

# 'Biofilms on the move: foreign material-related infections'

## Verslag 20<sup>e</sup> NVAMM-symposium

E. de Jong, I. Lede, M. McCall, I. Overdevest, L. Reubsaet

Op 28 februari jl. vond het vierde lustrumsymposium plaats van de Nederlandse Vereniging van Arts-assistenten Medische Microbiologie (NVAMM). Het symposium werd gehouden in het Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW)-gebouw in Amsterdam.

Als thema was gekozen voor 'kunstmateriaalgerelateerde infecties'. Deze infecties, die een significant deel van de consulten van microbiologen in beslag nemen, zijn notoir moeilijk te diagnosticeren en behandelen. Gezien het groeiende gebruik van kunstmaterialen in de geneeskunde door enerzijds technische ontwikkelingen en anderzijds vergrijzing, zal het probleem van kunstmateriaalinfecties de komende jaren alleen maar toenemen. Dit lustrumsymposium genoot de eer om een aantal (wereld-)gerenomeerde sprekers te mogen verwelkomen, niet alleen uit Nederland maar ook uit andere Europese landen.

### Nucleaire beeldvorming van geïnfecteerde protheses

Als eerste sprak drs. A. Scholtens (UMC Utrecht) over '(Nuclear) imaging in prosthetic infection: not a simple task', met nadruk op de diagnostiek van chronische en sluimerende infecties. Als eerste techniek bij verdenking op geïnfecteerde kunstgewrichten noemde hij botsintigrafie, vanwege de hoge sensitiviteit en negatiefvoorspellende waarde, het gebruiksgemak en de brede beschikbaarheid; grootste nadeel is de matige specificiteit, in het bijzonder bij aseptische loslating. Als alternatief biedt leukocyt(-antilichaam)scintigrafie een verbeterde specificiteit, maar kan inboeten op sensitiviteit bij leukopenie of antibioticumgebruik. Een combinatie van bovenstaande technieken wordt veelal geadviseerd, bij voorkeur als 3D-beeldvorming (SPECT/CT). De laatste jaren wordt er steeds meer gewerkt met (FDG-)PET, vanwege de kortere protocollen en hogere resolutie (in combinatie met CT). Ook van deze techniek blijft de verminderde specificiteit bij aseptische ontsteking het grootste nadeel, naast de benodigde gespecialiseerde faciliteiten voor het genereren van de radioactieve tracer. Bij

het diagnosticeren van geïnfecteerde vaatprothesen geniet PET(-CT) of leukocytsintigrafie de voorkeur, waarbij focale, heterogene of extreem hoge activiteit pathognomonisch is voor infectie (in tegenstelling tot diffuse activiteit bij non-septische ontsteking). De mogelijkheid om door middel van een voorbereidingsprotocol de achtergrondopname van FDG in het hart te reduceren, faciliteert de diagnostiek van kunstklependocarditis aanzienlijk. Er werd echter benadrukt dat grote studies naar de (meer)waarde van PET bij kunstmateriaalinfecties vooralsnog ontbreken in de wetenschappelijke literatuur. Tot slot noemde



Drs. A. Scholtens (UMC Utrecht)

NVAMM Wetenschapscommissie 2013: E. de Jong, Radboud Universiteit Nijmegen, I. Lede, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, M. McCall, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, I. Overdevest, St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg, L. Reubsaet, Universitair Medisch Centrum Utrecht. Contactpersoon: M. McCall, e-mail: m.mccall@erasmusmc.nl.

de spreker als overkoepelend voordeel van nucleaire technieken de mogelijkheid van total body-beeldvorming.

### Geïmplanteerde biomaterialen

De tweede spreker was prof. dr. H. van der Mei (UMC Groningen) met haar voordracht 'The changing paradigm on the ideal biomaterial surface for biofilm control of totally internal permanent implants'. Daarin gaf zij aan dat patiënten, overwegend in de orthopedie en cardiovasculaire chirurgie, steeds meer behoefte hebben aan biomaterialen. Dit vanwege de steeds ouder wordende mens en het daarmee gepaard gaande verlies van functionaliteit.

Geïmplanteerde biomaterialen lopen het risico geïnfecteerd te raken. Biofilmformatie op deze kunstmaterialen maakt therapie lastig en niet zelden is men genoodzaakt de kunstmaterialen te verwijderen. Biofilmformatie beschermt de ingebedde micro-organismen tegen het immuunsysteem van de gastheer en antibiotica. Er zijn verscheidene strategieën ondernomen om biofilmformatie tegen te gaan: biomaterialen gecoat met antimicrobiële middelen of fysisch-chemische modificatie van de biomaterialen, bijvoorbeeld hydrofobe-, positief geladen-, of 'polymer-brush' coatings. In vitro hecht *Staphylococcus epidermidis* aan een polymer-brush coating een factor 10 minder goed, wordt biofilmformatie uitgesteld en wordt antibioticaresistentie duidelijk verminderd. Ook maken bacteriën op een polymer-brush in vitro minder mucus. Hoewel dit een stap in de goede richting is, zijn deze eigenschappen toch niet voldoende om infectie van biomaterialen te voorkomen.

Vervolgens presenteerde prof. Van der Mei resultaten van de effecten van een bifunctionele coating. Bij deze coating worden polymeren geconjugeerd met een antimicrobieel middel. In de optimale concentratie bereikt de bifunctionele coating ten opzichte van de monofunctionele coatings een significante sterfte van *Bacillus subtilis* na 20 uur groei. Naast antimicrobiële middelen kunnen ook functionele groepen worden toegevoegd om cellen de overhand te geven bij het hechten aan de biomaterialen, in plaats van bacteriën. Deze multifunctionele coatings zouden in de toekomst een plaats kunnen hebben bij vasculaire grafts, tandimplantaten en gewrichtsprothesen.

### Classificatie en de behandeling van prothese-infecties

Als laatste spreker voor de middagpauze mochten wij prof. dr. W. Zimmerli (Medizinische Universitätsklinik, Liestal) verwelkomen. Aan de hand van een casus leidde hij het publiek door de klinische presentatie en classificatie en de behandeling van prothese-infecties. De klassieke classificatie maakt onderscheid tussen een vroege infectie (minder dan drie maanden na de operatie), vertraagde infectie (3 tot 24 maanden na de operatie) en een late infectie (meer dan 24 maanden na de operatie). Prof. Zimmerli stelde echter een nieuwe indeling voor: acuut hematogeen (minder dan drie weken na de operatie), vroeg postoperatief (binnen 1

maand) en chronisch (meer dan 1 maand na de operatie), omdat elke vorm is geassocieerd met een eigen spectrum van frequente verwekkers. Verder besprak hij dat kunstmateriaal slechts een lage bacteriële load nodig heeft om geïnfecteerd te raken. Men moet derhalve waakzaam zijn bij bacteriëmieën bij patiënten met een prothese. De kans op een prothese-infectie na een *S. aureus*-bacteriëmie ligt tussen de 30 en 40%. Er hoeft echter geen profylaxe te worden gegeven voor tandheelkundige ingrepen, de number-needed-to-treat is daarbij ten minste 1250. Bij het bespreken van de behandeling van prothese-infecties was er veel aandacht voor de noodzaak van gecombineerde therapie met rifampicine bij stafylokokken. Prof. Zimmerli bekende ook bij streptokokkeninfecties rifampicine toe te voegen aan de behandeling, hoewel daar (nog) geen bewijs voor is. De presentatie werd afgesloten door een quiz waaruit bleek dat het publiek met aandacht had toegehoord.

### Diagnostiek van gewrichtsprothese-infecties

Na de lunch was de vloer aan dr. A. Trampuz (Charité-Universitätsmedizin, Berlin), die zich in zijn presentatie met name op de diagnostiek van gewrichtsprothese-infecties richtte. Het aantal geplaatste gewrichtsprothesen neemt sterk toe met het vergrijzen van de samenleving. In Nederland werden in 2008 ruim 200 heupprothesen per 100.000 inwoners en bijna 120 knieprothesen per 100.000 inwoners geplaatst. Met een infectierisico van 1 tot 3% geeft dit een forse ziektelast. Om deze infecties op adequate wijze vast te stellen is samenwerking tussen de verschillende specialisten cruciaal. Verschillende methoden om tot een diagnose te komen werden besproken, waaronder microbiologische, klinisch-chemische, pathologische en klinische criteria. In het kader van microbiologische diagnostiek werd het sonicatieprincipe behandeld, dat een toename geeft van infecties.



Dr. A. Trampuz (Charite-Universitätsmedizin, Berlin)



Prof. dr. E. Bouza (Universidad Complutense, Madrid)

### Diagnostiek en behandeling van (intravasculaire) kathetergerelateerde infecties

Vervolgens presenteerde prof. dr. E. Bouza (Universidad Complutense, Madrid) een overzicht van het onderzoek dat zijn groep heeft verricht naar de diagnostiek en behandeling van (intravasculaire) kathetergerelateerde infecties (CRI's) en zijn daarop gebaseerde onderbouwing van richtlijnen en advies. Dat prof. Bouza en medewerkers op dit gebied een aardige staat van dienst hebben opgebouwd, bleek maar weer eens bij de vier slides van zijn presentatie, waarop het antwoord stond van maar liefst 12 klinisch-relevante vraagstellingen! Zo stelde hij dat de diagnose CRI niet op louter klinische gronden kan worden gesteld: een ontstoken insteekopening maakt de diagnose zeer waarschijnlijk, maar een rustige insteek sluit het zeker niet uit. Verder dienen alleen kathetertips van patiënten klinisch verdacht van een CRI voor kweek te worden ingezonden, om foutpositieve uitslagen en de daarmee gepaard gaande onrust te vermijden – temeer daar de klinische relevantie van een gekoloniseerde katheter bij een patiënt zonder bacteriëmie ter discussie staat en het melden van zulke uitslagen aan de kliniek leidt tot misbruik van antibiotica. Indien in de koelkast bewaard, kan bij het later positief worden van één of meer bloedkweken, de kathetertip alsnog worden gekweekt worden zonder noemenswaardig verlies aan opbrengst. Het afnemen van surveillancekweken van de insteekopening, hoewel arbeidsintensief, helpt daarentegen wel voorspellen welke patiënten at-risk zijn voor een CRI. In combinatie met differential time-to-positivity van bloedkweken en differentiële kwantificatiekweken kan hiermee zelfs de diagnose kolonisatie worden gesteld zonder dat de katheter zelf verwijderd is; dit algoritme gaat overigens niet op voor candida-infecties. Over de microbiologische technieken toonde zijn team onder meer aan dat een snelle acridine-oranje en grampreparaat van de kathetertip bij

binnenkomst op het laboratorium een zeer hoge negatief-voorspellende waarde heeft voor zowel kolonisatie als CRI. Verder blijft de plaat-rol-techniek de beste om kathetertips te kweken en dienen van complexe devices zoals Port-A-Caths niet alleen de tip, maar ook andere onderdelen (zoals het reservoir) te worden gekweekt. Ten slotte adviseerde hij bij empirische behandeling van CRI's breed antibiotisch te starten, inclusief gramnegatieve dekking en meldde hij dat de boeken nog niet gesloten zijn over het gebruik van antibiotica als 'lock'.

### Kunstklependocarditis

Als afsluitende spreker gaf prof. dr. J. van der Meer (AMC) klinische les over kunstklependocarditis. Hij begon met de ontwikkeling te beschrijven van de kunstmatige hartkleppen door Starr en Edwards. Niet lang na de eerste succesvolle implantatie deed de entiteit kunstklependocarditis haar intrede. Hoewel het een serieuze infectie is, treedt deze infrequent op. De incidentie per patiëntjaar is 0,3 tot 1%. Het hoogste risico is gedurende de eerste 12 maanden, maar blijft aanwezig zolang de kunstklep *in situ* is. Ook is besproken dat wanneer kunstklependocarditis optreedt, er geen verschil is in mortaliteit vergeleken met natieve klependocarditis. De meest voorkomende verwekkers zijn stafylokokken (*S. aureus*, coagulase-negatieve stafylokokken). De Dukecriteria zijn specifiek om endocarditis aan te tonen, maar niet sensitief en derhalve geen vervanging voor een klinisch oordeel. Een continue bacteriëmie kan in tot 10% van de gevallen afwezig zijn. Er is geen verschil in behandeling van kunstklependocarditis en natieve klependocarditis, behoudens endocarditis veroorzaakt door stafylokokken. Stafylokokkenendocarditis wordt behandeld met drievoudige therapie. De drievoudige therapie is gebaseerd op *in vitro*-, dierproef- en sporadische humane data.

Mede waarschijnlijk door het gekozen onderwerp en de gelauwerde sprekers op het programma, was de opkomst op dit vierde lustrumsymposium bijzonder hoog, met een recordaantal van zo'n 160 inschrijvingen. Naast microbiologen (i.o.) waren er ook internist-infectiologen afgekomen op dit klinische thema.

De dag werd door de deelnemers als bijzonder leerzaam en leuk beoordeeld, waarbij vooral de internationale sprekers werden genoemd. Volgend jaar zal de wetenschapscommissie proberen om een net zo'n leerzaam programma neer te zetten. Het thema daarvoor is nog niet gekozen. Suggesties zijn welkom bij de wetenschapscommissie (voor het e-mailadres, zie kader). Ook de locatie voor volgend jaar staat nog open. Het zal in ieder geval niet het KNAW-gebouw zijn, aangezien dat dan wegens verbouwing gesloten is.

De wetenschapscommissie hoopt u volgend jaar (nogmaals) welkom te heten.