

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)febriële 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.