

Opdracht ter voorbereiding van de parallele, interactieve workshops van de A-team cursus

Onderwerp: **Bedside consult bij S. aureus bacteriëmie**

Achtergrond en probleemstelling

Staphylococcus aureus is wereldwijd (een van) de meest voorkomende verwekker(s) van healthcare-associated bacteriëmie. De incidentie van *S. aureus* bacteriëmie (SAB) in het algemeen is 17-19 per 100.000 inwoners in Europa. In Amerika is de incidentie onder patiënten opgenomen in een ziekenhuis 250 per 100.000. SAB heeft een hoge mortaliteit van 20-40% en wordt vaak gecompliceerd door strooihaarden zoals endocarditis, spondylodiscitis of geïnfecteerde vaat- of gewrichtsprotheses. Een deel van deze strooihaarden veroorzaakt in eerste instantie geen symptomen waardoor de diagnostiek moeilijk is. Deze strooihaarden leiden vervolgens tot recidief SAB of uitbreiding van de lokale infectie als ze niet tijdig worden ontdekt en lang genoeg worden behandeld of chirurgisch worden aangepakt waar nodig. Naast het probleem van de hoge mortaliteit en morbiditeit, zijn de kosten per SAB aanzienlijk: in een recente Nederlandse studie waren de kosten van een SAB \$22.000 tot \$32.000 en kostte een recidief nog eens \$20.000 tot \$24.000 extra (1).

Effect van consult infectieziekten op SAB

Vanwege de hoge mortaliteit, morbiditeit en geassocieerde kosten is de motivatie om de diagnostiek en therapie van SAB te optimaliseren groot. De potentiële meerwaarde van een consult aan bed met een gerichte anamnese en lichamelijk onderzoek door een arts met ervaring met SAB en de bijbehorende complicaties is een betere herkenning van klachten die kunnen passen bij strooihaarden (bijv. rugpijn die vaak als onschuldig wordt gezien maar kan wijzen op een spondylodiscitis) of het vaststellen van bijv. splinterbloedingen. Ook de follow-up van een patiënt met SAB met aandacht voor nieuwe symptomen, het koortsbeloop, het ontstaan van mogelijke complicaties en bijwerkingen van de antibiotische therapie met snel aanpassen van de therapie kan eveneens bijdragen aan een betere outcome. Verschillende studies hebben inmiddels aangetoond dat betrokkenheid van een infectioloog de morbiditeit en mortaliteit van SAB vermindert (2-9). In de eerste studie van Fowler et al. bleek de kans op genezing significant hoger en de kans op een recidief SAB significant lager als de adviezen van een infectioloog werden opgevolgd dan wanneer dat niet of gedeeltelijk niet gebeurde terwijl de groep bij wie de adviezen werden opgevolgd meer strooihaarden hadden. De belangrijkste risicofactor die geassocieerd was met therapiefalen in deze studie was het niet verwijderen van een intravasculair "device" (2). De studie van Sellier et al. liet zien dat adviezen t.a.v. antibiotische therapie vaker worden opgevolgd dan adviezen t.a.v. diagnostiek (4). Lahey et al. en Nagao et al. lieten zien dat bij patiënten bij wie een infectioloog in consult kwam vaker follow-up bloedkweken werden afgenomen, vaker een echo werd verricht, er een betere antibioticakeuze was, er vaker tenminste 14 dagen werd behandeld, er vaker strooihaarden werden gediagnosticeerd en dat er vaker pus en kunstmateriaal werd verwijderd wat leidde tot een afname van de mortaliteit (5,7). In de meest recente studie van Forsblom werd het effect van een bedside consult vergeleken met een telefonisch consult bij patiënten met een SAB met een meticilline-gevoelige *S. aureus* (MSSA) (9). Van de totale groep van 342 patiënten met SAB werd bij 72% een bedside consult uitgevoerd, bij 18% een telefonisch consult en bij 10% werd geen consult uitgevoerd. Patiënten die een bedside consult kregen werden significant vaker gediagnosticeerd met strooihaarden dan patiënten met een telefonisch consult (78% vs. 53%, $p=0,0001$). Ook bleek de mortaliteit significant lager zowel na 7 dagen (1% vs. 8%, $p=0,001$), 28 dagen (5% vs. 16%, $p=0,002$) en na 90 dagen (9% vs. 29%, $p<0,0001$) (9).

Optimale behandeling van SAB

Follow-up bloedkweken worden geadviseerd om alert te zijn op een mogelijk gecompliceerd beloop van SAB. Indien er sprake is van een community-acquired SAB, als er pas na 48 uur adequate therapie

wordt gestart, als de bloedkweken langer dan 48-72 uur positief blijven of er langer dan 72 uur koorts blijft na start van adequate therapie is er een verhoogde kans op strooihaarden (10). Het verrichten van een echo cor bij alle patiënten met een verhoogd risico op een gecompliceerde SAB is eerder kosteneffectief gebleken (11). De sensitiviteit en specificiteit van een transoesofageale echocardiografie (TEE) zijn hoger dan die van een transthoracale echocardiografie (TTE). Het advies is dan ook om bij voorkeur een TEE te verrichten. Een recente Nederlandse studie heeft laten zien dat het verrichten van een FDG-PET/CT-scan bij alle patiënten met tenminste één risicofactor voor een gecompliceerd verlopende SAB leidt tot het diagnosticeren van significant meer strooihaarden (68% vs. 36%) waarvan 30% geen symptomen gaf voordat de FDG-PET/CT-scan was verricht (12). Het toevoegen van een FDG-PET/CT-scan aan de standaarddiagnostiek bij SAB leidde tot een significante daling van het percentage recidieven van SAB (1,4% vs. 8,9%, $p=0,04$) en van de mortaliteit (19% vs. 32%, $p=0,014$)(12). Het toevoegen van een FDG-PET/CT-scan en het routinematig uitvoeren van een echo cor kostte \$72.487 per gered leven (1), hetgeen ruim binnen de Nederlandse richtlijnen voor kosteneffectiviteit valt.

Op grond van deze bevindingen zijn belangrijke voorwaarden voor een optimale behandeling van SAB:

- Verplicht bedside consult A-team/infectioloog/arts-microbioloog met klinische ervaring
- Routine afname van controlebloedkweken (elke 24-48 uur totdat de bloedkweken negatief zijn)
- Gebruik van parenterale betalactamantibiotica bij MSSA
- Verwijdering van intravasculaire infectiefoci
- Bij patiënten met tenminste één risicofactor voor een gecompliceerd beloop (bloedkweken langer dan 48-72 uur positief of >72 uur koorts na start adequate therapie of community acquired SAB of >48 uur delay voor start adequate therapie) of een verhoogde kans op endocarditis: echo cor (bij voorkeur een TEE) en FDG PET/CT om strooihaarden op te sporen
- Tenminste 14 dagen behandeling van ongecompliceerde SAB en tenminste 4-6 weken van gecompliceerde SAB (of langer afhankelijk van het soort strooihaard)

Invoeren van de optimale behandeling van SAB

Een recente studie uit Spanje onderzocht het effect van het invoeren van een vergelijkbare bundel bij patiënten met SAB in 12 ziekenhuizen (13). In deze studie werd tijdens een consult infectieziekten een bundel aan adviezen gegeven: afname van follow-up bloedkweken, vroege controle van infectiefoci (verwijdering centrale lijn en/of drainage van abces binnen 72 uur), verrichten van een echo cor bij risicofactoren voor gecompliceerd beloop, zo vroeg mogelijk starten van intraveneus flucloxacilline bij MSSA, aanpassen van de dosering vancomycine tot een dalspiegel van 15-20 mg/l in geval van MRSA en behandelduur van tenminste 14 dagen bij ongecompliceerde SAB tot behandelduur van tenminste 4 weken bij strooihaarden. Deze interventie leidde tot een significant verbeterde afname van controlebloedkweken (OR 2.83; 95% CI 1.78–4.49), vroege controle van infectiefoci (OR 4.56; 95% CI 2.12–9.79), vroege start van flucloxacilline iv voor MSSA (OR 1.79; 95% CI 1.15–2.78), en correcte duur van therapie (OR 2.13; 95% CI 1.24–3.64). De interventie leidde ook tot een significante afname van de 14- en 30-dagen mortaliteit (OR 0.47; 95% CI 0.26–0.85 and OR 0.56; 95% CI 0.34–0.93, respectievelijk). Hoewel ook in Nederland bekend is welke factoren van belang zijn bij een goede behandeling van een SAB, blijkt het in de praktijk heel lastig te zijn om deze patiënten optimaal te behandelen. Uit een recente retrospectieve studie die uitgevoerd werd in een groot regionaal ziekenhuis waar zowel internist-infectiologen als artsen-microbioloog aanwezig zijn, bleek dat bij 50% van de community acquired SAB patiënten geen TEE werd verricht, dat slechts bij 6% een controlebloedkweek werd aangevraagd en dat 33% van de patiënten die de eerste twee weken overleefden korter dan 14 dagen werden behandeld. Bij de helft van deze patiënten werd geen internist(-infectioloog) geconsulteerd (14). Dit maakt nogmaals duidelijk dat in verreweg de meeste ziekenhuizen een interventie zal moeten plaatsvinden om het beleid bij SAB te optimaliseren.

Opdracht voor de deelnemers

De volgende vragen zijn de leidraad voor uw presentatie. Mogelijk dat niet alle vragen op de situatie in uw ziekenhuis van toepassing zijn of (nog) niet beantwoord kunnen worden.

1. Geef in een dia een samenvatting:

Is er in uw ziekenhuis een plan m.b.t. *S. aureus* bacteriëmie (SAB) of loopt of liep er een pilot?

2. Doe een needs assessment voor uw ziekenhuis:

- Ziekenhuiscijfers en lokale ervaring:
 - Is er ervaring met bedside consulten bij patiënten met SAB? Is er een protocol over de aanvullende diagnostiek en behandeling van SAB?
 - Welke service levert de afdeling medische microbiologie/apotheek/infectieziekten op dit gebied in de huidige situatie?
 - Wat is in uw ziekenhuis de standaard antibiotische behandeling van SAB?
 - Welk percentage van alle SAB betreft MRSA in uw situatie?
 - Zijn er gegevens over de clinical outcome van SAB in uw ziekenhuis (recidiefpercentage, mortaliteit)?
- Laat de urgentie zien:
 - Welke van de genoemde voorwaarden voor een goede behandeling van SAB zijn in uw ziekenhuis nog niet gegarandeerd?

3. Doe een marktanalyse:

- Wie zijn de beleidsmakers in het ziekenhuis? Identificeer de belangrijkste beleidsmakers, adviseurs en (klinische) leiders.
- Aan wie moet u het voorstel voorleggen?
- Ontwikkel een mission statement (kort en helder).
- Hoe worden de benodigde activiteiten/ diensten vergoed?
- Wat zijn de kenmerken van de interventie, wat zijn benodigde fte?
- Voer een SWOT analyse uit en identificeer barrières en knelpunten voor uitvoering.
- Zijn er de komende tijd trends te verwachten (markt, volume) in uw situatie?

4. Beschrijf het plan vanuit het eigen/ziekenhuis perspectief:

- Beschrijf de te verwachten (gezondheids)winst.
- Welke afdelingen zijn betrokken?
- Welk type professionals zijn betrokken?
- Welke activiteiten gaat u uitvoeren?
- Hoe worden de resultaten gedocumenteerd, gecommuniceerd en geëvalueerd?
- Zijn er eerdere ervaringen (successen en teleurstellingen)?

5. Stel een business case op:

Beschrijf hierbij hoe u dit onderwerp in uw ziekenhuis aanpakt, gaat aanpakken of aangepakt heeft:

- Benoem de kosten vanuit het perspectief van het ziekenhuis.
- Kan het ziekenhuis *return on its investment* zien?

Referenties:

1. Fidel J. Vos, Chantal P. Bleeker-Rovers, Bart Jan Kullberg, Eddy M.M. Adang, and Wim J.G. Oyen. Cost-Effectiveness of Routine 18F-FDG PET/CT in High-Risk Patients with Gram-Positive Bacteremia. *J Nucl Med* 2011; 52:1673–1678.
2. Fowler VG Jr., Sanders LL, Sexton DJ, et al. Outcome of Staphylococcus aureus bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998;27:478-86.
3. Jenkins TC, Price CS, Sabel AL, Mehler PS, Burman WJ. Impact of routine infectious diseases service consultation on the evaluation, management, and outcomes of Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:1000-8.
4. Sellier E, Pavese P, Gennai S, Stahl JP, Labarere J, Francois P. Factors and outcomes associated with physicians' adherence to recommendations of infectious disease consultations for inpatients. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:156-62.
5. Lahey T, Shah R, Gittzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious diseases consultation lowers mortality from Staphylococcus aureus bacteremia. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:263-7.
6. Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren DK. *The value of infectious diseases consultation in Staphylococcus aureus bacteremia. Am J Med* 2010;123:631-7.
7. Nagao M, Iinuma Y, Saito T, et al. Close cooperation between infectious disease physicians and attending physicians can result in better management and outcome for patients with Staphylococcus aureus bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1783-8.
8. Robinson JO, Pozzi-Langhi S, Phillips M, et al. Formal infectious diseases consultation is associated with decreased mortality in Staphylococcus aureus bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:2421-8.
9. Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Jarvinen A. Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease consultation in the management of Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013;56:527-35.
10. Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, et al. Clinical identifiers of complicated Staphylococcus aureus bacteremia. *Arch Intern Med* 2003;163:2066Y2072.
11. Heidenreich PA, Masoudi FA, Maini B, et al. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med.* 1999;107:198–208.
12. FJ Vos, CP Bleeker-Rovers, PD Sturm, et al. 18F-FDG PET/CT for Detection of Metastatic Infection in Gram-Positive Bacteremia. *J Nucl Med* 2010; 51:1234–1240.
13. López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, et al. Impact of an Evidence-Based Bundle Intervention in the Quality-of-Care Management and Outcome of Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2013 Nov;57(9):1225-33. doi: 10.1093/cid/cit499. Epub 2013 Aug 8.
14. Landman GW, Bouwhuis JW, Bloembergen P, van der Meer JT, Groeneveld PH. Evaluatie van de diagnostiek en behandeling van bacteriëmie door Staphylococcus aureus: minimale behandelduur van 2 weken vaak niet gehaald. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155(38):A3376.