

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

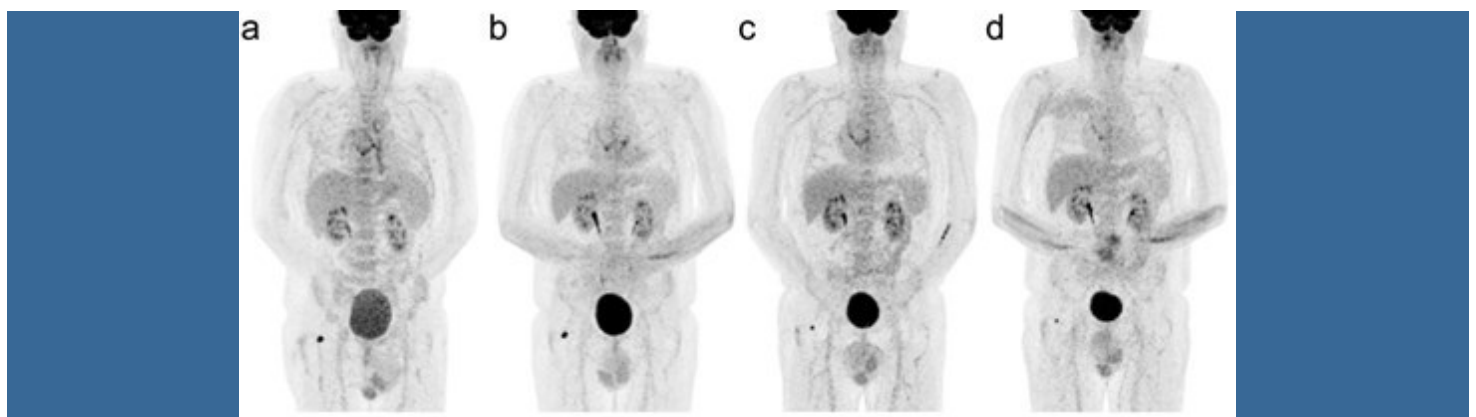
mortaliteit na drie maanden bij patiënten die een FDG-PET/CT ondergingen significant lager dan bij patiënten bij wie geen FDG-PET/CT werd verricht (12,4 versus 32,7 procent, $p = 0,003$). Bij multivariate analyse was de verrichting van een FDG-PET/CT de enige onafhankelijke factor geassocieerd met een 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.



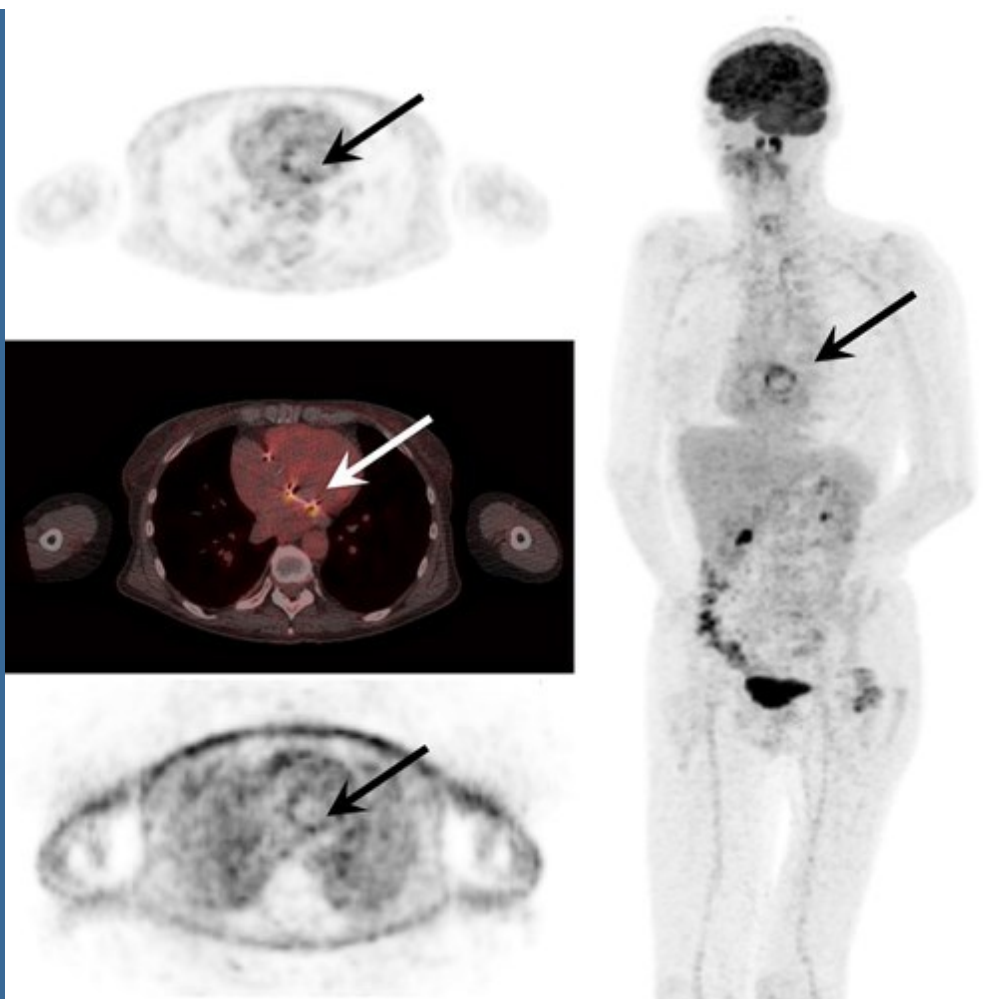
de diagnose werd gesteld door een expertteam. FDG-PET/CT liet betere resultaten zien dan de Duke-criteria voor de diagnose kunstklependocarditis. De combinatie van PET met CT-angiografie reduceerde het aantal onduidelijke diagnoses van 20 naar 8 procent. Vanwege de goede resultaten van FDG-PET/CT voor 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 bij zes¹² 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, perifeer 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 perifeer 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 natievelhartkleppen 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, Kampschreur 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.