diagnoses van endocarditis, meer gebruik van echocardiografie en vaker een adequaat antibioticabeleid. De kwaliteit van de studies was echter laag: er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken naar het effect van een infectieziektenconsult en het merendeel van de studies is retrospectief van opzet. In Nederland wordt een infectieziektenconsult bij een SAB in veel ziekenhuizen verricht door het Antibioticateam (A-team) dat door de arts-microbioloog wordt gewaarschuwd bij isolatie van *S. aureus* uit een bloedkweek. De recent verschenen SWAB-richtlijn *Antimicrobiële Stewardship* raadt ook aan om bij alle gevallen van SAB een infectieziektenconsult te verrichten.²⁹ Over de inhoud van het consult wordt in de richtlijn geen uitspraak gedaan.

De Europese richtlijnen voor de behandeling van endocarditis raden de vorming van een 'endocardisteam' aan.²⁶ Dit multidisciplinaire team, bestaande uit cardiologen, microbiologen, infectiologen, nucleair-geneeskundigen, thoraxchirurgen en radiologen dient gezamenlijk beslissingen te nemen over de behandeling en diagnostiek van patiënten met endocarditis. Gezien de hoge mortaliteit, het frequent optreden van complicaties en de regelmatige noodzaak tot operatief ingrijpen is het aan te bevelen dat alle patiënten met (verdenking op) SAE in een endocardisteam worden besproken.

Conclusie

Endocarditis door *Staphylococcus aureus* is een ziekte met een hoge morbiditeit en mortaliteit en een sterk wisselende presentatie. De diagnose is vaak moeilijk te stellen, kan niet worden uitgesloten op basis van het klinische beeld en wordt regelmatig gemist met fatale gevolgen. Elke patiënt met SAB dient daarom grondig te worden onderzocht op SAE, waarbij men zich bewust moet zijn van de valkuilen van het variabele klinische beeld en de beperkingen van zowel transthoracale als transoesophageale echocardiografie. Bij elke patiënt met SAB hoort laagdrempelig echocardiografie te worden verricht. De behandeling van SAE gebeurt bij voorkeur in multidisciplinair verband, zoals in een endocardisteam.

Referenties

1. Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1230-9.
2. Federspiel JJ, Stearns SC, Peppercorn AF, et al. Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999-2008. *Arch Intern Med*. 2012;172:363-5.
3. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e82665.
4. van Cleef BA, van Benthem BH, Haenen AP, et al. Low incidence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in The Netherlands in 2009. *PLoS One* 2013;8:e73096.
5. Rasmussen RV, Host U, Arpi M, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2011;12:414-20.
6. Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, et al. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection and Endocarditis--A Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2015;10:e0127385.
7. Palraj BR, Baddour LM, Hess EP, et al. Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT): Scoring System to Guide Use of Echocardiography in the Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015;61:18-28.
8. Khatib R, Sharma M. Echocardiography is dispensable in uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine*. 2013;92:182-8.
9. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012-21.
10. Asgeirsson H, Thalme A, Kristjansson M, Weiland O. Incidence and outcome of *Staphylococcus aureus* endocarditis-a 10-year single-centre northern European experience. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2015;21:772-8.
11. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine*. 2003;82:322-32.
12. Espersen F, Frimodt-Moller N. *Staphylococcus aureus* endocarditis. A review of 119 cases. *Arch Intern Med*. 1986;146:1118-21.
13. Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, et al. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 10-year experience in Denmark. *Arch Intern Med*. 1999;159:462-9.
14. Bouchiat C, Moreau K, Devillard S, et al. *Staphylococcus aureus* infective endocarditis versus bacteremia strains: Subtle genetic differences at stake. *Infect Genet Evol*. 2015;36:524-30.
15. Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1072-8.
16. Holden E, Bashir A, Das I, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a UK tertiary referral centre: a 'transoesophageal echocardiogram for all' policy. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1960-5.
17. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.

18. Van Der Vaart TW, Van Der Meer JTM. Scant support for use of the duke criteria in management decisions about patients suspected of infective endocarditis: A literature review. *Int J of Antimicrob Agents* 2013;1:S17.
19. Cecchi E, Chirillo F, Faggiano P, et al. The diagnostic utility of transthoracic echocardiography for the diagnosis of infective endocarditis in the real world of the Italian Registry on Infective Endocarditis. *Echocardiography* 2013;30:871-9.
20. Bai AD, Steinberg M, Showler A, et al. Diagnostic Accuracy of Transthoracic Echocardiography for Infective Endocarditis Findings Using Transesophageal Echocardiography as the Reference Standard: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:639-46.
21. Holland TL, Arnold C, Fowler VG, Jr. Clinical Management of Staphylococcus aureus Bacteremia: A Review. *JAMA* 2014;312:1330-41.
22. Tubiana S, Duval X, Alla F, et al. The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with Staphylococcus aureus bacteremia. *J Infect* 2016;72:544-53.
23. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435-86.
24. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, et al. Initial low-dose gentamicin for Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009;48:713-21.
25. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for Staphylococcus aureus endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. *Annals of internal medicine*. 1982;97:496-503.
26. Habib G, Lancellotti P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015.
27. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother* 2015;70:325-59.
28. Vogel M, Schmitz RP, Hagel S, et al. Infectious disease consultation for Staphylococcus aureus bacteremia - A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016;72:19-28.
29. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, et al. SWAB Guidelines for Antimicrobial Stewardship. 2017.

Chronische Q-koortsendocarditis

Ziektebeeld en diagnostisch proces

Sonja van Roeden, Jan Jelrik Oosterheert, Sam Keukens, Arie van Dijk, Peter Wever, Chantal Bleeker-Rovers

Samenvatting

Chronische Q-koortsendocarditis is een potentieel levensbedreigende aandoening. Herkenning van het ziektebeeld is van groot belang, zodat tijdig een adequate behandeling kan worden gestart. Het ziektebeeld kan zich atypisch presenteren en de diagnostiek is gecompliceerd. Bij verdenking op endocarditis (kweek-negatieve endocarditis in het bijzonder) moet de diagnose chronische Q-koortsendocarditis altijd worden overwogen. Naast de Duke-criteria voor het vaststellen van endocarditis, zijn de criteria voor het diagnosticeren van chronische Q-koorts van belang. In dit artikel wordt een diagnostisch algoritme voorgesteld, dat een leidraad kan zijn bij een patiënt met verdenking op chronische Q-koortsendocarditis.

Abstract

Chronic Q fever endocarditis is a potentially life-threatening condition. Recognition of the disease is of vital importance, in order to start appropriate treatment in time. Patients may present with atypical symptoms, and the diagnostic process is complex. In any patient with endocarditis, especially in case of culture-negative endocarditis, *Coxiella burnetii* should be considered as a causative agent. Besides the Duke-criteria for infective endocarditis, specific criteria have been developed to diagnose chronic Q fever endocarditis. In this article, we propose a diagnostic algorithm that may provide guidance in the diagnostic process of patients with a potential chronic Q fever endocarditis.

Inleiding

Q-koorts wordt veroorzaakt door de gramnegatieve intracellulaire bacterie *Coxiella burnetii*. Het is een zoönose met een groot en gevarieerd dierlijk reservoir: vee (zoals schapen en geiten) maar ook insecten en andere zoogdieren kunnen de

bacterie bij zich dragen. Infecties met *C. burnetii* worden wereldwijd gerapporteerd (met uitzondering van Nieuw-Zeeland), zowel in endemische setting als tijdens grote uitbraken.¹ In Nederland heeft een grote Q-koortsepidemie gewoed tussen 2007 en 2010, waarbij naar schatting ten minste 40.000 mensen zijn geïnfecteerd.² Besmetting werd vooral veroorzaakt door geiten: tijdens het lammerseizoen scheidden vooral drachtige geiten grote hoeveelheden *C. burnetii* uit in geboortemateriaal en melk.³ Sinds het einde van de Q-koortsuitbraak worden sporadisch (ongeveer 20 per jaar) Q-koortsgevallen gemeld in Nederland.⁴ *C. burnetii* kan door de lucht worden verspreid met een radius tot wel 30 kilometer rondom de bron.⁵ Na inhalatie infiltreert *C. burnetii* intra-alveolaire monocyten en macrofagen.⁶ Bij een deel van de geïnfecteerde individuen treden na primaire infecties symptomen op: de meest voorkomende uitingsvormen zijn griepachtige verschijnselen, pneumonie en hepatitis. Zo'n 60 procent blijft asymptomatisch na primaire infectie. Bij een klein deel van de patiënten (een tot vijf procent) persisteert de bacterie: zij ontwikkelen chronische Q-koorts in de jaren na primaire

Universitair Medisch Centrum Utrecht en Universiteit Utrecht, Utrecht, afdeling Interne Geneeskunde en Infectieziekten, S.E. van Roeden, J.J. Oosterheert, S.J. Keukens. Radboudumc, afdeling Cardiologie, Nijmegen, A.P. van Dijk. Radboud Q-koorts Expertisecentrum, Nijmegen, A.P. van Dijk, C.P. Bleeker-Rovers. Regionaal Laboratorium Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch, P.C. Wever. Radboudumc, afdeling Interne geneeskunde en Infectieziekten, Nijmegen, C.P. Bleeker-Rovers. Correspondentieadres: S. van Roeden (S.E.vanRoeden-3@umcutrecht.nl).

infectie.^{6,7} De belangrijkste manifestaties van chronische Q-koorts zijn endocarditis, geïnfecteerde aneurysma's en geïnfecteerde vaatprothesen of een combinatie ervan.⁸ Het risico op chronische Q-koorts is sterk afhankelijk van de gastheer. Zo hebben patiënten met een hartklepafwijking of hartklepprothese een sterk verhoogd risico op chronische Q-koortsendocarditis, en patiënten met een aneurysma of vaatprothese op vasculaire chronische Q-koorts. Na klepchirurgie (waarbij patiënten met een kunstklep, biologische klep en plastic samengenomen waren) is het risico op chronische Q-koorts tot wel 30 keer hoger. Na de Nederlandse Q-koortsuitbraak zijn patiënten met pre-existent kleplijden gescreend, waarbij tot acht procent van de eerder aan *C. burnetii* blootgestelde patiënten chronische Q-koorts bleek te hebben. Screening op chronische Q-koorts door middel van het bepalen van antistoffen, met als doel het voorkomen van complicaties, is effectief voor vroege detectie van een chronische infectie.^{9,10} Ook een immunogecompromitteerde status en hogere leeftijd zijn onafhankelijke risicofactoren voor de ontwikkeling van chronische Q-koorts.¹⁰ De behandeling van chronische Q-koortsendocarditis is zeer langdurig en bestaat bij voorkeur uit de combinatie van doxycycline en hydroxychloroquine of doxycycline en een fluorochinolon. Een duur van ten minste 18 maanden, en zelfs 24 maanden voor patiënten met geïnfecteerd kunstmateriaal (zoals een kunstklep), wordt geadviseerd.¹

In Frankrijk wordt endocarditis het meest gerapporteerd als focus van chronische Q-koorts, in Nederland worden vasculaire infecties vaker gerapporteerd en is endocarditis de tweede meest voorkomende focus.^{1,8} In Nederland zijn tussen 2009 en 2015 bijna 130 patiënten met chronische Q-koortsendocarditis gediagnosticeerd in 29 verschillende ziekenhuizen.¹¹ In de literatuur wordt *C. burnetii* als verwekker geïdentificeerd in tot zo'n 10 procent van de kweek-negatieve endocarditiden.¹² Chronische Q-koorts kan een latent beloop hebben en patiënten kunnen zich presenteren met specifieke klachten.¹ Ondanks het subacute beloop gaat een bewezen chronische Q-koorts gepaard met een hoog risico op complicaties en mortaliteit.¹¹ Het grootste deel van de

patiënten presenteert zich poliklinisch. Omdat chronische Q-koortsendocarditis relatief zeldzaam is en de diagnostiek complex, treedt er vaak een diagnostische vertraging op: een derde van de chronische Q-koortspatiënten heeft bij diagnose of vlak na diagnose reeds complicaties.^{1,11,13} In dit artikel wordt het ziektebeeld chronische Q-koortsendocarditis uitgebreid toegelicht en wordt een diagnostisch algoritme voor het ziektebeeld gepresenteerd op basis van beschikbare literatuur en ongepubliceerde data uit de Nationale database chronische Q-koorts, met als doel de herkenning van het ziektebeeld te optimaliseren.

Het ziektebeeld 'chronische Q-koortsendocarditis'

Presentatie van chronische Q-koortsendocarditis

De presentatie van chronische Q-koortsendocarditis is specifiek en kan bijvoorbeeld gepaard gaan met koorts, koude rillingen, nachtzweeten, gewichtsverlies, hartfalen en arteriële embolische complicaties.¹ De frequentie van het voorkomen van klachten bij patiënten die zich presenterden met chronische Q-koortsendocarditis die geregistreerd zijn in de Nationale database chronische Q-koorts, is samengevat in *tabel 1* (ongepubliceerde data). Er is mogelijk onderreportage van symptomen door de retrospectieve aard van de registratie, maar de getallen zijn tekenend voor het feit dat 'typische' symptomen afwezig kunnen zijn. Van deze groep patiënten had 33 procent bij diagnose of kort na diagnose complicaties. De meest frequent aangedane kleppen waren de aortaklep (36 procent), gevolgd door de mitralisklep (28 procent) en een combinatie van de aorta- en mitralisklep (11 procent). Bij de overige patiënten waren de rechtszijdige kleppen aangedaan of was er sprake van een combinatie van rechts- en linkszijdige endocarditis (ongepubliceerde data). In 17 procent van de gevallen was er sprake van een kunstklependocarditis. Ten slotte had negen procent van de patiënten met chronische Q-koortsendocarditis die waren geregistreerd in de Nationale database chronische Q-koorts, een zogeheten 'dual pathogen'-infectie. Zij hadden gelijktijdig een bacteriëmie en/of weefselkweek met twee (of meer) additionele pathogenen, waarbij onder meer *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus*

aureus, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus mutans* en hemolytische streptokokken groep B werden gevonden (ongepubliceerde data).

Definitie chronische Q-koorts

Er zijn verschillende richtlijnen voor de diagnostiek van chronische Q-koorts.^{1,12} De voorwaarde voor een verdenking op chronische Q-koorts is een hoge fase I-IgG-titer ($\geq 1:1024$ bij immunocompetente patiënten), met of zonder aanvullende kenmerken.^{1,13} De Dutch chronic Q fever consensus group heeft criteria geformuleerd die zijn gebaseerd op de waarschijnlijkheid van de diagnose. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen bewezen, waarschijnlijke en mogelijke chronische Q-koorts (zie tabel 2).¹² Bij bewezen chronische Q-koorts heeft een patiënt een positieve polymerase chain reaction (PCR) op bloed of weefsel (in afwezigheid van een primaire infectie), een 'definite infective endocarditis' volgens de Duke-criteria of een bewezen geïnficeerd aneurysma of vaatprothese.¹⁴ Bij waarschijnlijke chronische Q-koorts is niet aan de voorwaarden van bewezen chronische Q-koorts voldaan, maar is er wel sprake van een hogere verdenking op infectie vanwege aanwezigheid van klachten of risicofactoren. Bij mogelijke chronische Q-koorts is er alleen een serologisch profiel dat past bij chronische Q-koorts, zonder risicofactoren, symptomen of focus van infectie (zie tabel 2). Bij een fase I-IgG $\geq 1:1024$ moet altijd endocarditis als focus worden overwogen. Naast de criteria geformuleerd door de Dutch chronic Q fever consensus group, heeft de Franse onderzoeksgroep van *Raoult* eveneens criteria geformuleerd, waarbij patiënten op basis van focus worden geclassificeerd. Ook zij geven een maat van waarschijnlijkheid van infectie aan: 'definite' of 'possible'.¹ In plaats van de term 'chronic Q fever', wordt de term 'persistent focalized *C. burnetii* infection' gebruikt.¹ De patiënten gedefinieerd als bewezen of waarschijnlijke chronische Q-koortspatiënten, komen overeen met de patiënten met een 'definite' of 'possible persistent focalized *C. burnetii* infection'.

Definitie chronische Q-koorts met endocarditis als focus

Alle patiënten met bewezen of waarschijnlijke chronische Q-koorts kunnen endocarditis als focus van infectie hebben. In de volgende

Tabel 1. Symptomen bij presentatie met chronische Q-koortsendocarditis.

Symptoom	Aantal patiënten (procent)*
Dyspneu	40 (31)
Gewichtsverlies	35 (28)
Koorts	34 (27)
Nieuwe soufflé	25 (20)
Hartfalen	23 (18)
Nachtzweeten	20 (16)

*N.B. meer dan één symptoom per patiënt mogelijk

situaties kan de diagnose bewezen chronische Q-koortsendocarditis worden gesteld:¹ bij het voldoen aan de Duke-criteria met een positieve fase I-IgG-titer van $\geq 1:1024$ of² bij het hebben van relevant kleplijden (zoals hierna gedefinieerd) met een fase I-IgG-titer van $\geq 1:1024$ én positieve serum (of weefsel) PCR of³ endocarditis bevestigd via PET-CT met een fase I-IgG-titer van $\geq 1:1024$. De volgende definitie wordt gehanteerd voor het stellen van de diagnose waarschijnlijke chronische Q-koortsendocarditis:¹ het hebben van relevant kleplijden (zoals hierna gedefinieerd) met een fase I-IgG-titer van $\geq 1:1024$ zonder positieve serum (of weefsel) PCR of aanwijzingen voor endocarditis op PET-CT. De definitie van relevant kleplijden hierbij is: de aanwezigheid van een nieuwe valvulopathie (stenose of insufficiëntie) ernstiger dan mild (dus vanaf mildmatig), bekende pre-existente valvulopathie (stenose of insufficiëntie) ernstiger dan mild (dus vanaf mildmatig), valvulaire prolaps, bicuspide aortaklep, voorgeschiedenis van een valvulo-plastiek of het hebben van een klepprothese (zowel biologisch als kunstklep). Er is geen harde wetenschappelijke onderbouwing van deze definitie en het

bepalen van de ernst van kleplijden is een momentopname: de gehele context van ziekte en de patiënt dienen een rol te spelen bij de uiteindelijke diagnose. In een analyse naar de relatie tussen ernst van het kleplijden en uitkomsten in het beloop van ziekte met gegevens vanuit de Nationale database chronische Q-koorts (ongepubliceerde data), blijkt dat patiënten met een predisponerende valvulopathie (oddsratio ± 7) of nieuw gediagnosticeerde valvulopathie (oddsratio ± 14) zoals hierboven beschreven, een verhoogd risico hebben op het optreden van complicaties in vergelijking met patiënten met minder ernstig kleplijden (\leq mild).

Prognose

De prognose van patiënten met bewezen chronische Q-koorts is slecht: zo'n 60 procent van alle patiënten met bewezen chronische Q-koorts ontwikkelt complicaties in het beloop van de ziekte en 25 procent overlijdt ten gevolge van de ziekte. Bij alle patiënten met waarschijnlijke chronische Q-koorts treedt in 15 procent van de gevallen complicaties op, waarbij vier procent overlijdt door de ziekte. Aan de andere kant van het spectrum bevinden zich de patiënten met mogelijke chronische Q-koorts, die een zeer gunstige prognose hebben. Complicaties komen niet voor en overlijden door mogelijke chronische Q-koorts is niet beschreven.¹¹ Er zijn in Nederland 323 patiënten geïdentificeerd met bewezen of waarschijnlijke chronische Q-koorts vanaf de start van de Q-koortsuitbraak in 2007 tot aan mei 2016. Van deze patiënten heeft 26 procent ($n = 84$) endocarditis en 13 procent ($n = 43$) zowel endocarditis als vasculaire infectie. Van de patiënten met alleen endocarditis ontwikkelde 46 procent ($n = 39$) complicaties en overleed 12 procent ($n = 10$) door de ziekte. Van de patiënten met zowel endocarditis als vasculaire infectie ($n = 43$) ontwikkelde 63 procent ($n = 27 / 43$) complicaties en overleed 33 procent ($n = 14 / 43$) door de ziekte. De meest voorkomende complicaties bij endocarditis zonder vasculaire infectie waren hartfalen (36 procent van alle endocarditispatiënten) en arteriële embolische complicaties (10 procent) zoals cerebrovasculaire accidenten. De meest voorkomende complicaties bij patiënten met zowel endocarditis als vasculaire infectie waren hartfalen (35 procent van alle patiënten met gecombineerd focus), acute aneurysma's (23 procent) en abscessen op afstand (21

procent).¹¹ Het hoge risico op complicaties en overlijden benadrukt het belang van tijdige herkenning van het ziektebeeld, zodat adequate behandeling kan worden gestart. Factoren die het optreden van complicaties voorspellen bij chronische Q-koortspatiënten zijn hogere leeftijd, het hebben van kunstmateriaal voor diagnose chronische Q-koorts (zoals bijvoorbeeld een kunstklep of vaatprothese) en een positieve serum-PCR. Het optreden van complicaties is de belangrijkste voorspeller voor het optreden van ziektegerelateerde mortaliteit.¹¹

Het diagnostisch proces

Bij een verdenking op endocarditis (bijvoorbeeld op basis van symptomen zoals intermitterende koorts, gewichtsverlies of een nieuw gediagnosticeerde klepinsufficiëntie) moet de diagnose chronische Q-koorts worden overwogen. Om een leidraad te bieden voor het diagnostisch proces, is een schematisch *diagnostisch algoritme* voorgesteld in *figuur 1*. De waarde van de belangrijkste onderdelen van het *diagnostisch algoritme* wordt hieronder toegelicht.

De Duke-criteria

In de aangepaste Duke-criteria is het hebben van een fase I-IgG-titer van $\geq 1:800$ opgenomen als major criterium. De titerhoogte van 1:800 komt overeen met een titerhoogte van 1:1024 zoals gebruikelijk in Nederland; het verschil wordt veroorzaakt door het gebruik van verschillende tests met andere dilutiestappen. In de work-up van endocarditis moet dan ook altijd *C. burnetii* als verwekker worden overwogen. De sensitiviteit van de Duke-criteria voor het diagnosticeren van een chronische Q-koortsendocarditis is onbekend. Bij een fase I-IgG-titer $\geq 1:1024$ dient te worden geëvalueerd of een patiënt voldoet aan de definities van chronische Q-koorts, waarbij endocarditis nog steeds als focus moet worden overwogen.¹⁴

Microbiologische diagnostiek

De voorwaarde voor een verdenking op chronische Q-koorts (met of zonder endocarditis als focus) is een verhoogde fase I-IgG-titer ($\geq 1:1024$).^{1,13} Er zijn sporadisch patiënten beschreven met chronische Q-koorts (bijvoorbeeld gediagnosticeerd met behulp van herhaaldelijk positieve PCR in afwezigheid van een primaire infectie) met lagere fase I-IgG-titers. Bij patiënten met

Tabel 2. Diagnostische classificatie van chronische Q-koortspatiënten.¹³

Bewezen chronische Q-koorts	Waarschijnlijke chronische Q-koorts	Mogelijke chronische Q-koorts
Positieve <i>Coxiella burnetii</i> -PCR in weefsel en/of bloed*	1. IFA-fase I-IgG-titer \geq 1:1.024	1. IFA-fase I-IgG-titer \geq 1:1.024 zonder te voldoen aan de criteria voor bewezen of waarschijnlijke chronische Q-koorts
OF	EN	
IFA-fase I-IgG-titer \geq 1:1.024	Hartklepafwijking die niet voldoet aan de 'modified Duke-criteria' <i>of</i>	
EN	Bekend aneurysma, vaatprothese of hartklepprothese zonder tekenen van infectie (bijv. op echo, PET-CT) <i>of</i>	
Bewezen endocarditis volgens de 'modified Duke-criteria' <i>of</i>		
Bewezen infectie van de grote vaten of vaatprothese, bevestigd met beeldvorming (bijv. PET-CT)	Verdenken op een atypische focus voor chronische Q-koorts, zoals een osteomyelitis, pericarditis of hepatitis <i>of</i>	
	Zwangerschap <i>of</i>	
	Klinische symptomen van chronische infectie zoals koorts, gewichtsverlies, glomerulonefritis en nachtzweeten <i>of</i>	
	Bewezen granulomateuze ontsteking van weefsel middels pathologisch onderzoek <i>of</i>	
	Immuungecompromitteerde status	

* In afwezigheid van een primaire infectie. Verklaring van de afkortingen: PCR = polymerase chain reaction (polymerasekettingreactie); IFA = indirect fluorescent-antibody assay.

bijvoorbeeld hypogammaglobulinemie of gebruik van immunosuppressiva moet ook bij lagere fase I-IgG-titers de diagnose chronische Q-koorts worden overwogen. Naast serologie is PCR een belangrijk diagnostisch middel.^{1,13} Realtime-PCR is tegenwoordig in staat om snel en semikwantitatief de aanwezigheid van *C. burnetii*-DNA aan te tonen. Semikwantitatieve PCR met het IS1111-geenomelement als target is de meest sensitieve beschikbare PCR.¹⁵⁻¹⁷ Bij een positieve PCR op serum of weefsel wordt de diagnose chronische Q-koorts bewezen geacht. Een negatieve PCR sluit infectie uiteraard niet uit, omdat de sensitiviteit van PCR niet 100 procent is. De waarde van kweek in de klinische praktijk is beperkt: het kweken van *C. burnetii* is tijdrovend en *C. burnetii* is geclassificeerd als een klasse B-bioterreurens agens die moet worden gekweekt in een Bio Safety Level (BSL) 3-lab. Buiten deze logistieke nadelen is de bacterie moeilijk te kweken en is kweek minder sensitief dan PCR.¹⁸⁻²¹ Immunohistochemische diagnostiek heeft een zeer beperkte sensitiviteit.²¹ Fluorescentie-in-situhybridisatie en immunofluorescentie op weefsels worden in Nederland tot op heden niet (buiten wetenschappelijk onderzoek om) aangeboden, maar zouden veelbelovende alternatieven kunnen worden in de toekomst.²²

Echocardiografie

In een groot cohort patiënten met chronische Q-koortsendocarditis is de waarde van echocardiografie in het diagnostisch proces beschreven. Alle patiënten ondergingen in eerste instantie een transthoracaal echocardiogram. Bij een negatieve transthoracale echocardiografie werd eveneens een transoesophageale echocardiografie verricht. Hierbij werd gevonden dat minder dan 30 procent van de patiënten met chronische Q-koortsendocarditis vegetaties had en slechts 75 procent van de patiënten een verslechtering van hun klepfunctie had.²³ Van de patiënten die klepchirurgie ondergingen, had 80 procent toch een positieve klepkweek bij afname. Andere studies rapporteren vegetaties bij 18 tot 50 procent en toename van de insufficiëntie bij 21 tot 75 procent van de patiënten met chronische Q-koortsendocarditis.²³⁻³⁰ Met alleen een negatieve echocardiografie kan de diagnose chronische Q-koortsendocarditis dus niet worden verworpen.

PET-CT

De waarde van PET-CT in de diagnostiek van endocarditis wordt uitgebreid toegelicht in het artikel van *Kouijzer et al.* in ditzelfde themanummer.

Endocarditis bij primaire infectie?

In de literatuur zijn 10 gevallen van een 'acute' Q-koortsendocarditis beschreven, alle endocarditis van de aortaklep. Kenmerkend is dat alle patiënten zeer hoge anticardiolipine antistoftiters hadden (aCL IgG > 100 IgG phospholipid units). De hypothese is dat *C. burnetii* een storm aan immuunglobulinesecretie teweeg brengt, met ook productie van autoantistoffen, waardoor een auto-immuunendocarditis ontstaat (zoals bij een Libman-Sachs-endocarditis). Deze patiënten werden gedurende één jaar met antibiotica behandeld, waarna één patiënt overleed en zes patiënten een chronische Q-koortsendocarditis ontwikkelden. Er is geen wetenschappelijke onderbouwing van een behandeladvies voor deze patiënten.^{1,31}

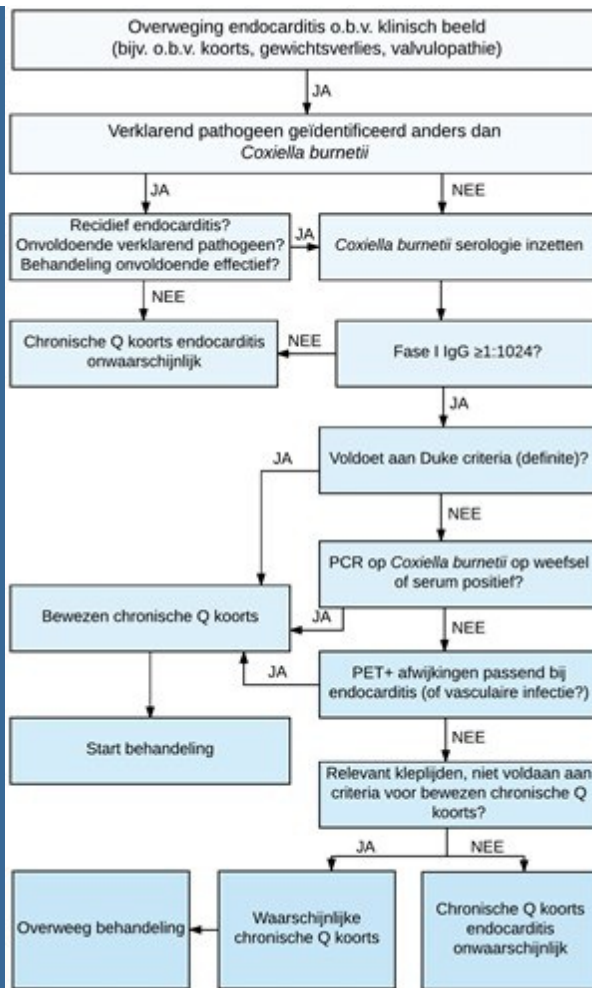
Conclusies

Chronische Q-koortsendocarditis is een potentieel levensbedreigende aandoening met een hoog risico op complicaties en overlijden. De diagnostiek van chronische Q-koortsendocarditis is complex en de ziekte is relatief zeldzaam, waardoor er vaak een diagnostisch delay ontstaat. Tijdige diagnose is van groot belang, zodat adequate behandeling kan worden gestart. Naast de Duke-criteria voor het vaststellen van infectieuze endocarditis, zijn ook de criteria van de Dutch chronic Q fever consensus group van belang voor het stellen van de juiste diagnose.¹² Het diagnostisch algoritme, voorgesteld in dit artikel, kan houvast bieden bij het diagnosticeren van chronische Q-koortsendocarditis.

Referenties

1. Eldin C, Melenotte C, Mediannikov O, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clin Microbiol Rev* 2017;30:115-90.
2. Kampschreur LM, Hagenaars JC, Wienders CC, et al. Screening for *Coxiella burnetii* seroprevalence in chronic Q fever high-risk groups reveals the magnitude of the Dutch Q fever outbreak. *Epidemiol Infect* 2013;141:847-51.
3. Dijkstra F, van der Hoek W, Wijers N, et al. The 2007 – 2010 Q fever epidemic in the Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;64:3-12.

Figuur 1. Diagnostisch algoritme chronische Q-koortsendocarditis.



4. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Q-koorts. Laatste bijgewerkt op 25 oktober 2017, geraadpleegd op 13 november 2017, beschikbaar op http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Q/Q_koorts
5. Tissot-Dupont H, Amadei M-A, Nezri M, et al. 2004. Wind in November, Q fever in December. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1264-9.
6. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:518-53.
7. Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet* 2006;367:679-88.
8. Kampschreur LM, Delsing CE, Groenwold RH, et al. Chronic Q fever in the Netherlands 5 year after the start of the Q fever epidemic: results from the Dutch chronic Q fever database. *J Clin Microbiol* 2014;52:1637-43.
9. Kampschreur LM, Oosterheert JJ, Hoepelman IM, et al. Prevalence of chronic Q fever in patients with a history of cardiac valve surgery in an area where *Coxiella burnetii* is epidemic. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19:1165-9.
10. Kampschreur LM, Dekker S, Hagenaars JCJP, et al. Identification of risk factors for chronic Q fever, the Netherlands. *EID* 2012;18:563-70.
11. Van Roeden SE, Wever PC, Kampschreur LM, et al. Chronic Q fever-related complications and mortality: from a nationwide cohort. Oral presentation April 2017, 27th annual ECCMID congress of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Austria.
12. Lamas CC, Fournier P-E, Zappa M, et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection* 2016;44:459-66.
13. Wegdam-Blans MC, Kampschreur LM, Delsing CE, et al. Chronic Q fever: review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. *J Infect* 2012;64:247-59.
14. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke-criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-8.
15. Denison AM, Thompson HA, Massung RF, et al. IS1111 insertion sequences of *Coxiella burnetii*: characterization and use for repetitive element PCR-based differentiation of *Coxiella burnetii* isolates. *BMC Microbiol* 2007;7:91.
16. Klee SR, Tyczka J, Ellerbrok H, et al. Highly sensitive real-time PCR for specific detection and quantification of *Coxiella burnetii*. *BMC Microbiol* 2006;6:2.
17. Eldin C, Angelakis E, Renvoise A, et al. *Coxiella burnetii* DNA, but not viable bacteria, in dairy products in France. *Am J Trop Med Hyg* 2013;88:765-9.
18. Samuel JE, Hendrix LR. Laboratory maintenance of *Coxiella burnetii*. *Curr Protoc Microbiol* 2009;Chapter6C.
19. Vincent GA, Graves SR, Robson JM, et al. Isolation of *Coxiella burnetii* from serum of patients with acute Q fever. *J Microbiol Methods* 2015;119:74-8.
20. Omsland A, Hackstadt T, Heinzen RA. Bringing culture to the uncultured: *Coxiella burnetii* and lessons for obligate intracellular bacterial pathogens. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003540.

21. Edouard S, Million M, Lepidi H, et al. Persistence of DNA in a cured patient and positive culture in cases with low antibody levels bring into question diagnosis of Q fever endocarditis. *J Clin Microbiol* 2013;51:3012-7.
22. Melenotte C, Million M, Audoly G, et al. B-cell non Hodgkin-lymphoma linked to *Coxiella burnetii*. *Blood* 2016;127:113-21
23. Million M, Thuny F, Richet H, et al. Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *Lancet Infect Dis* 2010;10:527-35.
24. Kokkini S, Kofteridis D, Psaroulaki A, et al. Q fever endocarditis in Greece: report of five cases. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl. 2):136-7.
25. Scott JW, Baddour LM, Tleyjeh IM, et al. Q fever endocarditis: the Mayo Clinic experience. *Am J Med Sci* 2008;336:53-7.
26. Salamand AC, Collart F, Caus T, et al. Q fever endocarditis: over 14 years of surgical experience in a referral center for rickettsioses. *J Heart Valve Dis* 2002;11:84-90.
27. Boyle B, Hone R. Q fever endocarditis revisited. *Ir J Med Sci* 1999;168:53-4.
28. Wiener-Well Y, Fink D, Schlesinger Y, et al. Q fever endocarditis; not always expected. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:359-62.
29. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:109-23.
30. Landais C, Fenollar F, Thuny F, et al. From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44:1337-40.
31. Million M, Thuny F, Bardin N. Antiphospholipid antibody syndrome with valvular vegetations in acute Q fever. *Clin Infect Dis* 2016;62:537-44.

Wat hebben we geleerd van de wereldwijde uitbraak van *Mycobacterium chimaera*-endocarditis?

Jakko van Ingen, Sylvia Debast, Maurice Wolfhagen, Margreet Vos, Joost Hopman, Jan Kluytmans

Casus

In december 2014 werd de eerste Nederlandse casus van *Mycobacterium chimaera*-endocarditis gediagnosticeerd, door verlengde incubatie na bijna vier weken van een met een hartklep beënte schapenbloedagar. Dit duidde erop dat de eerder gemelde ziektegevallen in Zürich (Zwitserland) niet op zichzelf stonden. Een vanuit Nederland geregisseerde Europese werkgroep stelde vervolgens vast dat het om een wereldwijde uitbraak ging. Met epidemiologisch onderzoek, ondersteund door whole genome sequencing bleek het mogelijk de uitbraak te traceren tot de bron: contaminatie van verwarmingselementen (heater cooler units, HCU's, van het merk Sorin, thans LivaNova) die worden gebruikt als onderdeel van de hartlongmachine. De contaminatie werd teruggevoerd op een bron binnen de fabriek.¹

Aanpak

De Nederlandse aanpak was snel en doeltreffend. Binnen een maand na de eerste diagnose kwam een 'Rapid Response Team' bijeen. Hieraan namen alle betrokken beroepsverenigingen deel (thoraxchirurgen, perfusionisten, cardiologen, internist-infectiologen en artsen-microbioloog), alsook artsen-microbioloog van centra met reeds bekende patiënten, het expertisecentrum voor mycobacteriële infecties van het Radboudumc, de Inspectie voor de Gezondheidszorg en het RIVM/Cib. Het team bracht de cardiochirurgische centra in kaart inclusief welke typen HCU's er in ieder centrum werden gebruikt. Aan alle centra met de verdachte HCU's werd gevraagd om alle geplande cardiochirurgische ingrepen uit te stellen tot deze uit de OK waren verwijderd. Daarnaast werden er prospectieve en retrospectieve zoekacties uitgezet en protocollen voor diagnostiek van patiënten en onderzoek van HCU's opgesteld en verspreid. Deze laatste

vormden uiteindelijk de basis voor Europese richtlijnen uitgevaardigd door het ECDC.²

Binnen 72 uur konden alle verdachte HCU's van de cardiochirurgische OK's worden verwijderd en werden alle normale programma's hervat. Door de prospectieve en retrospectieve zoekacties zijn tot nu toe vier patiënten in Nederland opgespoord die een infectie hadden opgelopen met de uitbraakstam van *M. chimaera*, afkomstig uit de HCU's. Twee van deze vier patiënten zijn inmiddels overleden, mede ten gevolge van deze infectie.

Lessen

Deze uitbraak toonde de risico's voor de patiëntveiligheid van het werken met waterhoudende apparatuur. Maar er zijn inmiddels veel meer lessen te trekken uit deze uitbraak en de nasleep ervan. Een eerste belangrijke les is dat het risico (en dus ook het inkoopbeleid) van waterhoudende apparaten in de patiëntenzorg zorgvuldig moet worden geëvalueerd door de afdelingen Hygiëne en Infectiepreventie. Dit vraagt om beleidsmatige wijzigingen die direct contact met afdelingen die verantwoordelijk zijn voor de inkoop van nieuwe medische apparatuur, tot gevolg hebben.

Een tweede les is dat het gebruik van apparatuur met ventilatoren, zoals HCU's, op OK's ook een meetbare verstoring van luchtstromingen geeft.³

Radboudumc, afdeling Medische Microbiologie, Nijmegen, J. van Ingen, J. Hopman. Isala Ziekenhuis, Laboratorium Medische Microbiologie en Infectieziekten, Zwolle, S. Debast, M. Wolfhagen. ErasmusMC, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam, M. Vos. Amphia Ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie, Breda; Julius Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, J. Kluytmans. Correspondentieadres: J. van Ingen (jakko.vaningen@radboudumc.nl).

Dit is een reden waarom de *M. chimaera*-bacteriën niet alleen uit de HCU wisten te ontsnappen maar ook daadwerkelijk in het steriele veld konden belanden.³ Dit risico is relevant voor alle ventilatorhoudende apparaten op de OK, onafhankelijk van andere zaken, zoals waterreservoirs.

Een derde belangrijke les die is geleerd uit deze uitbraak is dat geprotocolleerde reiniging en desinfectie van (waterhoudende) apparatuur heel belangrijk, maar helaas niet zaligmakend is. Tijdens deze uitbraak bleek, ook bij reiniging en desinfectie conform het protocol van de fabrikant, de contaminatie met *M. chimaera* nauwelijks te verhelpen, door de aanwezigheid van biofilms. Bij intensivering van deze reinigingsprocessen lijken er beschadigingen aan de HCU's op te treden, die op zichzelf een risico voor de patiëntveiligheid zouden kunnen zijn.

Het verwijderen van de HCU's van de OK bleek achteraf een gerechtvaardigde en effectieve maatregel. Nederland is een van de weinige landen die dit beleid direct heeft doorgevoerd. Enkele landen hebben inmiddels gerapporteerd over hun bevindingen en acties na deze uitbraak. Daarbij is de oplossing onder andere gezocht in het plaatsen van de HCU's onder een kunststof stolp of onder een eigen luchtafzuiging, of het van de patiënt af richten van de ventilator. Het is niet duidelijk of deze maatregelen effectief zijn.

Conclusie

De conclusie van deze uitbraak is dat de Nederlandse artsen-microbioloog als eindverantwoordelijke voor de hygiëne en infectiepreventie doelmatig en doeltreffend kunnen reageren op nieuwe problemen, zoals deze uitbraak, door hun directe betrokkenheid in zowel de klinische afdelingen als ook het microbiologisch laboratorium. Door de inbedding in lokale, regionale en nationale netwerken konden er snel beleidswijzigingen worden doorgevoerd, waarmee verdere infecties werden voorkomen.

Referenties

1. Van Ingen J, Kohl TA, Kranzer K, et al. Global outbreak of severe *Mycobacterium chimaera* disease after cardiac surgery: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1033-41.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. EU protocol for case detection, laboratory diagnosis and environmental testing of *Mycobacterium chimaera* infections potentially associated with heater-cooler units: case definition and environmental testing methodology. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/EU-protocol-for-M-chimaera.pdf>.
3. Sommerstein R, Rüegg C, Kohler P, et al. Transmission of *Mycobacterium chimaera* from heater-cooler units during cardiac surgery despite an ultraclean air ventilation system. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1008-13.

Het endocardisteam

Anna Gomes, Laurens Swart, Michiel Kuijpers, Sander van Assen, Nelianne Verkaik, Jos Bekkers, Jolien Roos-Hesselink, Bhanu Sinha, Ricardo Budde, Peter Paul van Geel

Samenvatting

Endocarditis is een ernstig ziektebeeld met een hoge mortaliteit en morbiditeit. In de klinische praktijk proberen we de behandeling van deze patiënten te verbeteren door goede en snelle diagnostiek en door tijdig adequate antibiotische en zo nodig chirurgische therapie te starten. In de nieuwste richtlijnen wordt het begrip 'endocardisteam' geïntroduceerd als cruciaal onderdeel in de verbetering van de zorg voor patiënten met (een verdenking op) endocarditis. Er wordt gesteld dat endocarditis een multidisciplinaire aanpak vraagt omdat het een ziekte is met een grote variatie in presentatie, waarvoor expertise nodig is van verschillende specialisaties, en ook omdat patiënten in een vroege fase dienen te worden besproken in een chirurgisch team. Observatieve studies tonen een belangrijke reductie in de mortaliteit van endocarditispatiënten die zijn besproken in een endocardisteam.

Dit artikel bespreekt de ervaringen met het opzetten van een endocardisteam in twee verschillende regio's in Nederland (Rotterdam-Rijnmond en Groningen). Wat is belangrijk als het gaat om de structuur en functie van een endocardisteam? Het opzetten van een endocardisteam kan lastig zijn. Daarom geven we enkele praktische tips. Ten slotte wordt de toegevoegde waarde van een operationeel endocardisteam geïllustreerd aan de hand van een casus.

Summary

Endocarditis is a life-threatening disease with high mortality and morbidity. In clinical practice, we try to improve the outcome of patients with endocarditis by implementing a better and faster diagnostic workup, a timely start of antimicrobial therapy and an early surgical intervention if required. In the most recent update of the guidelines for the management of patients with endocarditis, an Endocarditis team is put forward as crucial part in the improvement of care for patients with

(suspected) endocarditis. They state that endocarditis requires a multidisciplinary approach since patients present with highly variable signs and symptoms, need a high-standard of care from several medical specialists, and need to be discussed in a surgical team early in the course of the disease. Observational studies support this implementation by showing a marked decrease in mortality after discussing endocarditis patients in an Endocarditis team.

This article discusses the experience with the implementation of an Endocarditis team in two different regions of the Netherlands (Rotterdam-Rijnmond and Groningen). Which aspects are important for the structure and function of an Endocarditis team? The setting up of an Endocarditis team can be difficult, therefore we provide some practical advice. Finally, an illustrative case is presented.

Introductie

Endocarditis is een ernstig ziektebeeld met een hoge mortaliteit en morbiditeit. De

Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Medische Microbiologie, Groningen. Drs. A. Gomes, prof. dr. B. Sinha. Erasmus Medisch Centrum, afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Rotterdam. Drs. L.E. Swart, dr. R. Budde. Erasmus Medisch Centrum, afdeling Cardiologie, Rotterdam. Drs. L.E. Swart, prof. dr. J. Roos-Hesselink. Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Cardiothoracale Chirurgie, Groningen. Drs. M. Kuijpers. Treant Zorggroep, afdeling Interne Geneeskunde (infectieziekten), Hoogeveen. Dr. S. van Assen. Erasmus Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam. Dr. N.J. Verkaik. Erasmus Medisch Centrum, afdeling Thoraxchirurgie, Rotterdam. Dr. J.A. Bekkers. Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Cardiologie, Groningen. Dr. P.P. van Geel. Correspondentieadres: drs. A. Gomes (a.gomes@umcg.nl).

gerapporteerde mortaliteit gedurende de actieve fase in het ziekenhuis is 14 tot 22 procent, en 40 procent na één jaar (zelfs 25 tot 59 procent voor kunstklependocarditis).^{1,2} De hoge morbiditeit ontstaat door lokale cardiale destructie en infarcering als gevolg van embolisatie door het gehele lichaam. De incidentie van endocarditis is niet afgenomen als gevolg van veranderde risicofactoren.³ In landen met hogere inkomens komen de risicofactoren degeneratieve hartziekte, congenitale hartziekte, intraveneus drugsgebruik, diabetes mellitus, kanker en hartfalen vaker voor, wordt er meer intracardiaal kunstmateriaal geïmplant (kunstklep, pacemaker/implanteerbare cardioverter defibrillator, patches), en veroudert de populatie.^{1,3} In de klinische praktijk proberen we de behandeling van deze patiënten te verbeteren door goede en snelle diagnostiek en door tijdig te starten met adequate antibiotische en zo nodig chirurgische therapie. Het doel is om gericht antibiotisch te behandelen, voor het beste effect met zo min mogelijk bijwerkingen. Essentieel daarvoor is het aantonen van de verwekker en waar mogelijk het antibiogram, inclusief de minimaal remmende concentratie (MRC) van de verwekker voor verschillende antibiotica.

Voor de diagnostiek vormen de gemodificeerde Duke-criteria,⁴ aangevuld met de nieuwste richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC)⁵ en American Heart Association (AHA),^{6,7} de belangrijkste leidraad. In de meest recente richtlijnen wordt een aantal kritische aanpassingen benoemd. Voor het eerst wordt 'het endocarditisteam' gepresenteerd als onderdeel in de zorg voor patiënten met (een verdenking op) endocarditis.⁵⁻⁸ Daarnaast is er een prominente plaats ingebouwd voor andere beeldvormende diagnostiek dan echocardiografie, namelijk F-18 fluorodeoxyglucose positronemissietomografie met computertomografie (¹⁸F-FDG PET/CT), cardiale CT, en single-fotonemissiecomputertomografie (SPECT)/CT met radiogelabelde leukocyten.⁵

Het endocarditisteam

In de Europese endocarditisrichtlijn (ESC)⁵ wordt berekend dat endocarditis een multidisciplinaire aanpak vraagt omdat:

- 1) het een complexe ziekte is met een grote variatie in presentatie, afhankelijk van de eerst betrokken organen, de onderliggende hartziekte, het veroorzakende micro-organisme, de complicaties en patiëntkarakteristieken;
- 2) er expertise nodig is uit verschillende specialisaties (onder andere cardiologen, thoraxchirurgen, internisten-infectioloog, artsen-microbioloog);
- 3) een belangrijk deel van de patiënten nog gedurende de ziekenhuisopname een operatie-indicatie heeft en het daarom belangrijk is al in een vroege fase de patiënten te bespreken in een chirurgisch team.⁹

Voor de klinische impact van het endocarditisteam is het hierbij van belang dat alle klinische en diagnostische data gezamenlijk kritisch worden geëvalueerd door de leden, zodat een individueel plan voor de patiënt kan worden opgesteld en geëvalueerd. Hierbij geven de gemodificeerde Duke-criteria richting aan de uiteindelijke diagnose (sensitiviteit en specificiteit van ongeveer 80 procent bij natieve kleppen,⁴ met een nog lagere sensitiviteit en specificiteit bij ontbrekende informatie en intracardiaal kunstmateriaal). De klinische redenering in de individuele context van de patiënt door experts is echter doorslaggevend.¹ Aandachtspunt hierbij is de manier waarop er wordt omgegaan met ontbrekende informatie (bijvoorbeeld onderzoek niet of onvoldoende uitgevoerd, zoals afname van maar één set bloedkweken voor het behandelen met antibiotica).

Twee Europese observationele studies toonden inderdaad aan dat de uitkomst van endocarditispatiënten verbetert na de bespreking in een endocarditisteam. Een Franse observationele studie includeerde 333 patiënten met definitieve endocarditis volgens de gemodificeerde Duke-criteria met streptokokken, enterokokken, stafylokokken en organismen uit de HACEK-groep als verwekkers. Er werd een significante reductie gerapporteerd van de eenjaarsmortaliteit, van 18,5 naar 8,2 procent, na de invoering van een multidisciplinair endocarditisteam.¹⁰ Een Italiaanse

observationele studie includeerde 292 patiënten met definitieve native hartklependocarditis volgens de gemodificeerde Duke-criteria.¹¹ Zij introduceerden een geformaliseerde aanpak in een multidisciplinair en gecoördineerd opwerkprotocol: evaluatie binnen 12 uur na ziekenhuisopname, snelle chirurgie – eventueel binnen 48 uur – van in aanmerking komende patiënten en wekelijks evaluatie van stabiele patiënten. Hiermee rapporteerden zij een significante reductie van ziekenhuismortaliteit van 28 naar 13 procent, van mortaliteit gerelateerd aan chirurgie tijdens de actieve fase van 47 naar 13 procent en na drie jaar van 34 naar 16 procent. Op basis van deze studies werd in de Amerikaanse richtlijn voor de management van patiënten met hartklepziekte (AHA/ACC) een klasse IB-aanbeveling gedaan voor het hebben van een endocarditisteam in referentiecentra.⁷

Een endocarditisteam opzetten in uw centrum

Het endocarditisteam dient te handelen in samenwerking met experts voor alle betrokken medische specialisaties op het gebied van endocarditis uit de regio. Uiteindelijk dient de specialistische zorg te worden gecentraliseerd, om hiermee de benodigde ervaring en expertise te verhogen. Dit zal logistiek gezien fysiek waarschijnlijk het beste in een academisch ziekenhuis/topzorgcentrum gesitueerd kunnen worden. Het is daarbij aan te bevelen om ook in verwijzende centra een ‘decentraal endocarditisteam’ vorm te geven, om de diagnostiek en therapie in een zo vroeg mogelijk stadium te optimaliseren, voordat het beleid wordt overlegd met het endocarditisteam in het referentiecentrum.

Hoe te beginnen met het opzetten van een endocarditisteam? De Europese richtlijn⁵ biedt houvast en beantwoordt belangrijke vragen als: 1) Wanneer verwijzen we een patiënt met endocarditis naar een endocarditisteam in het referentiecentrum? 2) Wat moet de expertise zijn in het referentiecentrum? 3) Wat is de samenstelling en de rol van het endocarditisteam? Dit artikel bespreekt een Nederlandse vertaling van deze drie vragen uit de richtlijn,⁵ aangevuld met onze visie op en ervaringen met het opzetten van een endocarditisteam in onze regio's. Wat zijn belangrijke aspecten qua structuur en functie

van een endocarditisteam? We hebben gemerkt dat het opzetten van een endocarditisteam lastig kan zijn. Daarom geven we aanvullend enkele praktische tips hiervoor. Ten slotte beschrijven we een casus (zie *figuur 2a*) om de functie en toegevoegde waarde van het endocarditisteam verder inzichtelijk te maken.

De structuur en functie van een endocarditisteam

Taken van het endocarditisteam⁵

- Centrale rol in de diagnostiek en therapie voor endocarditispatiënten, inclusief consultatie aan het bed door een internist-infectioloog, antimicrobial/diagnostic stewardship, overname en follow-up.
- Verbetering van de kwaliteit van zorg voor endocarditispatiënten (kwaliteitsverbeteringscyclus).
- Participatie in lokale en (inter)nationale patiëntregistraties voor de wetenschap, met publicatie van de mortaliteit en morbiditeit in het centrum.
- Patiënteducatieprogramma's.

Kenmerken van het referentiecentrum⁵

- Snelle toegang tot cardiothoracale chirurgie.
- Directe toegang tot diagnostiek: transthoracale (TTE) en slokdarm (TEE) echocardiografie, cardiaal diagnostische CT, MRI en nucleaire beeldvorming (¹⁸F-FDG PET/CT, eventueel SPECT/CT met radiogelabelde leukocyten).
- Endocarditisteam is fysiek aanwezig.

Samenstelling van het endocarditisteam⁵

Een aantal specialismen vormen het kernteam. Dit kernteam kan indien nodig worden uitgebreid.

- Kernteam: cardiologen met expertise op het gebied van echocardiografie en hartklepaandoeningen, cardiothoracaal chirurgen met expertise op het gebied van klepoperaties en endocarditis, internisten-infectioloog, artsen-microbioloog, radiologen en nucleair geneeskundigen met specifieke expertise op het gebied van endocarditis.

- Uitbreiding, per patiënt geïndiceerd: cardiologen met expertise op het gebied van pacemakers/implanteerbare cardioverter defibrillatoren of congenitale hartziekte, interventiecardiologen, neurologen, orthopeden, ziekenhuisapothekers met expertise op het gebied van spiegelmetingen/therapeutic drug monitoring (TDM) en de toepassing van farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD), vasculair chirurgen.

Patiëntenselectie⁵

- De selectie van patiënten dient dagelijks plaats te vinden, zodat de mate van urgentie kan worden beoordeeld. Deze selectie kan door de verschillende leden van het endocarditisteam worden uitgevoerd. Indien nodig kan er laagdrempelig onderling overlegd worden, eventueel in de dagelijkse hartteambespreking.
- Bespreking in het endocarditisteam:
 - Elke patiënt met (een gereede verdenking op) endocarditis, inclusief de patiënt met een *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie, kan worden aangeboden ter bespreking in het endocarditisteam. Zelfs bij patiënten met een 'recht-toe-recht-aan' klinisch beeld kan een bespreking in het multidisciplinaire team voordelen hebben. Aan de verwijzende centra is het advies om vooral in het begin laagdrempelig te zijn en alle patiënten te bespreken, zodat de werkwijze van het regionale endocarditisteam algemeen bekend wordt.
 - Voor patiënten met een niet-gecompliceerde endocarditis wordt regelmatig overleg met het endocarditisteam geadviseerd, met indien nodig consultatie en externe visitatie in het referentiecentrum (bewijsklasse IIa, level B). De intensiteit van dit contact is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt en de beschikbare en vereiste expertise in het aanmeldende centrum voor de verdere diagnostiek en behandeling.

- Overname naar referentiecentrum:
 - Gecompliceerde endocarditis: hartfalen (hemodynamische instabiliteit of decompensatie), abcesvorming (of holtevorming anderszins, bijvoorbeeld mycotisch aneurysma), neurologische of anderszins embolische complicaties.
 - Indicatie voor chirurgische therapie: hartfalen, ongecontroleerde infectie, preventie van embolievorming. Er wordt hierbij onderscheid gemaakt tussen *emergency* (binnen 24 uur), *urgency* (binnen 24 tot 72 uur) en *elective*. Bij de afweging voor het al dan niet uitvoeren van een chirurgische behandeling is het oordeel van de betrokken cardiothoracaal chirurg, maar ook de inschatting van de operabiliteit van de patiënt door de cardioloog cruciaal.
 - (Een verdenking op) *kunstklependocarditis*, omdat deze patiënten een hoog risico hebben op complicaties (waaronder klepdehiscentie) en vaak aanvullende diagnostiek (met geavanceerde scanapparatuur), ingewikkelde antibiotische behandeling en mogelijk een (acute) heroperatie (met hoge mortaliteit) nodig hebben.
 - Overwogen bij: device- of leadinfecties, recidief endocarditis, congenitale hartziekte of uitgebreide comorbiditeit die behandeling of verdere diagnostiek kan compliceren.

Endocarditisteambesprekingen

- Doel: hierin wordt een advies gegeven over overname, aanvullende diagnostiek, chirurgie, antimicrobiële therapie (type, dosering en doseringsschema, duur) en follow-up.
- Frequentie: wij denken dat het endocarditisteam bij voorkeur op vaste tijdstippen en minimaal eenmaal per week in zitting bijeen zou moeten komen, afhankelijk van het aanbod van patiënten. Mogelijk zijn in de eerste fase na de vormgeving van het team besprekingen op ad-hocbasis echter geschikter, afhankelijk van het aantal verwijzingen.

- Organisatie: besprekingen kunnen worden gestructureerd aan de hand van een vooraf opgesteld protocol (zie *figuur 1*).
 - Coördinatie: het is belangrijk dat één centraal persoon (een promovendus, arts-assistent, of medisch specialist; met een benoemde vervanger) verantwoordelijk is voor de voorbereiding van een bespreking, eventueel uitgevoerd door een secretariaat. Deze coördinator van het team dient alles omtrent een bespreking te organiseren.
 - Aanmelding: patiënten kunnen via een gestandaardiseerd aanmeldformulier worden aangemeld (input). Er dienen hierbij eisen te worden geformuleerd over de minimaal benodigde gegevens bij verwijzing van een patiënt.
 - Advisering: een bespreking resulteert in een gezamenlijk advies over de diagnostiek, therapie en follow-up van de ingebrachte patiënt (output). Berichtgeving hierover vindt idealiter plaats door middel van een brief of in het elektronisch patiëntendossier.
 - Follow-up: klinisch en poliklinisch na ontslag uit het ziekenhuis, met een geïndividualiseerde en klinisch gestuurde frequentie (idealiter 1, 3, 6 en 12 maanden). Waar nodig wordt hierbij beeldvorming ingepland, bijvoorbeeld bij kunstklependocarditis na de antimicrobiële therapie of na hartklepchirurgie voor het verkrijgen van een beeld van de anatomische uitgangssituatie.

Praktische tips bij het opzetten van een endocardisteam

1. Waar te beginnen?

Indien uw centrum kan fungeren als referentiecentrum, raden wij aan om: 1) een eigen endocarditisprotocol/richtlijn op te stellen voor het eigen referentiecentrum om de werkwijze en aanspreekpunten vast te stellen. Dit kan vervolgens worden gedeeld met verwijzende centra in de regio; 2) een gezamenlijk scanprotocol op te stellen voor het vergemakkelijken van adequate beeldvorming middels een 'one-stop-shop'-principe.

Vervolgens is het handig voor het opzetten van het endocardisteam zelf om per medisch specialisme twee dedicated endocarditisexperts te benoemen tot leden van het kernteam. Hiervan is er minimaal één aanwezig tijdens de bespreking, de

ander is beschikbaar als back-up.

Indien het endocardisteam is opgezet, informeer dan de betrokken specialisten (onder andere cardiologen, thoraxchirurgen, internisten-infectioloog, arts-microbioloog) in de mogelijk verwijzende centra in de regio. Leg uit wat de rol en het doel is van het team.

2. Een moment vinden voor overleg

Het is aan te bevelen om aan te haken op reeds bestaande logistiek. Hierbij lijkt de reguliere hartteambespreking (aanwezig: cardioloog, cardiothoracaal chirurg), die de meeste referentiecentra dagelijks zullen hebben, het meest aangewezen. Het is belangrijk om als volgende stap een internist-infectioloog, arts-microbioloog, radioloog, en nucleaire geneeskundige uit te nodigen voor deze bespreking. In het Erasmus Medisch Centrum (EMC) werd in januari 2016 op deze manier een begin gemaakt met het endocardisteam. Het bleek relatief gemakkelijk om bij het bespreken van een patiënt met (een verdenking op) endocarditis in de hartteambespreking, de betrokken arts-microbioloog, internist-infectioloog, radioloog, en nucleair geneeskundige aanvullend uit te nodigen. Zes maanden later, toen het aantal aanmeldingen vanuit de regio was toegenomen en gemiddeld twee tot drie patiënten per week werden besproken door een laagdrempeliger contact in de regio, kregen de endocardisteambesprekingen een vaste plek in het rooster. Ook hierbij werd gebruikgemaakt van bestaande logistiek: elke dinsdag en donderdag was er al een multidisciplinair overleg, waarbij zowel een cardioloog, cardiothoracaal chirurg en internist-infectioloog en/of arts-microbioloog aanwezig waren. Door de endocardisteambespreking direct aansluitend te organiseren, hoefden alleen de beeldvormend specialisten extra aanwezig te zijn.

Als vangnet zouden wij aanraden om aanvullend afspraken te maken over de vormgeving van een ad-hocteam dat kan worden opgeroepen als patiënten dienen te worden besproken in het endocardisteam maar niet kunnen wachten tot het volgende reguliere overleg. In het EMC heeft men de afspraak dat de cardioloog en thoraxchirurg die die dag op de intensive care staan de bespreking bijzitten, en dat de consultend arts-microbioloog of internist-infectioloog van die dag

hierbij aansluit.

3. Waar kunnen patiënten worden aangemeld?

Wij raden aan om patiënten voor het endocarditisteam aan te laten melden via een bestaand secretariaat, bijvoorbeeld het secretariaat van de thoraxchirurgie (waar verwijzingen voor het reguliere hartteam ook binnenkomen). Dit secretariaat kan vervolgens het endocarditisteam informeren via een speciaal e-mailadres, van waaruit de coördinator vervolgens actief de overige teamleden kan uitnodigen voor een bespreking. In deze uitnodiging kunnen de gegevens van de te bespreken patiënten en de eventuele verwijfsbrieven worden meegestuurd, zodat iedereen zich kan voorbereiden op de casus en waar nodig aanvullende gegevens alvast kunnen worden opgevraagd (bijvoorbeeld het antibiogram en MRC-waarden van een in een ander centrum gekweekte bacterie).

In het EMC werd een gezamenlijk e-mailadres gemaakt waartoe alle leden van het endocarditisteam toegang hebben. Via dit gezamenlijke e-mailadres kan intern worden overlegd over vragen van verwijzers, waarna gezamenlijk een antwoord kan worden geformuleerd.

Het is belangrijk om de logistiek omtrent aanmelding van patiënten en terugkoppeling over besproken patiënten duidelijk te vermelden bij verwijzers, bijvoorbeeld in een nieuwsbrief. Ook zakkaartjes of een website lenen zich hiervoor.

4. Welke minimale gegevens dienen verwijzers aan te leveren?

Wat betreft diagnostiek dienen verwijzers naar onze idee op zijn minst een goede echocardiografie aan te leveren (beelden, niet alleen de uitslag; en bij voorkeur óók TEE) voor de bespreking van hun patiënten. Tevens dienen de uitslagen van alle afgenomen bloedkweken te worden aangeleverd, inclusief informatie over het gebruik van antimicrobiële middelen tijdens de afname, incubatieduur,¹² gevoeligheidsspectrum en MRC-waarden indien van toepassing, en/of gerichte microbiologische testen (PCR, serologie). Patiënten aanmelden voor bespreking zonder dat de resultaten van deze onderzoeken bekend zijn is over het algemeen niet zinvol, tenzij zich spoedeisende complicaties voordoen. Verder is

informatie nodig over:

- de medische voorgeschiedenis;
- het klinisch beloop tot nu toe met de beschrijving van de actuele klinische toestand van de patiënt;
- de reeds ingestelde behandeling en alle eerder gegeven antibiotische therapie (doses en doseringsfrequentie);
- uitslagen van laboratoriumonderzoek (met name CRP, leucocytengetal, nier- en leverfunctie, spiegels van de antibiotica);
- gegevens over eventueel aanwezig kunstmateriaal (zoals kunstkleppen, vaatprothesen, devices, et cetera), inclusief implantatiedatum en operatieverslag (over bijvoorbeeld gebruik van BioGlue);
- resultaten van reeds verrichte aanvullende beeldvorming (CT, PET, MRI), alsook eerdere (controle-)beeldvorming van de thorax na eventuele kunstklepimplantatie die als uitgangs- en vergelijkingsmateriaal kan dienen;
- reeds ingezet focusonderzoek (bijvoorbeeld consult kaakchirurgie, colonoscopie).

Een duidelijke uitleg over de vereiste gegevens aan verwijzende centra is cruciaal en voorkomt onnodig werk voor het referentiecentrum. Een zakkaartje kan hulp bieden bij deze uitleg, maar de vereiste gegevens dienen ook te worden vermeld op het aanmeldformulier.

5. Wat te doen met acute patiënten?

Zoals acute patiënten met ernstig klepfalen niet eerst in het reguliere hartteam worden besproken voordat zij worden verwezen, dient er ook voor acute patiënten met (een verdenking op) endocarditis en ernstige complicaties een directe verwijzing naar het chirurgische centrum mogelijk te zijn. Ernstige complicaties zijn bijvoorbeeld ernstige kleplekkage, (gedeeltelijke) loslating van een klepprothese, of multipole septische embolieën als gevolg van grote vegetaties. Doorgaans zal directe verwijzing via de dienstdoende cardioloog of thoraxchirurg verlopen. Na de eventuele spoedoperatie is het aan te raden om de patiënt vervolgens alsnog te bespreken in het endocarditisteam, om eventuele aanvullende diagnostiek naar een porte d'entree of strooihaarden, de antibiotische nabehandeling en het vervolgbeloop vast te leggen.

6. Terugkoppeling (naar verwijzers)

Het is aan te bevelen om naar aanleiding van elke bespreking een brief op te stellen voor de verwijzer (ook voor patiënten uit het eigen centrum). Relevant om te vermelden is het klinisch beloop, de laboratorium- en kweekuitslagen, een chronologisch overzicht van alle toegediende antibiotica, resultaten van echocardiografie en aanvullende beeldvorming, en een weergave van de bespreking in het endocarditisteam met een conclusie en voorgesteld beleid. Het kan waardevol zijn om deze brieven te verzamelen voor wetenschappelijke, opleidings- en kwaliteitsdoeleinden.

De verwijzer kan ook telefonisch worden geïnformeerd over de adviezen voor verdere diagnostiek en/of beleid, zeker indien deze uit een ander centrum afkomstig is of niet aanwezig kon zijn bij de bespreking. Daarbij is de ervaring in het EMC dat het zinvol kan zijn om rechtstreeks contact op te nemen met de arts-microbioloog en/of de internist-infectioloog van het verwijzend centrum (door de arts-microbioloog of internist-infectioloog van het referentiecentrum), zeker indien het endocarditisteam voornemens is andere adviezen voor antibiotica te geven.

Ook de terugkoppeling de andere kant op, over het verdere klinische beloop van de besproken patiënt, naar allen die betrokkenen zijn bij de zorg van de patiënt is relevant. Hierdoor is er onder andere een leereffect van de leden van het endocarditisteam mogelijk.

7. Coördinatie en organisatie

De endocarditisteambespreking kan worden voorgezeten door een medisch specialist, arts-assistent of promovendus, bij voorkeur de coördinator. Belangrijk is dat de voorzitter een brugfunctie vervult tussen de verschillende leden van het endocarditisteam en zorgt voor een breed gedragen beleid. In het geval van patiënten uit het referentiecentrum kunnen deze worden ingebracht door de behandelend arts van elke patiënt. Voor externe patiënten van wie de verwijzers niet naar het referentiecentrum kunnen komen, zal een specialist of arts-assistent uit het eigen centrum zich moeten inlezen in de verwijzingsgegevens, desgewenst ontbrekende gegevens moeten opvragen, en de betreffende patiënt

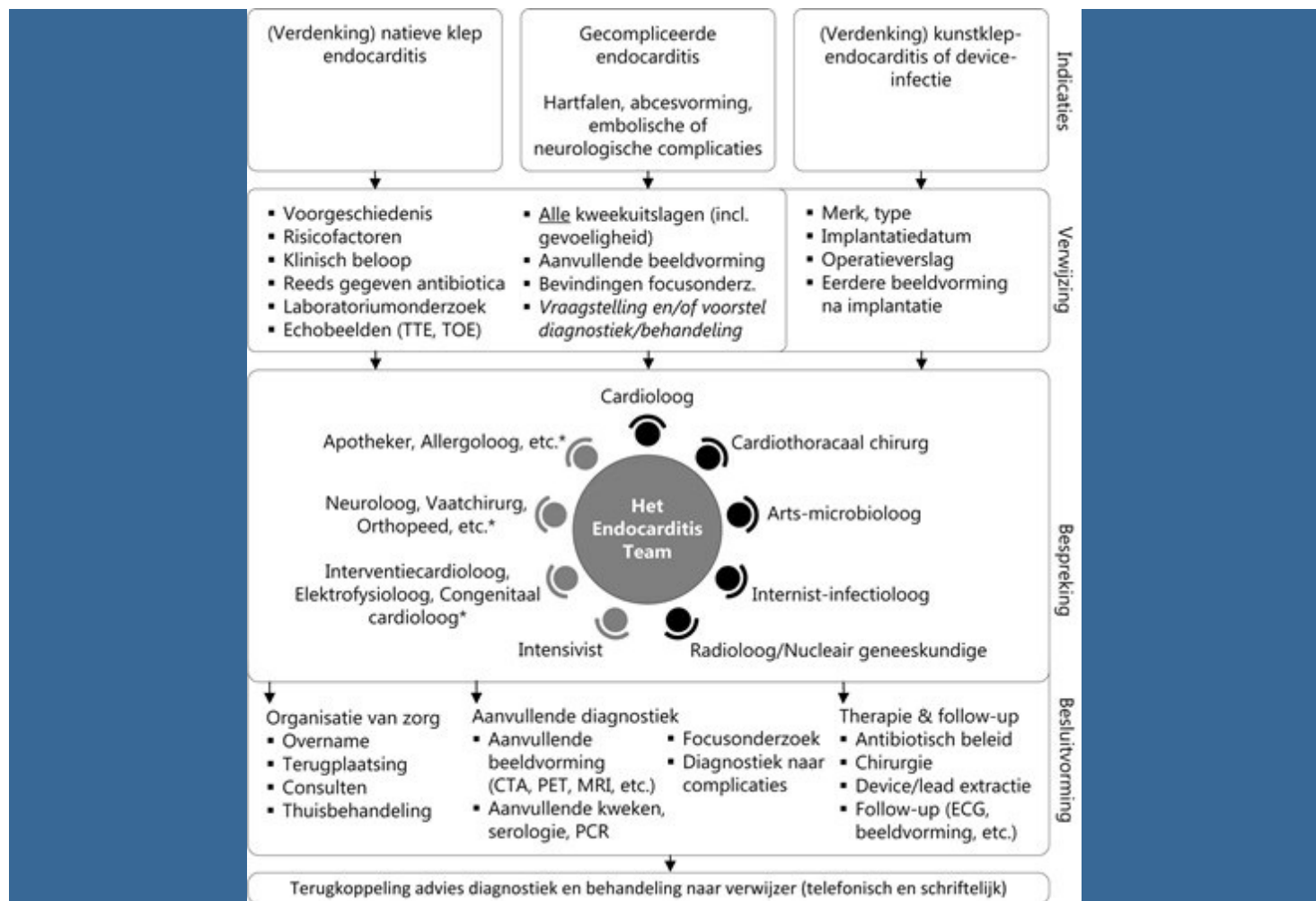
vervolgens moeten inbrengen tijdens de bespreking. Deze functies kunnen bijvoorbeeld ook goed worden vervuld door een promovendus met een geneeskundige achtergrond en enige klinische ervaring binnen de cardiologie en infectieziekten. Het valt aan te bevelen dat de degene die de patiënt inbrengt ook verantwoordelijk wordt gemaakt voor de verslaglegging.

Optimaliseer de klinische zorg voor uw endocarditispatiënten ook door multidisciplinaire bespreking in een kritisch en coöperatief endocarditisteam binnen het referentiecentrum in uw regio!

Referenties

1. Gomes A, Glaudemans AW, Touw DJ, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e1-14.
2. Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, et al. Medical versus surgical management of Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis. *Am J Med* 2006;119:147-54.
3. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387:882-93.
4. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.
5. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-128.
6. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435-86.
7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-185.
8. Erba PA, Habib G, Glaudemans AWJM, et al. The round table approach in infective endocarditis & cardiovascular implantable electronic devices infections: make your e-team come true. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1107-8.
9. Tomos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol* 2011;36:175-222.
10. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med* 2009;169:1290-8.
11. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2013;112:1171-6.
12. Varetas K, Taylor PC, Mukerjee C. Determination of the optimum incubation period of continuously monitored blood cultures from patients with suspected endocarditis or fungaemia. *Pathology* 2002;34:167-9.

Figuur 1. Vormgeving en operationaliteit van het endocarditisteam. Besprekingen dienen te worden gestructureerd aan de hand van een vooraf opgesteld protocol.



Opmerking: advies over de antimicrobiële behandeling betreft de keuze van de juiste middelen, dosis en doseringsschema, de duur en follow-up (spiegelmeting/ TDM en op geleide hiervan aanpassingen) en PK/PD-berekeningen op basis van MRC-bepalingen om optimale effectiviteit en minimale toxiciteit te borgen.

*Aanvullende specialismen, aanwezig op indicatie.

Figuur 2a.

Hoe het endocarditisteam van meerwaarde kan zijn

Een 32-jarige man werd voor bespreking in het endocarditisteam verwezen vanuit een perifeer ziekenhuis, waar hij was opgenomen in verband met 39,5 °C koorts en koude rillingen sinds enkele dagen. Zijn voorgeschiedenis vermeldde onder andere correctie van een Tetralogie van Fallot, met implantatie van een ventrikelseptumdefect (VSD)-patch in 1986 en een pulmonalishomograaft in 2000. Er waren geen klinische stigmata voor endocarditis. Bloedkweken waren een dag na opname al positief met een *Streptococcus oralis* (4/4 flesjes; MRC voor penicilline 0,125 mg/l), waarop gestart werd met 12 gram/24 uur benzylpenicilline. TEE liet geen vegetaties zien, maar wel enige verdikking van het intraventriculaire septum, ter plaatse van de VSD-patch, waar ter plaatse ook een echorijke densiteit werd gezien, geduid als verkalking. De pulmonalishomograaft was niet goed te visualiseren.

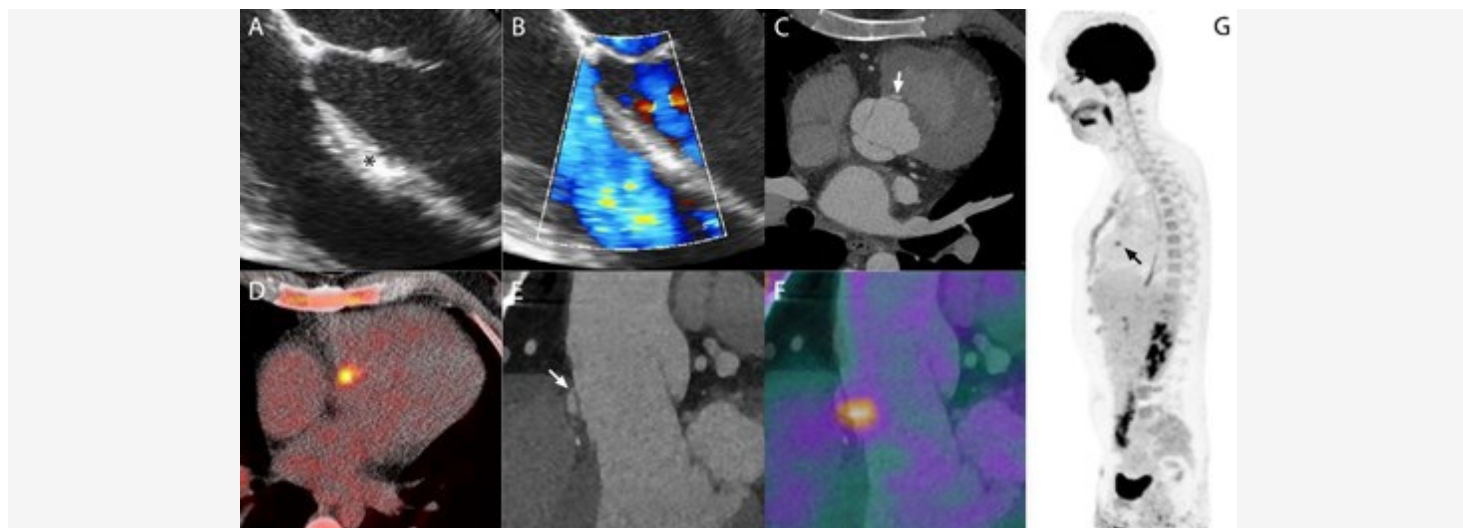
De casus werd in het endocarditisteam besproken en de echo's werden opnieuw beoordeeld. Gezien de atypische bevindingen op de echo, de indicatie voor PET/CT bij een pulmonalis 'kunstklep' volgens de ESC-richtlijn⁵, en het nog onzeker blijven van de diagnose bij alleen positieve kweken als aanwezig major Duke-criterium, werd geadviseerd om de patiënt in dagopname een PET met diagnostische CT-angiografie (CTA) te laten ondergaan in ons centrum. Tevens werd geadviseerd om gentamicine toe te voegen als behandeling van een (eventuele) endocarditis.

FDG-PET/CTA toonde een kleine subaortale holte ter plaatse van de VSD-patch, die nieuw was ten opzichte van eerdere CT beeldvorming van het hart en die op de PET sterk FDG-avide was, verdacht voor een klein mycotisch aneurysma. Deze bevinding werd in het endocarditisteamoverleg geïnterpreteerd als behorend bij infectieuze endocarditis. Omdat patiënt inmiddels goed reageerde op de antibiotica en er geen sprake was van shunting of hemodynamische instabiliteit, werd besloten uitsluitend een medicamenteus beleid te voeren. Aanvullend werd geadviseerd om een transthoracale echo en CTA na zes weken te herhalen ter herbeoordeling van het mycotisch aneurysma en de aanwezigheid van een indicatie voor alsnog cardiothoracale chirurgie te evalueren.

De bespreking van deze casus in het endocarditisteam leidde tot een wijziging in zowel diagnose als beleid, waarbij de diagnose endocarditis (van kunstmateriaal, in dit geval een VSD-patch) met meer zekerheid kon worden gesteld dankzij aanvullende beeldvorming in ons referentiecentrum. Daarnaast werd het antibioticabeleid aangepast door benzylpenicilline op te hogen naar 18 gram/24 uur.

Figuur 2b. FDG-PET met diagnostische CTA-scan van de patiënt in de gepresenteerde casus.

De transoesofageale (A) en doppleropname (B) van het septum, met een duidelijke gecalcificeerde verdikking ter plaatse van de VSD-patch (asterisk), toonden geen aanwijzingen voor een perforatie van het septum (c.q. links-rechts shunt). Aan de kleppen werden geen vegetaties of andere tekenen van de endocarditis gezien. De CTA (C, E) toonde echter, craniaal van de VSD-patch maar nog wel subaortaal, een kleine inmonding in het intraventriculaire septum (pijl), die zich vult met contrast en nieuw was ten opzichte van eerdere beeldvorming na plaatsing van de VSD-patch. De PET-scan (D, G) liet vervolgens zeer focaal intens verhoogde FDG-opname zien ter plaatse van deze inmonding, duidend op een infectieus proces (mycotisch aneurysma), wat goed te zien is op de gefuseerde PET/CTA beelden (F). Hiermee kon de diagnose endocarditis (van de VSD-patch) worden gesteld.



Influenzaseizoen 2016/2017 in Nederland

Langdurige epidemie voornamelijk veroorzaakt door influenza A(H3N2)-virussen

Guus Rimmelzwaan, Gé Donker, Adam Meijer, Wim van der Hoek, Marit de Lange, Ron Fouchier, Jan de Jong†, Marion Koopmans

Samenvatting

De influenza-epidemie van het seizoen 2016/2017 begon in week 48 van 2016 en duurde 15 weken. De hoogste incidentie van influenza-achtig ziektebeelden werd gezien tussen week 51 van 2016 en week 5 van 2017.

Influenzavirussen van het H3N2-subtype waren dit seizoen verreweg de belangrijkste veroorzakers van influenza-activiteit. Fylogenetische analyse van dit subtype virussen toonde aan dat de meeste behoorden tot clade 3C.2a1, die echter heterogeen was en bestond uit subgroepen met verschillende aminozuursubstituties die belangrijk waren voor antigeniciteit. Desondanks was de effectiviteit van het vaccin om infectie te voorkomen circa 47 procent. Influenzavirussen van het H1N1pdm09-subtype leverden een geringe bijdrage aan de epidemie, net als influenza B-virussen die voornamelijk behoorden tot de B/Yamagata/16/88-lijn, zoals ook elders in Europa werd waargenomen.

Voor het seizoen 2017/2018 op het noordelijk halfrond heeft de WHO de volgende vaccinsamenstelling aanbevolen:¹

- voor A(H1N1)pdm09: een A/Michigan/45/2015-achtig virus;
- voor A(H3N2): een A/Hong Kong/4801/2014-achtig virus;
- voor B: een B/Brisbane/60/2008-achtig virus, van de lijn B/Victoria/2/87.

Van de 990 virussen die zijn getest op gevoeligheid voor neuraminidaseremmers bleek één A(H3N2)-virus een verlaagde gevoeligheid voor zanamivir te hebben en normale gevoeligheid voor oseltamivir en één A(H1N1)pdm09-virus

resistent tegen oseltamivir. Alle 62 onderzochte influenza A-virussen bleken resistent te zijn tegen M2-ionkanaalblockers.

Abstract

The influenza epidemic of the 2016/2017 season in the Netherlands lasted for 15 weeks and was dominated by influenza A viruses of the H3N2 subtype, predominantly of clade 3C.2a1. In addition, influenza B viruses were detected, predominantly of the lineage B/Yamagata/16/88, which displayed antigenic drift compared to viruses that circulated in the previous influenza season. Influenza B viruses of the B/Victoria/2/87-lineage were detected sporadically. Influenza A(H1N1)pdm09 viruses were also sporadically detected that were antigenically indistinguishable from the viruses that have circulated since 2009.

In memoriam

Op 15 april van 2017 bereikte ons het trieste bericht dat Jan de Jong op 81-jarige leeftijd was overleden. Jan heeft zich jaren lang ingezet voor de influenzasurveillance in Nederland, eerst bij het RIVM in Bilthoven en later bij het Erasmus MC in Rotterdam. Met name zijn kritische blik op de antigenetische karakterisering van

Erasmus MC, afdeling Viroscience, Nationaal Influenza Centrum, Rotterdam, prof. dr. G.F. Rimmelzwaan, prof. dr. R.A.M. Fouchier, prof. dr. M.P.G. Koopmans, virologen. NIVEL Zorgregistraties eerste lijn, Utrecht, dr. G.A. Donker, huisarts-epidemioloog. RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven, dr. A. Meijer, viroloog, dr. W. van der Hoek, arts-epidemioloog, drs. M.M.A. de Lange, epidemioloog, dr. J.C. de Jong†, zie 'In memoriam'. Correspondentieadres: prof. dr. G.F. Rimmelzwaan (g.rimmelzwaan@erasmusmc.nl).

influenzavirussen met behulp van de hemagglutinatieremmingstest en de interpretatie van de resultaten waren van onschatbare waarde. Als een van de eersten toonde hij aan dat het passeren van influenzavirussen in bebroede kippeneieren antigenetische veranderingen tot gevolg kan hebben.² Ook speelde hij een cruciale rol bij het vaststellen van de eerste uitbraak van aviaire influenza A/H5N1 in HongKong.³ Ondanks dat hij de pensioengerechtigde leeftijd ruimschoots gepasseerd was, bleef Jan met veel passie betrokken bij de surveillancetaken van het Nationaal Influenza Centrum en is hij zich hier belangeloos voor blijven inzetten. Zijn kennis over influenzavirussen was ongeëvenaard en een belangrijke bron van informatie voor de nieuwe generatie influenzaonderzoekers. We blijven ons Jan herinneren als een sociaal bewogen en vriendelijk persoon, die altijd interesse en compassie toonde voor de mensen om hem heen. Zijn aanwezigheid op de afdeling Viroscience van het Erasmus MC wordt buitengewoon gemist.

Influenzavirussen

Influenzavirussen worden onderverdeeld in de typen A, B, C en D. Binnen type A worden subtypen onderscheiden, waarvan thans A(H3N2) en A(H1N1)pdm09 bij de mens voorkomen.⁴ Binnen type B worden twee fylogenetische lijnen onderscheiden, de B/Victoria/2/87-lijn en de B/Yamagata/16/88-lijn, die ook antigenetisch verschillen.⁵ Alle humane influenza A- en B-virussen ondergaan regelmatig kleine antigenetische veranderingen ('antigene drift') die historisch gezien worden bepaald met de hemagglutinatieremmingstest (HAR).^{4,6} Het in Nederland gebruikte influenzavaccin is trivalent en bevat geïnactiveerd virus van beide A-subtypen en een van de twee B-lijnen en wordt jaarlijks door de WHO aangepast aan de antigenetische veranderingen die bij de epidemische virussen worden waargenomen.

Influenzasurveillance

De influenzasurveillance wordt in Nederland al jaren op een vergelijkbare manier uitgevoerd door een aantal instituten en instanties.⁷

Elk jaar wordt tijdens het griepseizoen de klinische influenza-activiteit gekwantificeerd door het aantal patiënten te registreren dat zich met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) wekelijks bij de huisarts meldt. Tevens wordt het aantal patiënten met een acute respiratoire infectie anders dan IAZ geregistreerd. Daarnaast worden virussen die worden gedetecteerd in respiratoire monsters van huisarts- en ziekenhuispatiënten genetisch en antigenetisch gekarakteriseerd en wordt hun gevoeligheid voor antivirale middelen vastgesteld.

De Nederlandse bevindingen worden wekelijks gerapporteerd aan het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) en de WHO. Tevens wordt een selectie van de Nederlandse virusisolaten naar het WHO Collaborating Centre in Londen gestuurd voor aanvullend vergelijkend onderzoek.

Resultaten en discussie

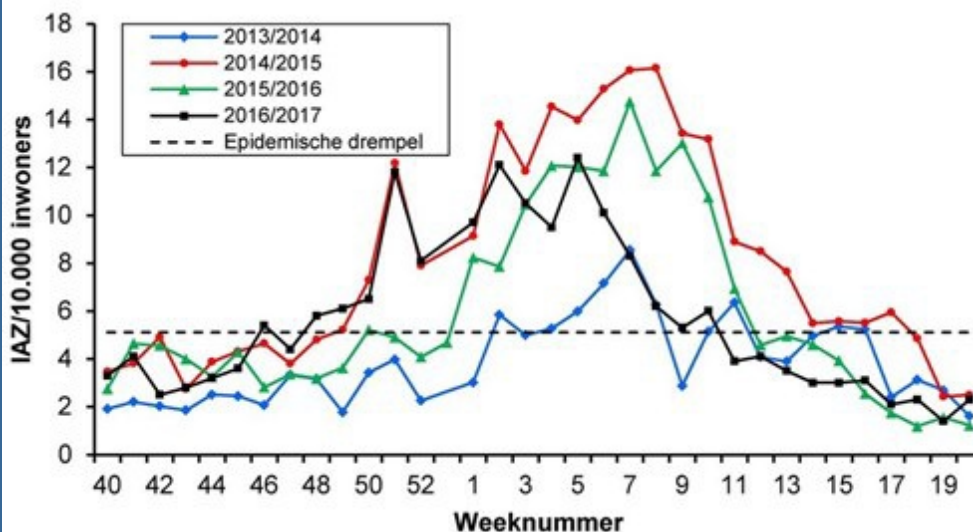
De influenza-epidemie van het seizoen 2016/2017

Gegevens van NIVEL Zorgregistraties eerste lijn lieten zien dat de influenza-epidemie van het seizoen 2016/2017 in week 48 van 2016 de epidemische drempel van 5,1 patiënten met IAZ per 10.000 inwoners (zie *figuur 1*) overschreed. Met 15 weken was, net als het seizoen 2014/2015, sprake van een influenza-epidemie die langer duurde dan het gemiddelde van negen weken in de afgelopen 20 jaar. De hoogste incidentie van influenza-achtig ziektebeelden werd gezien tussen week 51 van 2016 en week 5 van 2017.⁸

Overzicht van de onderzochte influenzavirussen

Van alle in het seizoen 2016/2017 onderzochte influenzavirussen met monsterafnamedatum in week 40/2016 tot en met week 20/2017 waargenomen bij patiënten met IAZ of ARI door NIVEL/RIVM (respectievelijk $n = 197$ en $n = 77$) en door het Erasmus MC van diagnostische laboratoria ontvangen virussen ($n = 3372$) (zie *tabel 1*, *figuren 2A en B* en *figuur 3*), bleken verreweg de meeste van het type A te zijn (respectievelijk 96 en 98 procent). Daarvan was de overgrote

Figuur 1. Klinische influenza-activiteit in Nederland in de seizoenen 2013/2014 tot en met 2016/2017 (zwarte lijn) weergegeven als het wekelijkse aantal patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) per 10.000 inwoners, aangemeld bij de huisartsenpeilstations van week 40 tot en met week 20 van het volgende jaar. Bron: NIVEL Zorgregistraties eerste lijn. Week 53 geldt alleen voor seizoen 2015/2016.



meerderheid van het H3N2-subtype en werden slechts sporadisch virussen van het H1N1pdm09-subtype waargenomen. Van de influenza B-virussen, die dus een klein aandeel hadden in de epidemie van dit seizoen, bleken de meeste van de B/Yamagata/16/88-lijn te zijn. Overigens was deze lijn niet vertegenwoordigd in het trivalente vaccin dat in Nederland wordt gebruikt. Slechts sporadisch werden influenza B-virussen van de B/Victoria/2/87-lijn waargenomen.

Karakterisering van influenza A(H1N1)pdm09-virussen

A(H1N1)pdm09-virussen veroorzaakten de pandemie van 2009 en hebben na hun introductie in de humane bevolking nog geen significante antigene drift laten zien. Het vaccin heeft derhalve goede bescherming geboden tegen de epidemische A(H1N1)pdm09-virussen (zie tabel 2). Desondanks heeft de WHO besloten om voor het seizoen 2017/2018 de huidige vaccinstam A/California/7/2009 te vervangen door een andere omdat met sera van gevaccineerde individuen tegen sommige recent gedetecteerde virussen een slechte reactiviteit werd waargenomen. Met deze beslissing hoopt men het optreden van antigene drift binnen dit subtype volgend jaar voor te zijn.

Fylogenetische analyse lokaliseerde alle vier onderzochte A(H1N1)pdm09-influenzavirussen in

clade 6B.1.

Karakterisering van influenza A(H3N2)-virussen

Al enige jaren blijkt de antigenetische karakterisering van A(H3N2)-virussen problematisch. Veel van de recent geïsoleerde influenza A(H3N2)-virussen vertonen geen enkele hemagglutinatie (HA)-activiteit. Van sommige virussen die nog wel hemagglutinatie vertonen, bleek deze gevoelig voor het toedienen van de neuraminidaseremmer oseltamivir, wat betekent dat het neuraminidase en niet hemagglutinine verantwoordelijk was voor de HA-activiteit.⁹⁻¹¹

Slechts een zeer klein aantal virussen laat nog HA-activiteit zien in de aanwezigheid van oseltamivir. Daarom is voor de antigenetische karakterisering van A(H3N2)-virussen vaak aanvullend onderzoek nodig met behulp van alternatieve serologische assays die niet afhankelijk zijn van hemagglutinerend vermogen van deze virussen, zoals virusneutralisatie-(VN) assays. Ook wij hebben een dergelijke assay ontwikkeld¹² en gebruikt voor de karakterisering van A(H3N2)-virussen van dit seizoen.

Zoals uit tabel 3 blijkt laten virussen geïsoleerd in het seizoen 2016/2017 een heterogene reactiviteit zien met sera opgewekt tegen de vaccinstam

Tabel 1. Influenzavirusdetecties door het NIC-RIVM in respiratoire monsters van patiënten met IAZ of ARI, gemeld door de peilstations en influenzavirussen, ontvangen door het NIC-Erasmus MC uit Nederlandse diagnostische laboratoria van week 40 van 2016 tot en met week 20 van 2017.

Bron van virusdetecties	Type-A	Type-B		
NIVEL/NIC-RIVM	189 (96%)/64 (83%)	8 (4%)/13 (17%)		
IAZ/ARI (n=197/77)	Subtype			
	Fylogenetische lijn			
	H1N1pdm09	H3N2	B/Victoria/2/87	B/Yamagata/16/88
	2 (1%)/1 (2%)	187 (99%)/63 (98%)	1 (12%)/3 (23%)	7 (88%)/10 (77%)
Diagnostische laboratoria/NIC-EMC (n=3372)	3228 (97%)		91 (3%)	
	Subtype (n=2645)		Fylogenetische lijn (n=63)	
	H1N1pdm09	H3N2	B/Victoria/2/87	B/Yamagata/16/88
	8 (<1%)	2637 (>99%)	5 (8%)	58 (92%)

en representatieve epidemische stammen. Influenzavirus A/NL/757/17 lijkt antigenetisch overeen te komen met de gebuikte vaccinstam X-263B, die is gebaseerd op de referentiestam A/Hong Kong/4801/2014. Daar staat tegenover dat het antiserum opgewekt tegen de vaccinstam vrijwel geen reactiviteit laat zien tegen de epidemische stammen A/NL/499/2017 en A/NL/751/2017. Deze drie virussen verschillen in aminozuurvolgorde op posities die belangrijk zijn voor antigeniciteit en die de verschillen in VN-titers mogelijk kunnen verklaren (zie *figuur 4*). Het vaccin zal dus tegen sommige groepen A(H3N2)-virussen wel goede bescherming hebben geboden en tegen andere niet.

Omdat volgens de WHO de meeste virussen antigenetisch toch lijken op de gebruikte vaccinstam voor dit subtype en het niet gemakkelijk blijkt om een nieuwe representatieve stam te kiezen die de heterogeniteit van virussen binnen dit subtype dekt, is besloten om de huidige vaccinstam voor het volgend seizoen te handhaven. Ook nucleotidesequentie-analyse liet een hoge mate van heterogeniteit zien binnen de A(H3N2)-virussen van het afgelopen seizoen.

Op het NIC werden 98 willekeurig geselecteerde A(H3N2)-virussen fylogenetisch geanalyseerd. Hiervan behoorden er 97 tot clade 3C.2a en 79 tot clade 3C.2a1 (zie *figuur 4*). De virussen binnen deze clades waren heterogeen en konden worden verdeeld in verschillende subgroepen

met aminozuursubstituties op posities van het hemagglutinine die belangrijk zijn voor de antigeniciteit ten opzichte van de vaccinstam (zie *figuur 4*). Ook elders in Europa werden voornamelijk virussen uit clades 3C.2a en 3C.2a1 gevonden. Zoals boven aangegeven adviseerde de WHO in februari van 2017 de huidige A(H3N2)-vaccinreferentiestam A/Hong Kong/4801/2014 opnieuw te gebruiken voor het komende seizoen.¹

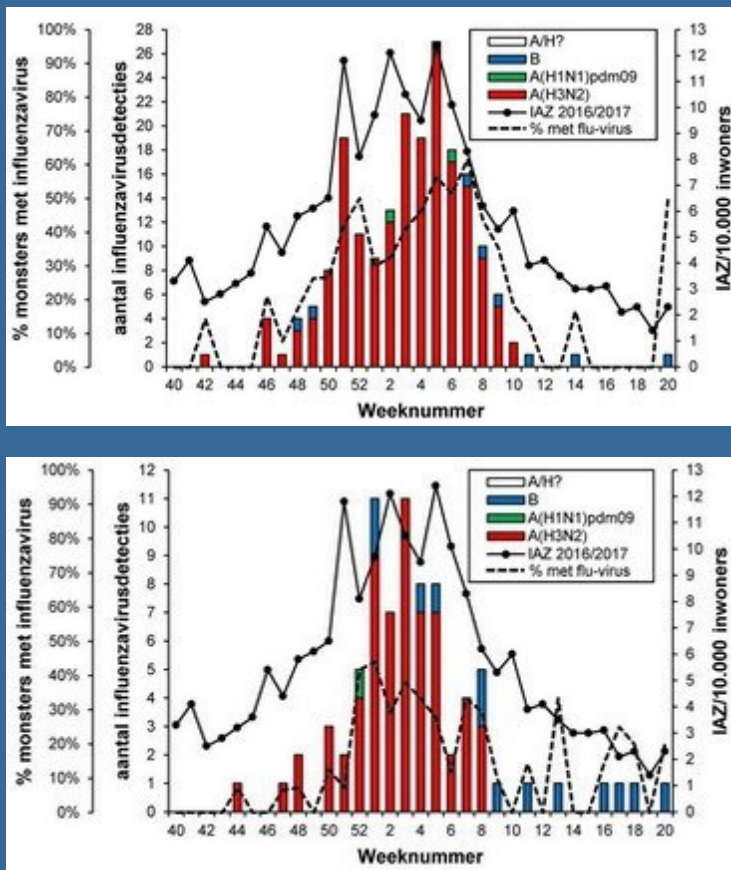
Karakterisering van influenza B-virussen van de B/Victoria/2/87-lijn

Virussen van de influenza B/Victoria/2/87-lijn werden in het seizoen 2016/2017 slechts sporadisch waargenomen en vertonen antigene drift sinds 2012. Antisera tegen oudere epidemische stammen zoals B/NL/441/2012, B/NL/2241/2013, B/NL/76/2014 en B/NL/2914/2015 gaven titers tegen virussen uit 2016/2017 die een factor 4 of meer lager waren dan de corresponderende homologe titers (zie). Fylogenetische analyse liet zien dat alle drie onderzochte B/Victoria/2/87-lijn virussen behoorden tot clade 1A.

Karakterisering van influenza B-virussen van de B/Yamagata/16/88-lijn

De meeste influenza B-virussen die dit seizoen werden waargenomen waren van de B/Yamagata/16/88-lijn, die niet vertegenwoordigd was in het vaccin. Daarom zal het vaccin tegen deze influenza B-virussen slechte bescherming hebben geboden.

Figuur 2A/B. Virusdetecties in het influenzaseizoen 2016/2017 in door de peilstations afgenomen monsters van patiënten gediagnosticeerd met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) (A) of een andere acute respiratoire infectie (ARI) (B). Afgebeeld zijn de wekelijkse aantallen influenzavirusdetecties, opgesplitst naar (sub)type. De aantallen zijn weergegeven als balken en als percentage van de monsters waarin een influenzavirus werd aangetroffen (stippelijijn), af te lezen op de linker verticale as. Ook het aantal IAZ per 10.000 inwoners per week is weergegeven, af te lezen op de rechter verticale as.



Ook binnen deze lijn van influenza B-virussen is sinds het seizoen 2015/2016 antigene drift opgetreden. Zoals uit *tabel 5* blijkt gaven antisera opgewekt tegen de oude epidemische stammen B/NL/257/2014, B/NL/1551/2015 en B/NL/3066/15, respectievelijk uit de seizoenen 2013/2015, 2014/2015 en 2015/2016 beduidend lagere titers tegen de meeste in Nederland in 2016/2017 verkregen virusisolaten, dan de corresponderende homologe titers (zie *tabel 5*). Ook het antiserum opgewekt tegen de oude vaccinstam van de B/Yamagata/16/88-lijn, B/Phuket/3073/2013, liet een slechte reactiviteit zien met de meeste B/Yamagata/16/88-virussen van dit seizoen.

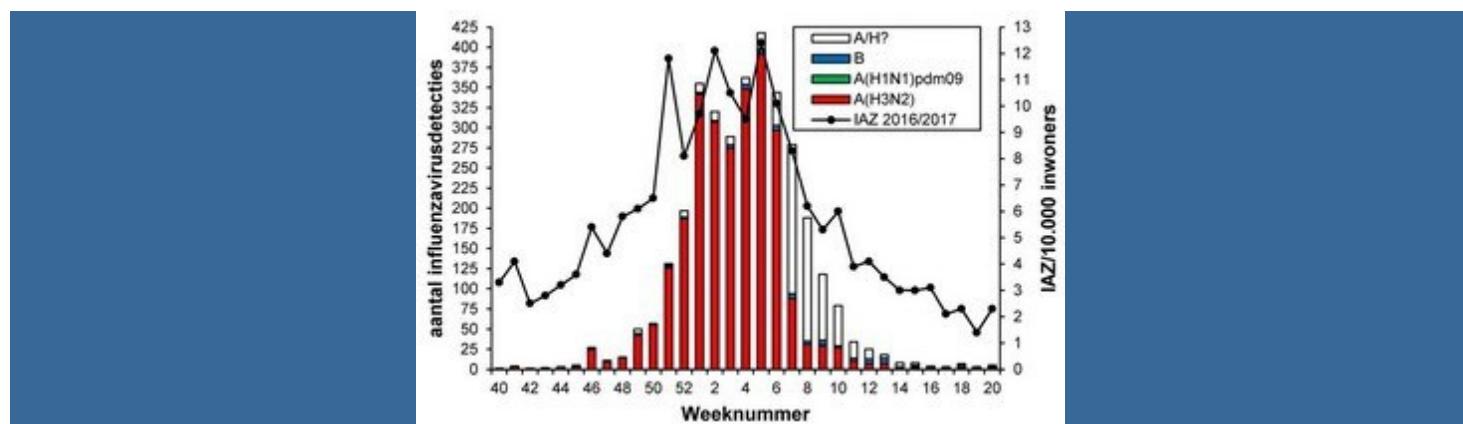
Fylogenetische analyse liet zien dat alle 15 onderzochte B/Yamagata/16/88-lijnvirussen van

2016/2017 behoorden tot clade 3, waarin zich ook de oude vaccinstam B/Phuket/3073/2013 bevindt.

Een geval van varkensinfluenza bij een kind

In oktober van 2016 is in Nederland bij een kind een ernstige acute luchtweginfectie met een varkensinfluenzavirus vastgesteld. Het betrof een infectie met een varkens A(H1N1)-influenzavirus van de zogenoemde Euro-Aziatische vogellijn. Het kind had een varkensstal bezocht en een vergelijkbaar virus werd bij varkens aangetroffen. De patiënt is na intensieve behandeling volledig hersteld en verspreiding van het virus kon niet worden aangetoond.¹³ Zoönotische infecties met varkensvirussen die tot ernstige ziekte leiden zijn zeldzaam en worden daarom sporadisch gediagnostiseerd.

Figuur 3. Virussen in het influenzaseizoen 2016/2017 verzonden naar het Erasmus MC vanuit diagnostische ziekenhuislaboratoria. Afgebeeld zijn de wekelijkse aantallen virussen, opgesplitst naar (sub)type. De aantallen zijn weergegeven als balken, af te lezen op de linker verticale as. Ook het aantal IAZ per 10.000 inwoners per week is weergegeven, af te lezen op de rechter verticale as.



Vaccineffectiviteit

Preliminare schattingen van de vaccineffectiviteit in Canada en Europa lieten zien dat de overall effectiviteit van het vaccin tegen influenza A(H3N2)-virussen ongeveer 40 procent bedroeg.^{14,15} Het circuleren van veel antigenetisch verschillende virussen van dit subtype heeft waarschijnlijk bijgedragen aan suboptimale vaccineffectiviteit. Hoewel suboptimaal, was de vaccineffectiviteit wel veel beter dan in het ook door A(H3N2)-virussen gedomineerde seizoen 2014/2015, toen de vaccinstam van de 3C.3a clade maar weinig bescherming bood tegen de circulerende virussen van de 3C.3a clade. Ook in Nederland werd vaccineffectiviteit gemeten en vergeleken met die gezien in andere landen van Europa. In Nederland werd de vaccineffectiviteit als geheel geschat op 47 procent.¹⁵ Met name bij ouderen boven de 60 jaar werd een hogere vaccineffectiviteit gezien dan elders in Europa. Een goede verklaring hiervoor ontbreekt, maar mogelijk hebben regionale verschillen in de circulatie van antigenetisch verschillende virussen een rol gespeeld.

Vaccinsamenstelling voor het seizoen 2017/2018

In februari 2017 adviseerde de WHO voor het influenzavaccin voor het seizoen 2016/2017 op het noordelijk halfrond de volgende samenstelling.¹²

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-achtig virus;
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-achtig virus – een clade 3C.2a virus;

- B/Brisbane/60/2008-achtig virus – een virus van de B/Victoria/2/87-lijn.

Gevoeligheid voor antivirale middelen

Uit het seizoen 2016/2017 werden 990 influenzavirussen – 12 A(H1N1)pdm09, 964 A(H3N2) en 14 type B – onderzocht op gevoeligheid voor antivirale middelen. Eén A(H3N2)-virus had fenotypisch een verlaagde gevoeligheid voor zanamivir en normale gevoeligheid voor oseltamivir. Er werden echter geen aminozuursubstituties gevonden die dit kunnen verklaren. Eén A(H1N1)pdm09-virus (uit twee sequentiële monsters van een met oseltamivir behandelde patiënt) was resistent tegen oseltamivir met een H275Y-aminozuursubstitutie in het neuraminidase. Voor de overige geteste influenza A- en B-virussen werden geen aanwijzingen gevonden voor resistentie tegen de neuraminidaseremmers. Alle 62 geteste influenza A-virussen bleken resistent te zijn tegen M2-ionkanaalblockers.

Conclusie

De influenza-epidemie van het seizoen 2016/2017 duurde 15 weken en werd gedomineerd door A(H3N2)-virussen van vooral clade 3C.2a1. Daarnaast werden ook influenza B-virussen van met name de fylogenetische lijn B/Yamagata/11/86 waargenomen, die ten opzichte van het vorige influenzaseizoen antigene drift lieten zien. Virussen van de B/Victoria/2/87-lijn werden sporadisch aangetroffen. Sporadisch werden ook influenza A(H1N1)pdm09-virussen aangetroffen, die antigenetisch niet te onderscheiden waren van de virussen die sinds 2009

Tabel 2. Antigenetische analyse van Nederlandse influenza A(H1N1)pdm09-virusisolaten uit het seizoen 2016/2017. Weergegeven zijn de titers van frettenantiserum bereid met referentiestammen, de vaccinstam en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een hemagglutinatieremmingstest (HAR) met kalkoenerythrocyten.

Virusstam	Seizoen	HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met						
		A/California	X-181	IVR-18	NL/602/09	NL148/15	NL/2917/15	NL/502/17
A/California/7/2009#		1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280
X-181 [^]		2560	1280	2560	1280	2560	2560	2560
IVR-180 ^{^^}		640	320	1280	1280	1280	2560	2560
A/NL/602/2009	2009/10	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280
A/NL/148/2015	2014/15	2560	1280	2560	2560	5120	5120	5120
A/NL/2917/2015	2015/16	1280	1280	2560	2560	2560	2560	2560
A/NL/502/2017	2016/17	1280	1280	2560	2560	2560	5120	5120

* Alle virusstammen werden geïsoleerd op eieren of MDCK-cellen en kregen ten minste de laatste passage op MDCK-cellen. Virusnamen: de laatste twee cijfers geven het jaar aan waarin de stam werd geïsoleerd. De titer in de HAR is de omgekeerde waarde van de hoogste verdunning van het frettenantiserum in de betreffende kolom die de hemagglutinatatie van kalkoenerythrocyten nog juist volledig remt door een standaarddosis van het influenzavirus in de betreffende rij. Homologe titers zijn vet gedrukt. Verschillen tussen titers uit verschillende kolommen zijn niet informatief. Binnen één kolom zijn de titers wel vergelijkbaar, waarbij alleen titerverschillen van ten minste een factor vier als significant worden beschouwd.

A/California/4/2009 is nauw verwant aan A/California/7/2009, dat de WHO-A(H1N1)-vaccinreferentiestam was voor de seizoenen 2010/2011 tot en met 2015/2016.

[^] X-181, een reassortant van A/California/7/2009, was de vaccinstam voor de seizoenen 2012/2013 tot en met 2016/2017.

^{^^} IVR-180 is een reassortant virus van A/Singapore/GP1908/15, nauw verwant aan A/Michigan/045/15, dat de vaccinreferentiestam is voor het seizoen 2017/2018.

hebben gecirculeerd.

Dankbetuigingen

Ook in het seizoen 2016/2017 waren de bijdragen van de peilstationhuisartsen van NIVEL Zorgregistraties eerste lijn (registratie van gevallen van IAZ en verzending van klinische monsters naar het NIC-RIVM) essentieel voor de influenzasurveillance in Nederland. Zonder de bereidwilligheid van de hoofden van de diagnostische laboratoria om influenzaviruspreparaten naar het Erasmus MC te sturen, was deze surveillance evenmin mogelijk geweest.

The authors gratefully acknowledge the generous gift of influenza reference viruses and antisera from Dr. J. McCauley from the World Influenza Centre in London.

De auteurs danken R. van Beek, M. Pronk, M. Silva (het NIC-Erasmus MC), M. Bagheri, T. Marzec, G. Gonderski, S. van den Brink, A-M. van den Brandt, P. Overduin en A. Teirlinck (het NIC-RIVM) en E. Wentink, M. Heshusius-van Valen

en J. Gravestijn (NIVEL) voor de uitstekende technische ondersteuning.

Referenties

1. WHO 2017. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec* 2017;92:117-28.
2. Schild GC, Oxford JS, de Jong JC, Webster RG. Evidence for host-cell selection of influenza virus antigenic variants. *Nature* 1983;303:706-9.
3. De Jong JC, Claas EC, Osterhaus AD, et al. A pandemic warning? *Nature* 1997;389:554.
4. Shaw ML, Palese P. Orthomyxoviridae. In: Knipe, DM, Howley, PM (eds). *Fields Virology*, 6th ed. (2013), Chapter 40, pp 1151-1185. Wolters Kluwer, Philadelphia.
5. Lindstrom SE, Hiromoto Y, Nishimura H, et al. Comparative analysis of evolutionary mechanisms of the hemagglutinin and three internal protein genes of influenza B virus: multiple cocirculating lineages and frequent reassortment of the NP, M, and NS genes. *J Virol* 1999;73:4413-26.
6. De Jong JC, Meijer A, Donker GA, et al. Het influenzaseizoen 2013/14 in Nederland: lage influenza-activiteit. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2014;22:153-61.
7. De Jong JC, Meijer A, Donker GA, et al. Influenzaseizoen 2015/2016 in Nederland werd beheerst door influenza A(H1N1)pdm09- en B/Victoria/2/87-lijn-virussen. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2016;24:181-7.

8. Teirlinck AC, van Asten L, Brandsema PS, et al. Annual report surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2016/2017. RIVM report number: 2017-0096, Bilthoven, 2017.
9. Lin YP, Gregory V, Collins P, et al. Neuraminidase receptor-binding variants of human influenza A(H3N2) viruses resulting from substitution of aspartic acid 151 in the catalytic site: a role in virus attachment? J Virol 2010;84:6769-81.
10. Mögling R, Richard MJ, van der Vliet S, et al. Neuraminidase-mediated hemagglutination of recent human influenza A(H3N2) viruses is determined by arginine 150 flanking the neuraminidase catalytic site. J Gen Virol 2017;98:1274-81.
11. Van Baalen CA, Els C, Sprong L, et al. Detection of non-hemagglutinating influenza A(H3) viruses by ELISA in quantitative influenza virus culture. J Clin Microbiol 2014;52:1672-7.
12. Van Baalen CA, Jeeninga R, Penders G, et al. ViroSpot™ microneutralization assay for antigenic characterization of influenza viruses. Vaccine 2017;35:46-52.
13. Fraaij PL, Wildschut ED, Houmes RJ, et al. Severe acute respiratory infection caused by swine influenza virus in a child necessitating extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), the Netherlands, October 2016. Euro Surveill 2016;21. pii: 30416.
14. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, et al. Interim estimates of 2016/17 vaccine effectiveness against influenza A(H3N2), Canada, January 2017. Euro Surveill 2017 22. pii: 30460.
15. Kissling E, Rondy M; I-MOVE/I-MOVE+ study team. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe. Euro Surveill 2017 22. pii: 30464.

Tabel 3. Antigenetische analyse van Nederlandse influenza A(H3N2)-virusisolaten uit het seizoen 2016/2017. Weergegeven zijn de titers van frettenantisera bereid met referentiestammen, de vaccinstam en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een virusneutralisatie (VN)-test.

Virusstam	Seizoen	VN-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met								
		NIB-88	X-263B	HK/4801/14	NL/2249/13	NL/1810/15	NL/2413/16	NL/499/17	NL/757/17	NL/751/17
				14	13	15	16	17	17	
NIB-88#		320	< 20	20	20	< 20	20	20	20	
X-263B ^		< 20	2560	320	40	640	80	80	40	
A/HK/4801/14		< 20	2560	640	40	640	320	320	80	
A/NL/2249/13	2012/13	20	40	20	320	20	20	20	< 20	
A/NL/1810/15	2014/15	< 20	20	< 20	< 20	160	40	< 20	< 20	
A/NL/2413/16	2015/16	< 20	< 20	40	< 20	40	160	NT	NT	
A/NL/499/17	2016/17	< 20	< 20	40	40	40	2560	2560	< 20	
A/NL/757/17	2016/17	< 20	2560	640	160	640	320	2560	1280	
A/NL/751/17	2016/17	20	< 20	< 20	< 20	< 20	40	160	< 20	

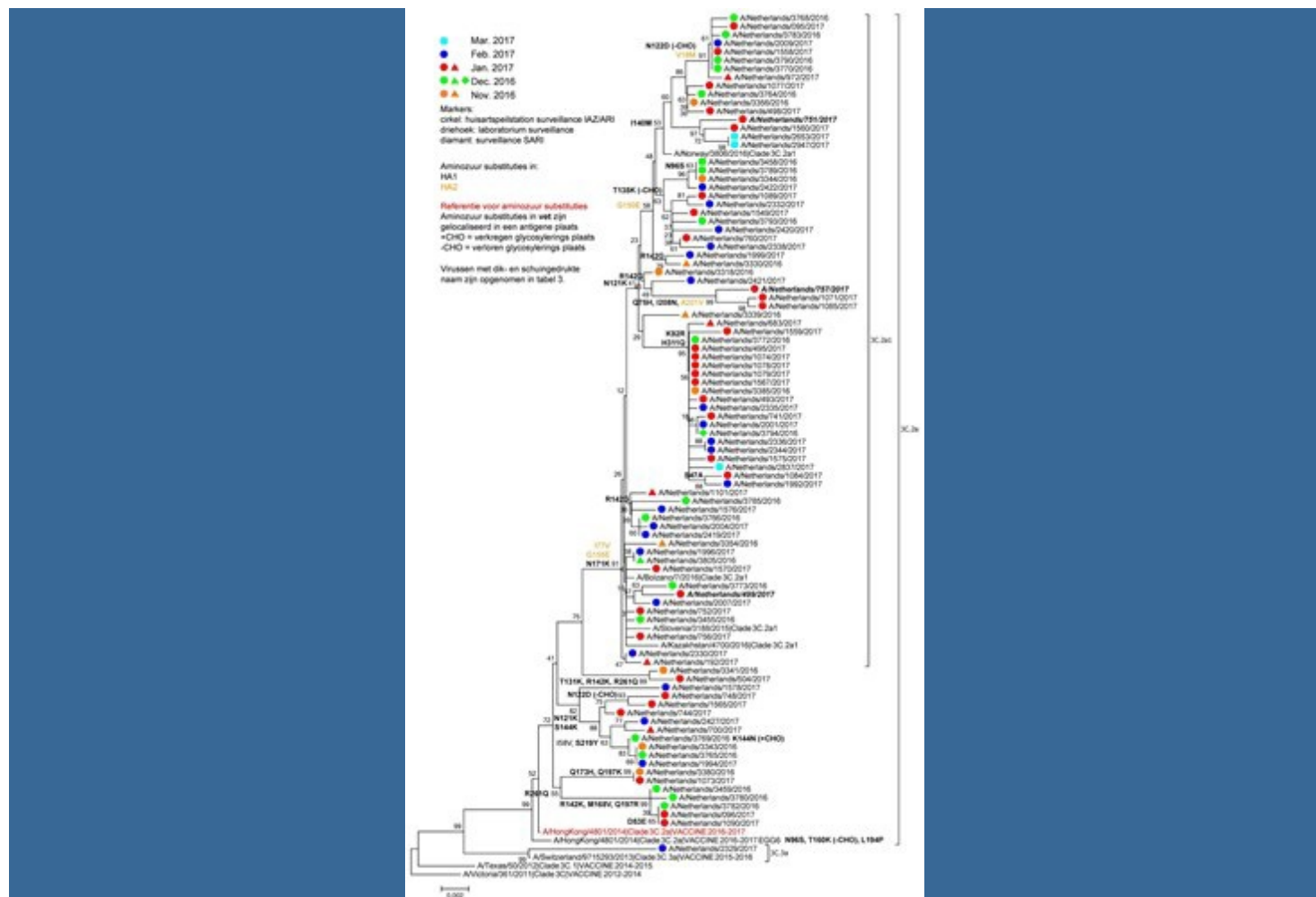
*De titer in de VN is de omgekeerde waarde van de hoogste verdunning van het frettenantiserum in de betreffende kolom die een standaarddosis virus nog voor 90 procent kan remmen. De VN-assay werd uitgevoerd zoals recentelijk beschreven.¹¹

NIB-88, een reassortant van A/Switzerland/9715293/2013, dat de WHO-A(H3N2)-vaccinreferentiestam was voor het seizoen 2015/2016.

^ X-263B, een reassortant van A/ HK/4801/2014, dat de WHO-A(H3N2)-vaccinreferentiestam was voor het seizoen 2016/2017.

NT = niet getest

Figuur 4. Fylogenetische analyse van het gen dat codeert voor het hemagglutinine van A(H3N2)-influenzavirussen die circuleerden in Nederland in het seizoen 2016/2017. De fylogenetische boom is berekend met de Neighbor-Joining-methode, met behulp van het Jukes-Cantor-model voor substituties en 1000 bootstraps om een indicatie van de significantie te krijgen van de verschillende splitsingen (weergegeven als percentage getallen in de boom). Aminozuursubstituties ten opzichte van de celgekweekte vaccinstam zijn aangegeven bij de splitsing waar deze gemeenschappelijk zijn voor de virussen volgend op die splitsing.



Tabel 4. Antigenetische analyse van Nederlandse influenza B-virusisolaten van de fylogenetische B/Victoria/2/87-lijn uit het seizoen 2016/2017. Weergegeven zijn de titers van frettenantisera bereid met referentiestammen en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een hemagglutinatieremmingstest (HAR) met kalkoenenerythrocyten.

Virusstam	Seizoen	HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met							
		Malaysia	Brisbane	NL/385/09	NL/441/12	NL/2241/13	NL/76/14	NL/2914/15	NL/2423/17
B/Malaysia/2506/2004#		640	160	< 10	80	160	80	80	<10
B/Brisbane/60/2008^		640	1280	160	640	1280	640	320	320
B/NL/385/2009	2008/09	< 10	160	160	320	80	320	160	640
B/NL/441/2012	2011/12	< 10	320	320	640	160	320	160	640
B/NL/2241/2013	2013/14	640	1280	160	1280	1280	640	320	640
B/NL/76/2014	2013/14	320	320	160	640	640	640	160	320
B/NL/2914/2015	2015/16	40	320	320	640	160	320	320	640
B/NL/2423/2017	2016/17	10	160	80	160	40	80	80	640
B/NL/3680/2016	2016/17	< 10	160	80	320	40	80	80	640

* Zie tabel 2.

B/Malaysia/2506/2004 was de WHO B-vaccinreferentiestam voor 2006/2007 en 2007/2008.

^ B/Brisbane/60/2008 is de WHO B-vaccinreferentiestam voor 2016/2017 en voor 2017/2018.

Tabel 5. Antigene analyse van Nederlandse influenza B-virusisolaten van de fylogenetische B/Yamagata/16/88-lijn uit het seizoen 2015/2016. Weergegeven zijn de titers van frettenantisera bereid met referentiestammen en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een hemagglutinatieremmingstest (HAR) met kalkoenenerythrocyten.

Virusstam	Seizoen	HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met					
		Florida	Phuket	NL/257/14	NL/1551/15	NL/3066/15	NL/2424/17
B/Florida/4/2006#		1280	320	80	320	160	160
B/Phuket/3073/2013^		320	640	640	1280	1280	1280
B/NL/257/2014	2013/14	160	160	640	1280	1280	2560
B/NL/1551/2015	2014/15	160	160	640	1280	1280	1280
B/NL/3066/2015	2015/16	320	640	1280	1280	1280	1280
B/NL/2424/2017	2016/17	40	40	160	160	160	1280
B/NL/1588/17	2016/17	40	80	160	160	320	320
B/NL/830/17	2016/17	320	640	640	320	320	320
B/NL/2334/17	2016/17	40	80	40	160	320	640
B/NL/2648/17	2016/17	< 10	20	160	160	160	640

* Zie tabel 2.

B/Florida/4/2006 was de WHO B-vaccinreferentiestam voor 2008/2009.

^ B/Phuket/3073/2013 was de WHO B-vaccinreferentiestam voor 2015/2016.

Abstracts Najaarsvergadering NVMM / VIZ 2017

NVMM

Keynote lectures

Zoonoses and antimicrobial resistance: collaboration between meds and vets

J.A. Wagenaar, E. Broens, D. Speksnijder
Department of Infectious Diseases and Immunology, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University, The Netherlands; Wageningen Bioveterinary Research, Lelystad, The Netherlands; WHO-Collaborating Center for Campylobacter and OIE Reference Laboratory for Campylobacteriosis.

In countries with humans and animals living closely together in high densities, there is a continuous threat of transmission of zoonotic pathogens and antimicrobial resistant (AMR) organisms between animals and humans. This is not restricted to occupational exposed people but also a risk for the general population. In The Netherlands, the emergence of resistant bacteria in livestock and their transmission to humans (e.g. Livestock Associated-MRSA, ESBL producing *E. coli*), and the largest Q-fever outbreak in humans ever reported with its origin in goat farms, led to a growing concern about possible human health implications of livestock production. As a consequence of these events, the collaboration between public health (medical doctors) and veterinarians intensified with mutual respect for their responsibilities. To protect public health, the animal sectors (farmers and veterinarians) managed to achieve an almost 70% reduction in antimicrobial use (AMU) in farm animals over the last 9 years. The use of antimicrobials defined as "critically important for human health" (fluoroquinolones and 3rd and 4th generation cephalosporins) in livestock reduced to almost zero. Parallel to reduction of AMU there was a reduction of AMR in livestock observed as reported in the combined NethMap-MARAN report - another example of integration between medical and veterinary infectious diseases domains. In this lecture several

case studies will highlight the power of the collaboration.

MALDI-TOF MS determination of fungi

M. Hendrickx
Mycology and Aerobiology, BCCM/IHEM collection, Scientific Institute of Public Health, Brussels, Belgium

The diagnosis of invasive fungal disease remains challenging in the clinical laboratory. The use of MALDI-TOF MS for the identification of micro-organisms has successfully been introduced in clinical laboratories, but its use for the identification of filamentous fungi remains less widely introduced.

Most studies report very high accuracy though for the identification of filamentous fungi by MALDI-TOF MS. Its cost effectiveness, short analysis time, low error rate and the fact that it can also discriminate between closely related and cryptic species, makes it appropriate for implementation in the clinical routine. Two drawbacks remain the availability of extended reference spectra databases and the fact that this technique can only be applied on isolates.

At the BCCM/IHEM collection, an extensive database of reference spectra, covering all medically relevant fungal species has been developed and validated for its use on clinical isolates. Its use on several fungal groups such as dermatophytes or members of the genus *Fusarium*, or of the *Aspergillus niger* group has been evaluated. Moreover, the identification of fungal strains using this in house created database has been implemented in the quality control of the BCCM/IHEM collection (ISO 17025 accredited). More recently, an online identification tool has been presented that allows researchers or medical practitioners to upload their MALDI-TOF MS spectrum and to obtain the identification of their strain.

In conclusion, MALDI-TOF MS is a rapid, robust and powerful tool for the identification of

micro-organisms, including filamentous fungi. The availability of an extensive and reliable database is indispensable.

Culture-independent targeted next generation sequencing of the 16S-23S rRNA region for the identification of bacterial species directly from clinical samples: opportunities and challenges

A.M.D. Kooistra-Smid,^{1,2} E. van Zanten¹, G.J. Wisselink¹, A.J. Sabat², V. Akkerboom², A. Ott¹, W.H.M. Vogels¹, G.D. Mithoe¹, R.F. de Boer¹, A.W. Friedrich², J.W.A. Rossen²

¹Department of Medical Microbiology, Certe, Groningen, The Netherlands, ²Department of Medical Microbiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

Accurate and rapid species identification is essential for successful treatment and clinical management of bacterial infections. Detection and identification of bacterial species highly depends on culture. The role of molecular tests is still growing. However, both culture and molecular methods have serious limitations; culture yield may be hampered in case of slow-growing and fastidious bacteria. PCR-based methods are rapid and sensitive, but need an a priori knowledge of the likely pathogenic species that might be present in clinical samples. Furthermore, differentiation of multiple bacterial species in clinical samples is almost not feasible with Sanger sequencing. Previously, we developed an easy-to use, culture-independent method, based on Next Generation Sequencing (NGS) of PCR amplicons encompassing the entire 16S-23S rRNA region, to improve bacterial species identification (Sabat *et al.* Sci Rep. 2017). Here, new opportunities and challenges of 16S-23S rDNA NGS will be discussed. Furthermore, the results of 16S-23S rDNA NGS analysis applied directly on clinical samples as part of a validation study will be presented.

NGS of the 16S-23S rRNA region has the potential to increase the diagnostic yield of bacteria involved in complex infections. It also enables detection of unanticipated bacterial pathogens. However, this approach needs further validation. Furthermore, studies that focus on clinical

relevance are necessary to determine the applicability of this NGS-based approach in routine diagnostics. Finally, multidisciplinary teams are needed to share their knowledge, in order to translate the results of this new test in a report that meets the needs of treating physicians.

Tick-borne relapsing fever *Borrelia*: right in our backyard?

A. Wagemakers^{1,2}, J. Koetsveld², H. Sprong³, J.W. Hovius²

¹Department of Medical Microbiology and Infection Prevention, VUmc, Amsterdam, ²Center for Experimental and Molecular Medicine, AMC, Amsterdam, ³Center for Infectious Disease Control, RIVM, Bilthoven

The genus *Borrelia* can be divided into Lyme *Borrelia* species (*Borrelia burgdorferi* sensu lato, s.l.) and relapsing fever *Borrelia* species. Most relapsing fever species are found in soft ticks, with the highest disease burden in Senegal (*B. crocidurae*) and Tanzania (*B. duttonii*). These spirochetes cause fever with a relapsing pattern due to their ability to switch serotypes, enabling minority serotypes to evade the host antibody response. One relapsing fever *Borrelia* species, *Borrelia miyamotoi*, is found in hard (*Ixodes*) ticks, which are the vector of *B. burgdorferi* s.l. and many other human pathogens. Indeed, we identified *B. miyamotoi* in 2.5% of Dutch *Ixodes* ticks. Interestingly, *B. miyamotoi* and *B. burgdorferi* s.l. were found in the same ticks more often than expected, suggesting similar reservoir hosts. Indeed, we found 9% of wild rodents and 8% of birds in The Netherlands to be infected with *B. miyamotoi*. Furthermore, in an immunocompromised patient from Zandvoort with a meningo-encephalitis we detected *B. miyamotoi* in the CSF by PCR, marking the first European *B. miyamotoi* patient. Next, we developed a culture method for *B. miyamotoi*, which enabled us to study *B. miyamotoi* pathogenesis. Similar to other tick-borne relapsing fever (TBRF) spirochetes, and in contrast to *B. burgdorferi* s.l., *B. miyamotoi* is predominantly present in the blood compartment. Like other TBRF species, it also evades host antibody responses due to the emergence of minority serotypes with different variable major proteins (Vmps). Using these Vmp antigens we were able to detect antibody responses in

PCR-confirmed *B. miyamotoi*-infected patients.

Tick-borne encephalitis

S. Van Den Broucke, U. Maniewski, E. Bottieau, M. Van Esbroeck
Department of Clinical Sciences, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium

In Belgium, only few cases of Tick-borne encephalitis (TBE) are diagnosed annually, all in patients acquiring infection abroad. TBE is caused by 3 closely related flaviviruses and it involves the central nervous system. The tick-borne encephalitis virus infects a range of hosts including ruminants, birds, rodents, carnivores, horses, and humans. In Europe and Asia between 10000 and 15000 TBE cases are reported annually. This number very likely underestimates the real incidence. TBE is transmitted to humans by the bite of a tick (either *Ixodes persulcatus* or *Ixodes ricinus*) and occasionally following consumption of infected unpasteurized milk. The ratio of asymptomatic infections is between 70% and 98%. The initial phase of disease correlates with viremia and with non-specific flulike symptoms. The second phase manifests as meningitis, encephalitis, or meningoencephalitis. The long-term prognosis is unfavorable in about 40% to 50% of patients who sustain sequelae for months to years. As a rule, anti-TBEV-IgM and usually TBEV-IgG antibodies are present in the first serum samples taken when CNS symptoms manifest in the second phase of the disease. In the first phase of illness, the virus can be isolated or detected by RT-PCR from blood, but only rarely is TBEV detected at the beginning of the second phase in CSF and occasionally in cases of progressive disease. There is no specific antiviral treatment for TBE and supportive care is the mainstay of treatment. Personal protective measures help in prevention of tick bites. In Europe two vaccines are licensed: FSME immun® and Encepur®.

Chronic Q fever

C.P. Bleeker-Rovers

Department of Internal Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen

Q fever is a zoonosis caused by the intracellular Gram-negative coccobacillus *Coxiella burnetii*. Following primary infection, 1-5% of all patients develop chronic Q fever with endocarditis, infected aneurysms or infected vascular prostheses as most important manifestations. The duration between primary infection and manifestation of chronic infection may be several years. Several risk factors for the development of chronic infection have been identified and include valvulopathy or prior valve surgery, aneurysm, vascular prostheses, renal insufficiency, older age, immunocompromised state and malignancy. Diagnosing chronic Q fever is difficult as patients often present with nonspecific symptoms. A final diagnosis relies on a combination of clinical signs, serology, PCR on blood or tissue and radiological findings. Patients are classified as proven, probable or possible chronic Q fever patients according to the Dutch chronic Q fever consensus group guideline. Between 2007 and 2010, there was a large Q fever outbreak in The Netherlands. It is estimated that over 40,000 people were infected with major impact on physical and psychological health. Following this outbreak, all known chronic Q fever patients were included in an ongoing nationwide registration (219 patients with proven chronic Q fever and 74 with probable chronic Q fever). Q fever related mortality was 25% in patients with proven chronic Q fever and 4% in probable chronic Q fever. Complications were associated with chronic Q fever-related mortality. Based on results from this national database new insights in diagnosis, complications, and treatment will be discussed.

Parallel sessions

Impact of agar reading frequency on the reporting of blood culture results

B. van den Poel, S. Desmet, J. Verhaegen
Department of Laboratory Medicine, UZ Leuven, Leuven

Rapid identification and antimicrobial susceptibility (AMS) result of bacteria causing blood stream infections is crucial in the management of septic patients. In this study, we compared a period of twice-daily and a period of thrice-daily reading of subculture agar plates. In 2016, 10 644 positive blood cultures bottles (bioMérieux) from 2608 patients were analyzed at UZ Leuven. Identification and antimicrobial susceptibility testing were performed by MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics) and Vitek[®] 2 (bioMérieux) respectively. In period 1 (January to June), subculture plates were read at 8.30 am and 2 pm during the weekdays. In period 2 (August until December), reading was performed at 8.30 am, 2 pm and 5 pm. Time to identification and time to AMS result after positivity were compared. In period 1, median time to identification of all organisms was 22.8 hours compared to 20.2 hours in period 2 ($p < 0.0001$, Wilcoxon-Mann-Whitney U test). Moreover, micro-organisms were identified before 12 hours in 9% (418/4559) of samples in period 2, a significant increase compared to 1.7% (88/5035) in period 1 ($p < 0.0001$, Fisher-Exact). In period 2, AMS result was known within 36 hours in 39% (431/1107) of samples, compared to 31% (409/1337) in period 1 ($p < 0.0001$, Fisher-Exact). Optimization of the reading frequency of subcultures of blood cultures significantly decreases time to results. Further optimization can be done by introducing lab automation. We will use the data of this study as baseline to analyze the impact of introducing WASPLab (Copan Diagnostics) automation on time to result.

Genomic resolution of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* outbreaks in a neonatal intensive care unit

A. J. H. Cremers¹, J. P. M. Coolen¹, C. P. Bleeker-Rovers², D. Haverkate¹, A. D. J. van der Geest³, A. van Heijst⁴, H. Hendriks⁴, S. S. V. Henriët⁵, M. A. Huynen⁶, E. Kolwijck¹, D. Liem⁴, W. J. G. Melchers¹, A. van Summeren³, J. Zoll¹, J. Hopman^{1*}, H. F. L. Wertheim^{1*}

¹*Department of Medical Microbiology, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands,* ²*Department of Internal Medicine, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands,* ³*Occupational Health & Safety and Environmental Service, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands,* ⁴*Department of Neonatology, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands,* ⁵*Department of Pediatrics, Radboudumc Amalia Children's Hospital, Nijmegen, The Netherlands,* ⁶*Centre for Molecular and Biomolecular Informatics, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands,* **J. Hopman and H. F. L. Wertheim share senior authorship*

Accurate reconstruction of outbreaks can direct infection control measures. We examined whether whole genome sequencing (WGS) analyses improved outbreak tracing in a neonatal intensive care unit (NICU) in comparison with Multiple-Locus Variable number tandem repeat Analysis (MLVA) typing.

During 2014 and 2015 all methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) isolates from weekly throat surveillance cultures at a third level Dutch NICU were typed by *spa* and MLVA. On two occasions, when invasive MSSA infections seemed to originate from carriage outbreaks, all health care workers (HCWs) were tested for MSSA carriage. Those HCWs who carried outbreak MLVA types were decolonized. WGS of isolates that corresponded to the outbreak *spa* types was followed by a series of automated tools including *de novo* assembly, identifying and localizing high quality single nucleotide polymorphisms (SNPs), and in depth analysis of outbreak clusters.

MSSA was isolated in 19% (214/1154) of surveillance cultures, and in 24% of HCWs. WGS analysis identified isolates that were, based on MLVA

typing, unjustly clustered. Furthermore, detailing particular clusters improved transmission chain resolution, and knowledge of the distribution of SNPs across the genome improved accuracy of the estimated relatedness of strains. WGS analysis provided evidence for HCWs being involved in both outbreak transmission chains. Contrary to what was concluded from classical typing methods, a HCW involved in the first outbreak had re-acquired a nearly identical MSSA strain, which was however unrelated to the second outbreak. WGS analysis improved the reconstruction of MSSA outbreaks, with important implications for HCWs involved.

Can infection prevention measures for *Clostridium difficile* be tailored to specific strain types?

R. van Houdt¹, A. Zomer², J. van Prehn¹, R. van Mansfeld¹, C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls¹

¹Medical Microbiology and Infection Control, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands;

²Department of Infectious Diseases and Immunology, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

During a *C. difficile* outbreak in the VUmc in 2013-2014, 86 patients were infected with the B1/NAP1/027 strain. Besides transmission of this 027 outbreak strain, there were also *C. difficile* infections with other ribotype strains. In order to assess whether infections with other ribotypes were nosocomial or not, whole genome sequencing was performed on a random selection of the second most prevalent ribotype, 014.

After sequencing isolates from 15 randomly selected inpatients from 2014, single nucleotide polymorphism (SNP) analysis was used to determine the phylogenetic relationship and compared with the SNP analysis of the ribotype 027 strains from the outbreak.

In 2014, 101 patients had a *C. difficile* infection of which 25 were caused by the ribotype 014 strain. Core genome SNP analysis of 16 ribotype 027 strains showed a maximum of 2 SNPs difference. SNP analysis of 15 ribotype 014 strains resulted in 4 distinct clusters, 3 clusters consisting of 2 strains and 1 cluster consisting of 3 strains, with a maximum of 10 and 26 SNPs difference, respectively. The other 6 strains were unrelated.

SNP analysis suggested that the ribotype 014 strains were unrelated strains or small clusters, indicating no or little risk on nosocomial transmission, as opposed to the proven transmission of the B1/NAP1/027 strain. We suggest that stringent infection control measures are required to prevent large outbreaks of ribotype 027 strains, while we feel that less stringent measures may be sufficient to prevent outbreaks with *C. difficile* other than ribotype 027.

Detection and discrimination of ten clinically relevant *Candida* spp. with a novel real time molecular assay

C.F.M. van der Donk¹, L. Roorda², B. Kraak², A. Burggraaf², D. Willems³, M.H.A. Hermans³, F. Hagen⁴, A. van der Zee²

¹Erasmus Medical Centre, Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Rotterdam,

²Maasstad Hospital, Molecular Diagnostics Unit, Rotterdam,

³Jeroen Bosch Hospital, Department of Medical Microbiology, 's-Hertogenbosch, ⁴Canisius Wilhelmina Hospital, Department of Medical Microbiology, Nijmegen, The Netherlands

In current *Candida* diagnostics often cultivation on selective media is used to identify *Candida* species. MALDI-TOF analysis of *Candida* species improved correct identification and shortened time for a final diagnosis but a test that discriminates correctly between closely related species like *C. albicans* and *C. dubliniensis* and the *C. parapsilosis* species complex is not available. Here we describe a fast and accurate real-time PCR assay for detection and identification of 10 medically relevant *Candida* spp.

Primers and probes were designed to specifically amplify DNA of *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. guilliermondii* and *C. krusei*. DNA was extracted with MagNA Pure 96 and real-time PCR was performed with Biorad CFX96 thermocycler. The real-time PCRs were optimized and showed good results with regard to efficiency, sensitivity and reproducibility, and specificity.

Various clinical materials were tested for the presence of *Candida* spp. Routine diagnostic samples that were culture positive correlated well with respect to Cq values and growth

quantification. We also demonstrated low levels of *Candida* spp. DNA in several materials, which is discussed.

This paper describes a validated and robust real-time PCR assay with high sensitivity, 100% specificity, and reproducibility for the detection and differentiation of ten important *Candida* spp. This assay can be used as a single or multiplex assay without loss of sensitivity and can be adopted to medically required preferences.

Evaluation of UMIC microdilution strip for colistin and piperacillin-tazobactam in non-cystic and cystic fibrosis patients

A. Muyldermans, S. Paternoster, M. Tajdar, E. Nulens
Laboratory Medicine, Medical Microbiology, Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan Brugge-Oostende AV, Brugge, Belgium

Antimicrobial susceptibility testing (AST) for colistin (COL) and piperacillin-tazobactam (PTZ) is challenging. Disk and agar gradient diffusion methods are not accepted by EUCAST, broth microdilution (BMD) is the method of choice. In cystic fibrosis (CF) patients AST is further complicated by the fastidious growth of mucous bacteria. We evaluated the BMD method UMIC (Biocentric) on isolates of non-CF and CF patients.

22 isolates from non-CF patients [*P. aeruginosa* (n = 7), *B. cepacia* (n = 1), *Enterobacteriaceae* (n = 14)], 17 isolates from CF patients [*P. aeruginosa* (n = 10), *A. xyloxidans* (n = 7)] and 9 QC strains from UK Neqas [*P. aeruginosa* (n = 7), *Enterobacteriaceae* (n = 2)] were included. AST of COL and PTZ with UMIC was compared with our routine method: semi-automated testing by Phoenix in non-CF, disk diffusion in CF and reference laboratory for QC strains.

In non-CF patients a categorical agreement (CA) of 100% for COL and 86% for PTZ (2 minor errors, 1 very major error) was found. In CF patients a CA of 88% for COL (2 minor errors) and 100% for PTZ was found, if UMIC was incubated in CO₂ for 48h. In QC strains a CA of 78% for COL (2 very major errors) and 86% for PTZ (1 very major error) was found (*P. aeruginosa* isolates with low-level resistance).

A good categorical agreement for COL and PTZ was found in non-CF and CF patients. In CF patients prolonged incubation in CO₂ is necessary.

Further evaluation is needed to determine essential agreement (no reliable MIC was given with the routine semi-automated AST).

Evaluation of the Accelerate Pheno System for rapid antimicrobial susceptibility testing in extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae

G.L. Vlaspolder¹, B. Sanhaoui¹, L.N. van Belzen¹, P. Meijer², A.N. Spaan¹, C.H.E. Boel¹

¹Department of Medical Microbiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, ²Benelux department of Accelerate Diagnostics B.V., Leiden

Bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase (ESBL)- and AmpC-producing Enterobacteriaceae are associated with high rates of morbidity and mortality. Because ESBL- and AmpC-producing bacteria are resistant to β -lactam antibiotics used for empiric treatment of infections, the empirical use of carbapenems has increased. As a consequence, an increasing rate of carbapenem resistance among gram-negative bacteria is seen. It is a challenge for every physician to empirically treat patients with ESBL-bacteremia with appropriate antibiotics and at the same time minimize unnecessary use of last-resort antibiotics in case of susceptible bacteria. Faster availability of susceptibility test results could allow pathogen-directed therapy to be started sooner. The Accelerate Pheno™ system (AxDx) is a fully automated system that provides MIC-based antimicrobial susceptibility testing (AST) results within seven hours, directly from positive blood cultures. This study was performed to determine the diagnostic accuracy of AST of the AxDx system for aminoglycosides and quinolones, in order to provide adequate therapy in a timely manner and to enable a de-escalation of treatment in susceptible bacteria. In total, 34 gram-negative isolates, of which 27 isolates consists of ESBL-producing bacteria, were analyzed on the AxDx system and compared to our standard of care (BD Phoenix, bioMérieux Vitek2, if necessary in combination with E-tests). The overall category agreement for aminoglycosides and quinolones was 92.7%. Of note, gentamycin, tobramycin, amikacin and ciprofloxacin resistance was correctly detected in ESBL-producing *E. coli* (n = 5). In conclusion, the AxDx system provides

reliable results and is potentially useful for antimicrobial stewardship in patients with ESBL-bacteremia.

Improvement of survival of a *Staphylococcus aureus* sepsis after involvement of the antibiotic team and a bundle of interventions?

M.A.N.P.M. van den Hurk¹, J. Fonville¹, H. Ammerlaan², C. Miedema³, S. Sanders⁴, I. Overdevest¹

¹Microbiology, PAMM, Veldhoven, ²Internal-infectiology, Catharina Hospital, Eindhoven,

³Pediatric-infectiology, Catharina Hospital, Eindhoven, ⁴Hospital Pharmacology, Catharina Hospital, Eindhoven

Staphylococcus aureus bacteraemia (SAB) is a serious clinical condition associated with a high mortality and complications such as seeding. Literature shows that a bundle of interventions improves the outcome of SAB significantly.¹ Since 2013, our antibiotic team is increasingly involved in advising medical practitioners on treating patients with SAB. In this retrospective cohort study we evaluated the effect of the antibiotic team involvement and of bundle adherence on mortality and relapse SAB.

All adult patients (n = 179) with SAB admitted to the Catharina hospital Eindhoven between 2013-2015 were included. Thirty-one patients died < 14 days and were excluded. We retrospectively defined a bundle of interventions and scored compliance with the following measures; (1) involvement of the antibiotic team, including bedside consult of an infectious disease specialist; (2) follow-up blood cultures; (3) adequate antibiotic treatment; (4) source control; (5) TTE/TEE or PET-CT when increased risk of complicated infection.

Results showed improved survival rates and compliance to the bundle when the antibiotic team was involved advising the medical practitioners. The effects were especially observed with respect to adequate antibiotic treatment; 67% vs 52% (p = 0.08) and investigations on seeding in high risk patients; 72% vs 57% (p = 0.11). The risk on relapse SAB and mortality rates decreased from 21 to 10% (p = 0.11). We expect the results to be an underestimate considering the underlying bias where the antibiotic team is

predominantly involved in the more severely ill patients.

This study shows a trend in improvement of surviving SAB and an added value of the antibiotic team.

Reference

1. Luis E. López-Cortés, Maria Dolores del Toro, Juan Gálvez-Acebal. *Impact of an Evidence-Based Bundle: Intervention in the Quality-of-Care Management and Outcome of Staphylococcus aureus Bacteremia*. *Clin Inf Dis* 2013;57;1225-33.

Data have recently been submitted for publication to the magazine *Infectieziekten*; the publication is still under consideration of the editorial board.

The tigecycline on the field: indications, efficacy, tolerability

A. Papaleo¹, J. Prevost², F. Jacobs²

¹Internal Medicine and Infectious Diseases Department Hôpital Iris Sud, Brussels, Belgium, ²Infectious Diseases Department, Erasmus Hospital, Brussels, Belgium

Tigecycline could represent a valuable alternative to carbapenem and β -lactam based regimens. There are some data about real-life clinical practice from France, Germany, Italy, and Spain, but still no data about Belgium.

To investigate tigecycline prescription, tolerability and patients outcome we conducted a retrospective study in Erasmus Hospital, an 800-bed academic hospital in Brussels, between 2007 and 2015.

We included 89 patients. We observed a progressive increase in the prescription of tigecycline over years. The 60% of patients received tigecycline in intensive care unit (ICU), 35% had an immunosuppression, 23% had undergone solid organ transplantation. The main indications were pneumonia in 36% of cases and complicated intra-abdominal infections (28%) almost exclusively for healthcare-associated infections (98%). Tigecycline was used after documented infections in 92% of cases, 89% with multi-drug resistant (MDR) bacteria whose 78% carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. The most isolated pathogen was *Acinetobacter baumannii*. We used tigecycline after multiple antibiotics in 85%

of cases, only in 9% of infections as monotherapy and often associated with more than three antibiotics (43%). We recorded 8 secondary adverse events, but we never had to interrupt the treatment. Of 79 patients with enough data, 53% had clinical cure/improvement, 47% clinical failure and 75% of them died. Mortality rate in ICU was 45%, 71% during the entire hospitalization.

Tigecycline was mainly prescribed for pneumonia, in MDR infections or as rescue therapy in severely ill patients. Our data suggest a good tolerability and a need of tigecycline for different indications than approved by official authorities.

The use of Alpha-defensin (Synovasure®) in the diagnosis of periprosthetic joint infections

S. van Landeghem¹, P. van Overschelde², S. Steyaert¹

¹Clinical Laboratory, AZ Maria Middelaes, Ghent,

²Hip and Knee clinic, AZ Maria Middelaes, Ghent

Periprosthetic joint infection (PJI) is a major complication after total joint arthroplasty. According to the musculoskeletal infection society (MSIS) criteria, a combination of clinical findings, culture and biomarkers have to be met to diagnose a PJI. This approach is resource and time consuming. The Synovasure (Zimmer) is a new lateral-flow test that is based on the detection of the anti-microbial peptide alpha-defensin in synovial fluid. To evaluate the performance in our general hospital a retrospective analysis is made during 01/03/2015 - 01/11/2016. Only samples with an alpha-defensin and a culture result are included and compared to the physicians' investigation. Chocolate-, blood- and Mac Conkey agar is used for aerobic and anaerobic incubation during two days, a thioglycolate broth is incubated during five days. 43 results were included from 37 patients. All 15 (35%) positive and 28 (65%) negative tests matched MSIS criteria to confirm PJI or aseptic loosening. However, there were 7 (16%) discrepancies with culture. 2 (4.6%) false positive cultures were due to a contamination and a cyste, not connected to the joint. 5 (11.6%) patients had a false negative culture due to pre-operational antibiotics, low-grade infections or pus in the joint that didn't result in an organism. The conclusion after multidisciplinary

consultations is that synovasure had no discrepancies with the physicians' clinical investigation in contrast to culture. Therefore synovasure is an interesting new biomarker to detect PJI and supports the choice between first and second stage revisions for prosthetic arthroplasty.

Non-invasive detection of prosthetic joint infections by multiplex antibody detection: Experiences in a tertiary care center

G. Frans^{1,*}, S. Ombelet^{1,2*}, B. Peeters^{1,3}, J. Neyt⁴, J. Verhaegen¹

¹Department of Laboratory Medicine, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium, ²Department of Tropical Laboratory Medicine, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, ³Department of Laboratory Medicine, University Hospital Antwerpen, Antwerp, Belgium, ⁴Department of Orthopedics, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; *both authors contributed equally to this study

Current diagnostic algorithms for prosthetic joint infections (PJI) involve ESR or CRP testing, followed by joint aspiration if either is elevated. In this prospective study we evaluated the BJI InoPlex kit, a multiplex serological immunoassay documenting PJIs caused by *Staphylococcus spp*, *Streptococcus agalactiae*, and *Propionibacterium acnes*.

Patients who underwent revision or resection arthroplasty for suspected PJI between 18 March 2016 and 18 August 2017 at the University Hospitals Leuven were included. There were no exclusion criteria. Serum samples for immunoassay were taken at the time of surgery together with ≥ 3 intraoperative periprosthetic tissue samples for microbiological culture. PJI was defined by (i) the presence of a sinus tract and/or (ii) growth of a virulent organism in ≥ 1 intraoperative sample(s) or growth of the same nonvirulent microorganism in ≥ 2 intraoperative samples. Performance of the BJI InoPlex assay was evaluated with microbiological culture as reference.

A total of 56 serum and surgery samples from 49 patients (26 male and 23 female) were included with 16 hip, 31 knee, and 2 shoulder replacements. PJI was diagnosed in 38/56 samples (67.9%) corresponding with the identification of 47 microorganisms. In total, 85.1% (40/47) of

infections involved at least one of the species included in the BJI InoPlex assay. The sensitivity/specificity values were 70.8%/71.0% for *Staphylococcus* spp (1/56 undetermined result), 83.3%/84.0% for *Streptococcus* spp, and 33.3%/88.7% for *Propionibacterium* spp. Our results suggest that the BJI InoPlex assay could complement serological and microbiological screening in evaluating patients with suspected PJI.

Cost-effectiveness of a screening program for chronic Q-fever in The Netherlands

P.T. de Boer¹, M.L. de Lange¹, C.C.H. Wielders¹, F. Dijkstra¹, P.M. Schneeberger², W. van der Hoek¹

¹National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands, ²Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch, The Netherlands

In the aftermath of a large Q-fever outbreak in The Netherlands, new chronic Q-fever patients are still detected. A screening program may identify cases in an earlier stage, possibly resulting in a better prognosis. In this study, we assessed the cost-effectiveness of a serological screening program for chronic Q-fever.

A health-economic decision model was used to estimate the impact of screening on societal costs and health effects (measured as quality-adjusted life years [QALYs]). Prevalence of chronic Q-fever was estimated using Dutch prevalence studies of *Coxiella burnetii* infection and chronic Q-fever. The effect of screening on clinical outcomes was based on the national Q-fever database. Screening was considered cost-effective, when the incremental cost-effectiveness ratio was below a conventional threshold of € 20,000 per QALY gained.

Screening of patients with cardiovascular risk factors living in an area with high Q-fever incidence was expected to be cost saving. In this scenario, 215 QALYs would be gained and € 0.1 million would be saved. Moreover, screening of patients with cardiovascular risk factors living in moderate Q-fever incidence areas and patients with a compromised immune system living in high Q-fever incidence areas would be cost-effective. However, screening of patients without known risk

factors would not be cost-effective. Results were found to be highly sensitive to the prevalence of chronic Q-fever.

Targeted screening programs for chronic Q-fever in areas with moderate to high Q-fever incidence might be cost-effective. However, there is much uncertainty on the current prevalence of chronic Q-fever and the effectiveness of screening on clinical outcomes.

Treating ESBLs with beta-lactams other than carbapenems

J. Mouton

Erasmus University Rotterdam

Since carbapenems are often the last defense against ESBL harbouring multi-drug resistant micro-organisms, other solutions need to be found. In the class of beta-lactams several alternative strategies are available. The first is to determine the activity of the ESBL against an array of beta-lactams. Most ESBLs are somewhat specific, and resistance to one beta-lactam does not necessarily imply resistance to others. In contrast to Amp-C they are not induced. The second strategy is to combine beta-lactams with each other, or a related compound. In general these can be divided in two groups. The first is combining a beta-lactam with a beta-lactamase inhibitor. Examples are an available beta-lactam such as cefepime combined with an existing beta-lactamase inhibitor such as tazobactam; a new beta-lactam combined with an existing inhibitor (e.g. ceftolozane-tazobactam; imipenem-relibactam) or an available beta-lactam combined with a new inhibitor (e.g. ceftazidime-avibactam; aztreonam-avibactam; meropenem-vaborbactam). The second group consists of a combination of two beta-lactams with distinct differences in affinity for various PBPs for instance PBP2 and PBP3 and thereby potentiating each other. An example here is cefepime with high affinity to PBP3 combined with zidebactam or mecillinam, both with binding almost exclusively to PBP2. For many of the current ESBLs at least one of these strategies will work and carbapenems be spared.

Monotherapy vs combination therapy; clinical results

A.E. Muller

Haaglanden MC, The Hague

With an increasing number of multi-drug resistant micro-organisms, combination therapy is often suggested as a solution for adequate therapy. More in general, the use of combination therapy can serve multiple purposes, such as empirically covering potential pathogens with a broader spectrum, differences in penetration of the site of infection or synergy between the two antibiotics. Some synergistic combinations are commercially developed in a fixed combination, for example amoxicillin/ clavulanic acid and trimethoprim/sulfamethoxazole. In the era of multi-drug resistance antibiotics usually administered as monotherapy are combined to achieve more effective treatment compared to monotherapy. This can be applied to micro-organisms reported susceptible to the specific antibiotics, but also for those reported resistant according to the clinical breakpoints. Unfortunately, although in vitro studies have indicated that several combinations of antibiotics are synergistic, proving this synergistic effect in clinical studies has appeared to be much more complicated. This can be explained by the complexity of patients involved in these studies. The outcome measures in these trials, such as mortality or length of hospital stay are influenced by many more factors than only antibiotic therapy. Meta-analyses have shown a benefit of combination therapy for patients with septic shock or for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. Interpretation of the results is often complicated by the difference between appropriate and inappropriate empiric therapies. Retrospective analyses are confounded. In recent publications, the beneficial effect of combination therapy on the mortality is still under debate and the effects are often limited to high risk patient groups.

Prosthetic joint infections

J. Geurts

Maastricht UMC, Adult Hip Reconstruction Infection Unit

There are a lot of controversies regarding the treatment of PJI (periprosthetic joint infection), certainly in the field of microbiological diagnosis and protocol. Also, many microbiologists are confronted with questions of their surgeons on a daily basis. It is therefore important to have good knowledge of the problem we are dealing with and what specific issues are making it a challenge. This presentation gives a current state of affairs concerning orthopaedic implant related infections, from definition to diagnosis to treatment.

Vascular prosthetic graft infections

B. Hasse

Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Aortic graft infections (AGI) are associated with a high morbidity and mortality. With the advanced development and increasing use of endovascular techniques, also elderly patients with comorbidities receive reconstructive vascular surgery, whereby these comorbidities are adding on the risk of postsurgical infections. AGI can present in several ways, either as a local vessel erosion, gastrointestinal or bronchial bleeding, bacteraemia or fungemia or with normal physical findings. Treatment generally involves a redo surgery combined with antimicrobial therapy. The latter is very much dependent on the type of microorganism, graft location, involved graft material and most importantly on the surgical strategy (graft excision and extra-anatomic reconstruction; graft excision with in situ reconstruction; graft preservation and debridement; or no surgery). Based on the heterogeneity of all these factors, there are still many uncertainties with regard to type and length of antimicrobial therapy. The main aim of this session is to give an overview on the topic, and to discuss up-to-date microbiologic diagnostics in the field of AGI.

Parts of these data have been presented at ECCMID 2016 on April 9-12, Amsterdam.

Nieuwe uitgave Medische Parasitologie

Nederlandse Vereniging voor Parasitologie

Jaap van Hellemond

Medische Parasitologie, Handleiding bij de laboratoriumdiagnostiek is al vele jaren het standaardhandboek voor de parasitologische diagnostiek in Nederland. Sinds 2005, toen de vierde druk werd gepubliceerd, heeft de ontwikkeling in de diagnostiek naar parasitaire infecties niet stil gestaan. Hoewel het rechtstreeks aantonen van parasieten door morfologische herkenning met behulp van microscopie nog steeds een belangrijk onderdeel uitmaakt van deze diagnostiek, is het belang van andere technieken in het afgelopen decennium sterk toegenomen. Serologische en vooral moleculaire technieken, zoals realtime-PCR, worden steeds meer gebruikt in veel laboratoria. Ook zijn er sinds het verschijnen van de vorige druk zelfs nieuwe parasieten ontdekt, zoals *Plasmodium knowlesi*. Daarom heeft de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie (NVP) besloten om een geheel herziene en geactualiseerde editie van *Medische Parasitologie, Handleiding bij de laboratoriumdiagnostiek* uit te brengen. Onder leiding van een redactie van twintig experts is deze uitgave nu gerealiseerd.

De voorgaande edities waren voornamelijk gericht op de laboratoriumdiagnostiek van parasitaire infecties. Het boek bleek ook veel te worden gebruikt door arts-assistenten in opleiding tot arts-microbioloog en in diverse parasitologische vervolgopleidingen. De nieuwe editie is daarom uitgebreid met informatie over de klinische presentatie van parasitaire infecties met de daarbij aanbevolen diagnostiek. In een overzichtelijke tabelvorm wordt per primair symptoom aangegeven aan welke parasitaire infecties gedacht moet worden, welk materiaal afgenomen moet worden en welke diagnostiek er nodig is om de diagnose te bevestigen of uit te sluiten. De nieuwe editie is daardoor niet alleen gericht op laboratoriummedewerkers maar ook op de behandelend arts en arts-microbioloog.

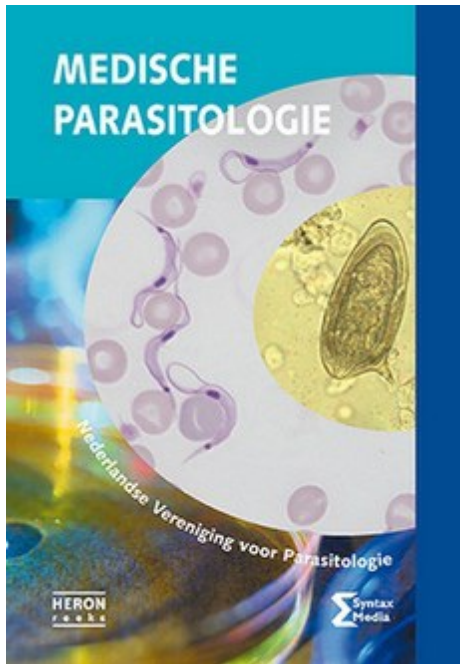
Voor het onderwijs aan hogescholen of cursussen parasitologische diagnostiek zijn hoofdstukken toegevoegd waarin de theoretische achtergronden van de meest gebruikte diagnostische onderzoeksmethoden als ook instructies voor het gebruik van de microscoop worden beschreven. Daarnaast is een apart hoofdstuk opgenomen waarin de juiste afname van materiaal en de eventuele voorbereiding daarvan voor parasitologisch onderzoek worden beschreven. Evenals in de voorgaande edities beschrijft het boek vervolgens per parasiet de taxonomie, de ontwikkelingscyclus, de geografische verspreiding, de klinische presentatie en de benodigde laboratoriumdiagnostiek, waarbij microscopisch, moleculair en serologisch onderzoek nu geïntegreerd zijn beschreven. Tot slot worden het belang en de methoden van borging van kwaliteit van parasitologische diagnostiek beschreven.

De behandeling van parasitaire infecties wordt in dit boek niet beschreven. De redactie heeft ervoor gekozen dat niet te doen, omdat de aanbevolen therapie snel kan veranderen. Ook zijn veel protocollen van minder gebruikte technieken niet meer in het boek opgenomen. Gelukkig zijn deze nu beschikbaar via de website van de NVP, voor leden van de NVP.

De kracht van *Medische Parasitologie* zit in de beknopte beschrijvingen, die zijn gericht op de Nederlandse situatie. De bekende vormgeving met steekwoorden in de marge zorgt ervoor dat de benodigde informatie over de klinische presentatie en diagnostiek van de voor Nederland meest belangrijke parasitaire infecties snel en eenvoudig is te vinden. De vernieuwde overzichtstabellen met morfologische kenmerken van malariaparasieten en gastro-intestinale protozoa zijn praktische en nuttige hulpmiddelen bij determinatie van parasieten bij microscopisch onderzoek.

De nieuwe editie bevat ook veel nieuw beeldmateriaal, waarbij vooral de schematische pentekeningen van malariaparasieten, gastro-intestinale protozoa en ectoparasieten fraai en zeer illustratief zijn.

De nieuwe editie van *Medische Parasitologie* bouwt duidelijk voort op de voorgaande edities, maar geeft met de nieuwste inzichten en beschrijving van de huidige technieken ook een noodzakelijke update. Met dit handboek kunnen de parasitologische laboratoria en hogescholen in Nederland weer even vooruit.



ISBN: 978 94 91764 24 0

Pagina's: 301

Vijfde geheel herziene druk

Uitgever: Syntax Media, Utrecht

Prijs: 50 euro

Taal: Nederlands

Promoties, oratie en afscheidsrede

S. Jongbloed

PROMOTIES

21 juni 2017 - D.G.A.M. Koedijk

Towards the development of antistaphylococcal immunotherapy

Promotor: prof. dr. J.M. van Dijk

Copromotor: dr. ing. G. Buist

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie

11 september 2017 - M.A. Dioso Toro

Host cell responses to dengue virus infection

Promotoren: prof. dr. J.M. Smit

en prof. dr. S. Urcuqui-Inchima

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie

13 september 2017 - F. Romero Pastrana

Potential targets for immunotherapy and infection imaging on the cell surface of Staphylococcus aureus

Promotor: prof. dr. J.M. van Dijk

Copromotor: dr. ing. G. Buist

UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie

3 november 2017 - S. Jahfari

Tick-borne Diseases: Opening Pandora's Box

Promotoren: prof. dr. M.P.G. Koopmans

en prof. dr. J.W. Hovius

Copromotor: dr. H. Sprong

Erasmus MC Rotterdam, afd. Viroscience

8 november 2017 - Y.H. van Beurden

The intestinal microbiota disrupted & restored on Clostridium difficile infection and fecal donation

Promotoren: prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls (emeritus) en prof. dr. C.J.J. Mulder (emeritus)

Copromotor: prof. dr. O.M. Dekkers, VUmc Amsterdam,

afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie en

Maag-, Darm- en Leverziekten

6 december 2017 - M. Boot

Stress to progress: learning from antibiotic stress responses to accelerate tuberculosis drug discovery

Promotor: prof. dr. W. Bitter

Copromotor: prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls (emeritus) VUmc Amsterdam, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie

16 januari 2018 - K. Kramer

How safe should donor blood be

Promotoren: prof. dr. H.L. Zaaijer en

prof. dr. M.F. Verweij

Sanquin Blood Supply Foundation, Amsterdam, Dept. Blood-borne Infections. Wageningen University and Research, Wageningen, Dept. Communication, Philosophy and Technology

ORATIE

2 november 2017 - prof. dr. R.W. Sanders

Oratie van prof. dr. R.W. Sanders, hoogleraar Virologie met leeropdracht Virologie, in het bijzonder Experimentele Vaccinologie

'Origami met virus-enveloppen: rationeel ontwerp van vaccins'

AMC Amsterdam, afd. Medische Microbiologie

AFSCHEIDSREDE

6 oktober 2017 - prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls

Afscheidsrede prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls

'Oud en Nieuw'

VUmc Amsterdam, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie