

Richtlijn *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie

National guideline *Staphylococcus aureus* bacteremia

dr. I.J.E. Kouijzer

SAMENVATTING

Eind 2019 verscheen de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie met als doel de diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met *S. aureus*-bacteriëmie in Nederland te optimaliseren en zo de zorg en uitkomsten voor deze patiënten te verbeteren. Dit artikel geeft een overzicht van de belangrijkste punten van deze richtlijn.

(TIJDSCHR INFECT 2021;16(3):96-8)

SUMMARY

The Dutch guideline *Staphylococcus aureus* bacteremia was published by the end of 2019. The goal of this multidisciplinary guideline is optimizing diagnosis, treatment, and follow-up of patients with *S. aureus* bacteremia. This article provides an overview of the most important items of this guideline.

INLEIDING

Staphylococcus aureus-bacteriëmie (SAB) is een ernstige infectie met een hoge morbiditeit en een 30-dagenmortaliteit van ongeveer 20%, hoofdzakelijk vanwege het hoge percentage infectieuze complicaties.¹ Naar schatting zijn er in Nederland ongeveer 3.000 nieuwe SAB-patiënten per jaar. Tijdige, adequate diagnostiek en behandeling van SAB is essentieel, met name het opsporen en behandelen van strooihaarden; deze komen voor bij ongeveer 30% van de SAB-patiënten.² Eind 2019 is een Nederlandse multidisciplinaire richtlijn *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie verschenen, met als doel de diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met SAB in Nederland te optimaliseren en zo de zorg en uitkomsten voor deze patiënten te verbeteren.³ De richtlijn richt zich op alle volwassenen en kinderen bij wie uit het bloed meticillinegevoelige *S. aureus* is gekweekt, 1 positieve bloedkweek is hierbij voldoende. Dit artikel geeft een overzicht van de belangrijkste punten van deze richtlijn.

SAMENVATTING RICHTLIJN

DEFINITIES

De richtlijn hanteert de volgende definities:

- Verhoogd risico op een gecompliceerde SAB: 'community acquisition'; aanwezigheid van permanent vreemd lichaamsmateriaal (zoals kunstklep, 'cardiac device', vaatprothese of gewrichtsprothese); een voorgeschiedenis van endocarditis, een hartklepaandoening, of recent intraveneus drugsgebruik; een onbekende port d'entrée; aanwijzingen voor strooihaarden; het starten van adequate behandeling >48 uur na afname van de initiële positieve bloedkweek; een positieve follow-up-bloedkweek >48 uur na start adequate behandeling; het persisteren van koorts >72 uur na afname van de initiële positieve bloedkweek; een niet verwijderd focus.
- Ongecompliceerde SAB: SAB waarbij geen risicofactoren op een gecompliceerd beloop aanwezig zijn en die niet voldoet aan de definitie van een gecompliceerde SAB.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. I.J.E. Kouijzer, internist-infectioloog, Radboudumc, afdeling Interne Geneeskunde, Geert Grooteplein Zuid 8, 6525 GA Nijmegen, tel.: 024 361 88 19, e-mailadres: ilse.kouijzer@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: diagnostiek, richtlijn, *Staphylococcus aureus*.

Keywords: diagnostics, guideline, *Staphylococcus aureus*.

ONTVANGEN 26 FEBRUARI 2021, GEACCEPTEERD 14 APRIL 2021.

- Gecompliceerde SAB: een bevestigde *S. aureus*-endocarditis; of een SAB met bevestigde metastatische complicaties; of een SAB met geïnfecteerd niet verwijderbaar kunstmateriaal.

DIAGNOSTIEK

Snelle opsporing van infectieuze strooihaarden bij SAB-patiënten is essentieel, omdat deze een langdurige antibioticabehandeling en mogelijk chirurgisch ingrijpen vergen. Het niet opsporen van deze strooihaarden is geassocieerd met een hogere mortaliteit en kans op recidief. Diagnostiek is echter vaak moeilijk, aangezien meer dan de helft van de strooihaarden geen lokaliserende klachten geeft.^{4,5} Op basis van de beschikbare literatuur adviseert de richtlijn een [¹⁸F]FDG-PET/CT-scan te overwegen bij patiënten met SAB en ten minste 1 risicofactor voor strooihaarden (zie de definitie voor verhoogd risico op gecompliceerde SAB), bij voorkeur zo snel mogelijk en uiterlijk binnen 2 weken na de eerste positieve bloedkweek. Verder is de richtlijn van mening om bij elke SAB-patiënt een transthoracaal echocardiogram (TTE) te verrichten na consultatie van een cardioloog. Deze TTE dient ten minste binnen 72 uur na het vaststellen van een SAB te worden verricht, in het geval van tekenen van endocarditis binnen 24 uur. Belangrijke argumenten voor de plaats van TTE bij patiënten met SAB is dat SAB op zichzelf al een zekere verdenking op endocarditis geeft. Verder heeft een substantieel deel van de patiënten met SAB bij het screenen een endocarditis, ook vaak zonder klinische tekenen.⁶ Verder is de TTE laagdrempelig beschikbaar en veilig voor de patiënt. Een transoesophageaal echocardiogram (TEE) dient laagdrempelig te worden verricht, met name bij SAB-patiënten met kunst-kleppen en/of cardiale devices, indien de TTE niet eenduidig is of er een persisterende verdenking op endocarditis bestaat ondanks initieel negatief onderzoek. Ten slotte dient er een 'bedside'-consult te worden verricht binnen 72 uur na het bekend worden van de eerste positieve bloedkweek. Dit consult dient te worden verricht door een internist-infectioloog of een internist, lid van het A-team, of kinderarts(-infectioloog) of een arts werkend onder diens supervisie.⁷

BEHANDELING

De eerste keuze bij de behandeling van een meticilline-gevoelige *S. aureus*-bacteriëmie is monotherapie met flucloxacilline intraveneus. De eerste keuze voor een alternatief bij een (relatieve) contra-indicatie voor flucloxacilline is een eerstegeneratie-cefalosporine, zoals cefazoline. Uit literatuuronderzoek blijkt dat de kwaliteit van het bewijs laag tot zeer laag is voor een gunstig effect van flucloxacilline versus

vancomycine, van flucloxacilline plus een aminoglycoside versus flucloxacilline alleen, of van flucloxacilline versus een eerstegeneratie-cefalosporine. Wel wijzen de conclusies van het, overwegend observationele, onderzoek bijna allemaal op het voordeel van β -lactamantibiotica bij de behandeling van een SAB.

Wat betreft de dosering van antibiotica verwijst de richtlijn naar de lokale formularia. Op basis van bestaande onderzoeken kan geen goede uitspraak worden gedaan over de optimale duur van behandeling van SAB. De richtlijn adviseert op basis van de beschikbare literatuur om een ongecompliceerde SAB gedurende 14 dagen te behandelen met antibiotica intraveneus. Voor een gecompliceerde SAB is het behandeladvies 4-6 weken antibiotica intraveneus. Bij patiënten met een verhoogd risico op een gecompliceerde SAB, maar negatieve aanvullende diagnostiek (geen endocarditis en/of aangetoonde strooihaarden), kan worden overwogen om 14 dagen intraveneus te behandelen in plaats van 4-6 weken. In het geval van geïnfecteerd kunstmateriaal is, naast langdurige antibioticabehandeling, ook vaak chirurgische behandeling of drainage nodig. Om die reden is verwijzing naar het desbetreffende specialisme aangewezen. Verder is het advies om zowel perifere als centrale intravasculaire katheters te verwijderen en/of te wisselen.

ORGANISATIE VAN ZORG

In de richtlijn worden ook de zaken genoemd waarover een ziekenhuis dient te beschikken, als daar patiënten met SAB worden opgenomen en behandeld. Zo worden de mogelijkheden voor diagnostiek genoemd en de samenwerking tussen hoofdbehandelaar en betrokken specialismen, inclusief een (samenwerkingsovereenkomst met een) endocardisteam. Ook gaat de richtlijn in op de informatiestroom vanaf de meldende arts-microbioloog via de hoofdbehandelaar naar de consultant aan bed, met hierbij afstemming van ieders verantwoordelijkheid en taakverdeling.

KENNISLACUNES

Naar aanleiding van de aanbevelingen en literatuurstudies beschrijft de richtlijn enkele kennislacunes. Er is behoefte aan een grote prospectieve, gerandomiseerde studie naar patiëntrelevante effecten van een [¹⁸F]FDG-PET/CT-scan bij SAB-patiënten. Verder zijn geen gerandomiseerde studies verricht waarin de verschillende antibiotica met elkaar zijn vergeleken, alsook de verschillende behandelduren inclusief de mogelijkheid tot vroege switch van intraveneus naar oraal bij SAB. Ook is er behoefte aan meer duidelijkheid over de plaats van TTE en TEE, ook ten opzichte van een [¹⁸F]FDG-PET/CT-scan.

KADER 1. Overzicht actiepunten bij patiënten met SAB.

A. Acties binnen 72 uur na eerste positieve bloedkweek

1. Arts-microbioloog meldt positieve bloedkweek met *Staphylococcus aureus* binnen 4 uur na bekend worden aan de hoofdbehandelaar.
2. Start zo snel mogelijk, maar in elk geval dezelfde dag, behandeling met flucloxacilline (alternatief eerstegeneratie-cefalosporine) conform lokaal formularium.
3. Inventariseer risicofactoren voor gecompliceerd beloop:
 - vertraagde start adequate antibioticabehandeling
 - persisterende koorts of bacteriëmie (vooral) indien onder adequate behandeling
 - aandoening hartkleppen of eerdere endocarditis
 - aanwezigheid van septische embolieën of strooihaarden
 - aanwezigheid permanent lichaamsvreemd materiaal of intravasculaire katheters
 - 'community-acquired'
 - intraveneus drugsgebruik
 - onbekende focus
4. Verwijder of draineer zo spoedig mogelijk de focus van de *S. aureus*-bacteriëmie.
5. Vraag cardioloog in consult.
6. Verricht altijd een TTE binnen 72 uur (bij tekenen van endocarditis binnen 24 uur) na het vaststellen van een *S. aureus*-bacteriëmie. Verricht laagdrempelig een TEE, vooral bij patiënten met kunstmateriaal in situ.
7. Zorg, binnen 72 uur na bekend worden van de eerste positieve bloedkweek, voor een consult aan bed door een internist-infectioloog of kinderarts.
8. Neem ten minste elke 48 uur 2 sets vervolgbloedkweeken af, totdat deze geen groei van *S. aureus* meer tonen.

B. Acties binnen een week na eerste positieve bloedkweek

Bespreek de patiënt binnen een week in het A-team en het endocarditisteam:

1. Keuze en indicatie voor aanvullende diagnostiek.
2. Keuze van (definitieve) behandeling.

SAB=Staphylococcus aureus-bacteriëmie, TEE=transoesophageaal echocardiogram, TTE=transthoracaal echocardiogram.

CONCLUSIE

De richtlijn *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie is gericht op het verbeteren van de zorg en de uitkomsten van patiënten met SAB. Hierbij zijn door de relevante specialismen zo goed mogelijk up-to-date en evidencebased aanbevelingen gedaan wat betreft diagnostiek, behandeling en organisatie van zorg, inclusief een overzicht van actiepunten bij patiënten met SAB (zie *Kader 1*). Verder zijn belangrijke kennislacunes geformuleerd en zijn een implementatieplan en de indicator 'consult aan bed bij iedere patiënt met een *S. aureus*-bacteriëmie' toegevoegd.

REFERENTIES

1. Van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, et al. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Microbiol Rev 2012;25:362-86.
2. Fowler VG Jr, Sanders LL, Sexton DJ, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infec-

tious diseases specialists: experience with 244 patients. Clin Infect Dis 1998;27:478-86.

3. Richtlijn Staphylococcus aureus bacteriëmie. Te raadplegen op: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/staphylococcus_aureus_bacteriemie/startpagina.html .
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. Berrevoets MA, Kouijzer IJ, Aarntzen EH, et al. 18F-FDG PET/CT optimizes treatment in *Staphylococcus aureus* bacteremia and is associated with reduced mortality. J Nucl Med 2017;58:1504-10.
6. Rasmussen RV, Host U, Arpi M, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: the value of screening with echocardiography. Eur J Echocardiogr 2011;12:414-20.
7. Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2016;16:847-56.