

Nederlandse samenvatting en toekomstperspectief

Om het onderscheid tussen een ontsteking en een infectie te kunnen maken is de microbiologische kweek de gouden standaard. De incubatietijd van een kweek kost echter enkele dagen, terwijl antibiotica zo spoedig mogelijk gestart moet worden bij patiënten met een ernstige bacteriële infectie (sepsis). Daarbij worden bloedkweken ook niet altijd positief, terwijl er toch bacteriën in de bloedbaan zitten.¹ Tegenwoordig hebben we geautomatiseerde, continue monitoring van bloed kweeksystemen (CMBCSs), waardoor we weten dat er bij twee bloedkweken slechts 80% detectie van de infecties in de bloedbaan is en bij drie bloedkweken detecteren we 96% van de bacteriemiën.² Blijkbaar is de gouden standaard helemaal niet zo "goud". Er is dus behoefte aan een betrouwbare en vroege marker voor infecties bij ernstig zieke patiënten. Dit is dan ook de onderzoeksvraag van dit proefschrift: het analyseren en evalueren van markers en indices in de septische intensive care patiënt.

Deel I van dit proefschrift bestaat uit het evalueren van klinische indices voor infecties op de intensive care. Vooral in de kritiek zieke patiënt is het van het grootste belang om de ziekteverwekker zo snel mogelijk op te sporen, in de wetenschap dat vertraging met de juiste therapie, namelijk antibiotica, de kans op sterfte verhoogt per uur.³

In hoofdstuk 2 bestuderen we het fenomeen longontsteking, een potentieel levensbedreigende complicatie na verdrinking. Bacteriën die longontsteking veroorzaken bij drenkelingen zijn vaak waterbacteriën of bacteriën die al pre-existent in de mond-keel holte aanwezig waren. Het soort bacteriën is afhankelijk van het gebied en het type water. Een verdrinking in gecontamineerd water verhoogt het risico op longontsteking. Tevens is de temperatuur van het water een risicofactor. Hoe warmer het water, hoe sneller de deling van de bacteriën is. Veel verschillende soorten bacteriën kunnen longontsteking veroorzaken. We maken hierin onderscheid tussen gram-positieve bacteriën en gram-negatieve bacteriën.^{4,5} Schimmels zijn tevens een gevreesde oorzaak van longontsteking bij slachtoffers van verdrinking.^{4,6-9} Het kunnen voorspellen van welke patiënten wel en welke patiënten geen longontsteking ontwikkelen na verdrinking zou grote klinische voordelen met zich mee kunnen brengen. Wij onderzochten risicofactoren voor het niet overleven van de verdrinking en probeerden inzicht te krijgen in welke soort bacteriën de longontsteking veroorzaken. Wij vergeleken de kweek van de patiënt met bacteriën vanuit lokaal verkregen watermonsters. Ons cohort van volwassen drenkelingen wordt gekenmerkt door een hoog sterftecijfer als gevolg van de ernst van het ongeluk. De meest belangrijkste risicofactoren voor het niet overleven na de verdrinking waren een hoge leeftijd, een lage uitgangswaarde van de zuurgraad van het bloed (pH) en een hoge

waarde van het lactaat bij aankomst op de Spoed Eisende Hulp (SEH). Tevens was het risico op sterfte hoger bij patiënten die beademd moesten worden met behulp van een machine. Een lagere lichaamstemperatuur leek niet beschermend met betrekking tot overleving. *Aeromonas spp.* en *Staphylococcus aureus* waren de micro-organismen die voornamelijk werden gekweekt bij patiënten met een longontsteking na verdrinking. De antibiotische behandeling die meestal door de artsen werd gekozen gaf voldoende dekking voor de gekweekte bacteriën. In alle watermonsters werd *Aeromonas spp.* gekweekt. Drie verschillende soorten van *Aspergillus* werden gekweekt uit het water in de regio, waarbij er geen resistentie werd gezien voor antischimmel middelen. Wat echter wel moeilijk bleek, is om onderscheid te maken tussen de aanwezigheid van bacteriën (kolonisatie) en een werkelijke infectie. De vraag blijft dan ook of men profylactisch antibiotica moet geven of behandelen als er een longontsteking optreedt. In het ideale geval dient men dan een onderzoek met twee groepen uitvoeren, waarbij de ene groep profylactisch antibiotica krijgt versus placebo met als primaire uitkomstmaat longontsteking. Logistiek is zo een onderzoek niet haalbaar gezien het geringe aantal drenkelingen per jaar. Bepaalde biomarkers, zoals procalcitonine kunnen helpen om te differentiëren tussen kolonisatie en infectiestatus bij deze patiënten. Wanneer echter longontsteking wordt verondersteld en antibiotica wordt gestart zou deze op zijn minste gericht moeten zijn tegen de bacteriën die gewoonlijk worden aangetroffen in het oppervlaktewater. We vonden *Aeromonas spp.* en *Staphylococcus aureus* als de meest prominente micro-organismen in het water.

In **hoofdstuk 3** voorspelden we dat het gebruik van een Elektronisch Surveillance Systeem (ESS) met besluitvormende capaciteiten in de Intensive Care Unit (ICU), een zogenaamde trigger, faciliterend zou kunnen zijn om evidence-based processen gericht op het terugdringen van infecties uit te voeren.¹⁰ Catheter-gerelateerde sepsis (CRS) en ventilator-geassocieerde pneumonie (VAP) werden gekozen als uitkomstmaten. De trigger screeningsmethode liet een hoge gevoeligheid en een hoge negatief voorspellende waarden voor zowel CRS (91,3% resp. 99,6%) en VAP (92,3% resp. 99,8%) zien. Het moet gezegd worden dat de CDC-definities werden aangepast om automatische evaluatie mogelijk te maken. Om te voldoen aan de VAP-criteria moesten in beide definities twee of meer opeenvolgende thorax foto's met een consolidatie aanwezig zijn. Daarnaast vereist de CDC-criteria koorts, verminderde / verhoogde leukocyten en tenminste één van het volgende: het ontstaan van purulent sputum (of verandering in de aard van het sputum of toegenomen sputum, of toename van uitzuigen) of het ontstaan van of verergering van hoesten of kortademigheid of bronchiaal ademgeruis of achteruitgang in de gasuitwisseling. Voor onze beoordeling werd een meer liberale definitie gebruikt, koorts of verminderde / verhoogde leukocyten aantal of purulent sputum. Dit zou mogelijk hebben geleid tot een overschatting van de hoeveelheid VAP's. Ondanks deze mogelijke overschatting werd een zeer lage incidentie (13 van de 422) van VAP werd gezien. We erkennen dat hoe lager de frequentie, hoe minder frequent de trigger geactiveerd werd en

dus de ESS meer specifiek kon zijn. Dus met een hoge incidentie van de uitkomstmaat is het mogelijk dat het trigger bewakingssysteem minder specifiek zal zijn. Concluderend was het trigger gebaseerde ESS in deze studie effectief en in theorie tijdbesparend. Voor CRS en VAP screening, werd de arbeidstijd voor de screening en de vaststelling van de infectie verminderd met 84%, ofwel een daling van intieel 4,4 uur tot 42 minuten per week. Echter, deze trigger gebaseerde ESS is ontwikkeld voor toezicht achteraf en niet voor real-time bewaking, doordat er impliciet interpretatie van röntgenfoto's en bloedkweken noodzakelijk zijn. Studies met woordherkenning naar het woord 'longontsteking' in röntgen rapporten zijn uitgevoerd en met snellere technologieën zoals de polymerase kettingreactie (PCR) en matrix geassisteerde laser desorptie / ionisatie (MaldiTof) zal een volledig geautomatiseerd trigger-systeem die op dezelfde wijze de behandelende arts zal waarschuwen de nabije toekomst zijn.¹¹

Deel II van dit proefschrift beschrijft een observationele cohort van ernstig zieke patiënten die verdacht worden van virale luchtweginfecties en eventuele schade aan de long door deze virussen. In **hoofdstuk 4** werden drie doelstellingen geëvalueerd. Ten eerste is er onderzocht hoeveel patiënten er werden opgenomen op de ICU met symptomen van een acute luchtweginfectie er daadwerkelijk een virale luchtweginfectie hadden. Tijdens de onderzoeksperiode werden 82 monsters geanalyseerd, waarbij 29 patiënten positief waren voor virale detectie in broncho-alveolaire monsters of een keeluitstrijkje, hetgeen overeenkomt met 35%. Dit is relatief hoog in vergelijking met eerdere literatuur.¹²⁻¹⁴ De belangrijkste beperking van onze retrospectieve studie is dat de monsters werden afgenomen, op het moment dat patiënten verdacht werden van een virale luchtweginfectie. Dit kon op elk moment gedurende de opname zijn. Dit wordt geïllustreerd door het feit dat gedurende een tamelijk lange periode (18 maanden inclusief 2 winter periodes) bij slechts 99 patiënten op indicatie monsters werden afgenomen. Beter zou zijn om het onderzoek prospectief uit te voeren. Er zou dan direct bij opname een keel uitstrijk van elke patiënt worden afgenomen en dit periodiek herhaald worden gedurende bijvoorbeeld een jaar. Dit zou een betere systematische aanpak zijn en een realistischer incidentie getal voor community- en ziekenhuis verworven virale luchtweginfecties zijn geweest. Het tweede doel van de studie was om de klinische kenmerken te vergelijken tussen de virus geïnfecteerde patiënten en de niet-geïnfecteerde patiënten. In deze vergelijking werd niet meer schade aan de long gevonden, noch meer sterfte bij patiënten met een positieve virale test. In tegenstelling tot bij een bacteriële longontsteking, is er geen duidelijke afkapwaarde voor de incubatietijd. Bij virale verwekkers verschilt de incubatietijd per virus. Daarom werden alle medische dossiers doorzocht op parameters zoals de aanvang van de symptomen en werden vergeleken met de incubatietijd per virus, wanneer de test meer

dan drie dagen na opname positief was. De derde doelstelling was om te evalueren bij hoe veel van de virus-positieve patiënten, de infectie in het ziekenhuis verworven werd. Dit werd waargenomen bij 17% (5 van de 29 patiënten), waarbij 4 van deze 5 patiënten overleed. Alle patiënten met een in het ziekenhuis verworven virale infectie waren immuun gecompromiteerd. Daardoor blijft het onduidelijk of deze patiënten drager waren van het virus of een invasieve virusinfectie hadden. Onze hypothese is dat virale detectie vooral betekenis heeft als een marker voor de ernst van de ziekte in plaats van dat het een schadelijke rol impliceert in de luchtwegen.^{15,16}

In **hoofdstuk 5** onderzochten we de hypothese of een hoge herpes-load in de lage luchtwegen bij kritisch zieke patiënten correleert met de ernst van de onderliggende ziekte en / of klinische longinfectie. Daarom werd sputum en een broncho-alveolaire lavage geanalyseerd op HSV-1. Het klinische pulmonale beloop werd bestudeerd in relatie tot de hoogte van de load van HSV-1 en risicofactoren werden onderzocht. De resultaten geven aan dat HSV-1-positiviteit niet geassocieerd was met eventuele verschillen in pulmonale- of systemische variabelen: het virus had relatie met de LIS, CPIS en SOFA scores. Dit zijn allen scores waar een mate van schade aan de longen en respectievelijk organen mee kan worden weergegeven. Er werd wel een directe relatie tussen de SAPS II score (eerste 24 uur bij opname) en HSV-1 load in het eerste monster gezien ($r_s = 0,41$), wat suggereert dat de aanwezigheid van HSV-1 in de lagere luchtwegen bij ernstig ziekte, niet correleert aan longschade, maar juist met de ernst van de onderliggende ziekte bij opname. Dit laatste kan hebben geleid tot onderdrukking van het immuunsysteem, waardoor er virale reactivatie optreedt en het virus verspreid wordt. Er werd geen bewijs gevonden voor directe schade aan de long of meer sterfte door HSV-1. De HSV-load correleert dus wel met de ernst van de ziekte, maar niet met scores die enige vorm van longschade weer geven. Het lijkt derhalve dus hoe ernstiger de morbiditeit en ernst van de ziekte hoe hoger de HSV load zonder toename van schade aan de long. De vraag rijst of het nuttig zou kunnen zijn voor deze patiënten om behandeling te beginnen met een antiviraal middel? Hoewel er geen bewijs door middel van grote studies, is er wel een retrospectieve studie verricht door Traen et al. die aangeeft dat therapie met een antiviraal middel mogelijk de ziekenhuis- en IC-sterfte reduceert bij patiënten met HSV in de BAL-vloeistof.¹⁹ Onze resultaten verschaffen deze informatie niet, echter het onthouden van antivirale behandeling bij een kritisch zieke patiënt lijkt onverstandig. Theoretisch is de HSV-load dus geen goede marker voor infectie in het algemeen, maar waarschijnlijk wel voor de ernst van de ziekte of de status van het immuunsysteem. Er zijn echter andere klinische parameters of laboratoriumwaarden die een indicatie kunnen geven van de ernst van de ziekte, in plaats van een dure HSV-load te

bepalen in een broncho-alveolaire lavage of het sputum. Dus de zoektocht naar een goede marker voor (virale) infectie wordt voorgezet....

De ideale biomarkers is Specifiek (en Sensitief), Meetbaar met een hoge graad voor precisie 'Available' en 'Affordable' (beschikbaar en betaalbaar) Responsief en Reproduceerbaar, met resultaat beschikbaar zodanig op Tijd dat therapie erop aan kan worden gepast (SMART).²⁰ Tevens zou het van grote waarde zijn, wanneer de biomarker de antibioticatherapie kan optimaliseren en kan helpen bij monitoring van de patiënt in de geselecteerde therapie. Verder moet een sepsis biomarker onderscheid kunnen maken tussen infectie en inflammatie, en is het een indicator voor de ernst van de ziekte.

Met deze voorwaarden in gedachten zijn er twee verschillende biomarkers onderzocht: CD64 en PCT. In **hoofdstuk 6** werd de expressie van CD64 op een deel van de witte bloedcellen onderzocht als een indicator voor een bacteriële infectie bij intensive care patiënten. Onze analyse toonde een klein verschil in expressie tussen patiënten met een positieve kweek en patiënten met een negatieve kweek in de eerste twee dagen na start met antibiotica. Er werd geen verschil in expressie waargenomen tussen de overlevenden en overleden patiënten, echter CD64 expressie correleerde wel met de ernst van de ziekte op dag één. Ten tweede bestudeerden we het beloop van CD64 op neutrofiele granulocyten over een periode van 14 dagen en de correlatie met overleven of dood en de ernst van de infectie. Hier toonden we aan dat er geen significant verschil in hoogte van CD64 was tussen de overlevenden versus niet-overlevenden gedurende de eerste 14 dagen, echter CD64 daalde gemiddeld sneller in patiënten die overleefden. Er werd een gering verschil gezien in het beloop tijdens die 14 dagen van CD64 voor patiënten met sepsis, ernstige sepsis en septische shock maar na correctie voor interventie groep, leeftijd, geslacht en APACHE-4 score, was het enige significante verschil alleen te zien op dag 1.

Er lijkt derhalve slechts een beperkte waarde voor het bepalen van seriële waarden van CD64 metingen, , dan wel om het onderscheid te maken tussen patiënten met en zonder een septische shock. Bovendien is de CD64 test is een tijdrovende flowcytometrie, die praktische toepassing bij een septicus zieke patiënten beperkt.

Gezien het feit dat PCT een superieure kinetiek heeft in vergelijking met andere biomarkes zoals CRP, evalueerden we in **hoofdstuk 7**, of PCT-metingen effectiever waren dan CRP in het voorspellen van een infectie bij patiënten opgenomen op de IC.²¹ Onze gegevens tonen aan dat CRP geen goede biomarker is voor het onderscheiden van een ontsteking en een infectie in een cohort van algemene ICU patiënten met een matige a priori kans op infectie.³ PCT presteerde

echter niet beter dan CRP in dit cohort. De hoge voorspellende waarde van PCT zoals in vele eerdere studies beschreven kon niet worden bevestigd in onze heterogene populatie IC patiënten met een lage prevalentie van "bewezen infecties".^{22,23} In ons cohort en diverse andere studies kon ook PCT niet het onderscheid tussen ontsteking en infectie maken en derhalve lijkt PCT als diagnosticum bij een eenpuntmeting ontoereikend.²⁴⁻²⁶ We menen dan ook dat een enkele PCT waarde niet leidend mag zijn bij de vraag of bij een kritisch zieke patiënt al dan niet gestart dient te worden of met antibiotica. Een dergelijk besluit kan alleen worden gemaakt na de integratie van alle beschikbare parameters zoals lichamelijk onderzoek, alle andere laboratoriumwaarden en de kliniek aan bed.

Eerdere gerandomiseerde ICU studies (totaal n = 1075) hebben echter wel aangetoond dat het beloop van PCT de duur voor antibioticatherapie wel kan sturen met name om antibiotische behandeling te individualiseren.²⁷⁻³¹ Vrijwel alle onderzoeken waren echter uitgevoerd in landen met een hogere consumptie van antibiotica dan in Nederland. Daarom werd een grote prospectieve, open-label, multicenter, gerandomiseerde Nederlandse PCT-gestuurde trial ontworpen. De SAPS studie (Stop Antibiotica op geleide van Procalcitonine Studie) richt zich op een heterogene real-life populatie en is verreweg de grootste studie tot nu toe met de participatie van 15 centra. Tevens anticipeert de studie op het waarschijnlijk lage gebruik van antibiotica in de controlegroep. In **Hoofdstuk 8** van dit proefschrift wordt de studieopzet in detail beschreven. **Hoofdstuk 9** geeft de SAPS-studie weer, gebaseerd op de volgende hypothese: kan PCT-gestuurde therapie in vergelijking met de standaard therapie de duur van de behandeling met antibiotica verminderen en dus ook de totale hoeveelheid antibiotica verminderen, zonder toename van de mortaliteit of toename van recidiverende infecties. De SAPS-studie toonde een significant kortere mediane duur voor de PCT-gestuurde groep van de voorgeschreven antibiotica in de eerste 28 dagen (5 dagen; IQR 3-8 dagen) ten opzichte van de groep met standaard therapie (7 dagen; IQR 4-10 dagen) Op dag 28 na randomisatie waren 149/761 (19,6%) van de patiënten in de PCT-gestuurde groep overleden versus 196/785 (25,0%) in de groep met de standaard therapie (P = 0,006). Een jaar na randomisatie bleek dit opmerkelijke verschil in sterfte nog steeds te bestaan met 265/761 (34,8%) sterfgevallen in de PCT-begeleide groep versus 321/785 (40,9%) in de groep met standaard therapie (log-rank test P = 0,006). De aanname was een kortere antibiotica duur met gelijkblijvende sterfte, dus dit resultaat kwam onverwacht en is niet gemakkelijk te verklaren. Mogelijk is de lagere sterfte in de PCT-groep, althans gedeeltelijk, te verklaren door een intensiever zoeken naar een ander focus bij niet dalende PCT-waarden of het overwegen van andere diagnoses als de PCT-waarden laag bleven, zoals bij virale infecties of distributieve shock. Voorts heeft een voortdurend hoge PCT-waarde mogelijk geleid tot tussentijdse aanpassing van de behandeling met antibiotica.

Een aantal beperkingen van de SAPS studie moet worden vermeld. Van alle patiënten in de PCT-gestuurde strategie werd 30% ontslagen van de IC voor het bereiken van het stop advies. Verdere reductie van antibiotica zou wellicht zijn bereikt indien het PCT-gestuurde advies zou zijn voortgezet op de afdelingen, wat echter niet als haalbaar werd geacht . Tevens heeft de groep met de standaard therapie niet een dagelijkse advies of waarschuwing gekregen om te stoppen of door te gaan met antibiotica ontvangen. Daarom blijft onbekend wat het effect van een dagelijkse waarschuwing alleen zou zijn.

Gemiddeld genomen kon er met behulp van dagelijkse PCT-metingen de antibioticaduur verkort worden, maar we moeten daarmee toch voorzichtig zijn. Bij sommige ernstig zieke patiënten bleef de PCT-waarde laag, hoewel er een duidelijke bacteriële oorzaak van de sepsis was, bv. secundaire meningitis met gram-positieve bacteriën. Tijdens de studie werd er een stop advies gegenereerd wanneer de stopregels werden bereikt, maar het was uiteindelijk aan de intensivist om de antibiotica al dan niet daadwerkelijk te stoppen. Bij deze patiënten werd de antibiotica meestal gecontinueerd, maar het geeft hiermee aan dat we nooit moeten vertrouwen op alleen een biomarker. Tevens zullen er verdere analyses moeten worden uitgevoerd in deze subgroepen. Een ander interessant punt zal zijn om de patiënten die vroeg na inclusie stierven nader te evalueren, met name om de oorzaak waren voor het verschil in sterfte tussen PCT- en de standaard groep in de eerste twee weken te ontrafelen. Wat was de precieze doodsoorzaak en wat waren de PCT-waarden. Waren er nog aanvullende onderzoeken verricht bij patiënten met een extreem hoge of lage PCT-waarden ?

De belangrijke conclusie van deze landmark-trial is dat PCT-geleide therapie de antibiotica consumptie veilig kan verminderen en wij durven te stellen dat de potentie van het verminderen en optimaliseren van antibiotica in de ICU groot is. Blijkbaar waren sommige artsen terughoudend om antibiotica te stoppen bij deze ernstig zieke patiënten, zoals blijkt uit de opvallend lage therapietrouw ten opzichte van het protocol. Veel patiënten in de standaard groep, bijv. CAP of intra-abdominale infecties, werden zelfs langer dan dat de nationale richtlijnen heeft aanbevolen behandeld. PCT kan dus zeker ondersteunend zijn in het stoppen van antibiotica bij deze subgroep van ernstig zieke patiënten. Bij de meeste patiënten bleek dat 5 dagen antibiotische behandeling voldoende was, zelfs bij de gecompliceerde infecties. Gezien de opkomende resistentie tegen antibiotica, is dit een feit wat men niet naast zich neer mag leggen.³²

Toekomstperspectieven

Tegenwoordig sterven er meer patiënten aan sepsis gerelateerde complicaties dan borst- en darmkanker bij elkaar, waardoor sepsis een belangrijke economische gezondheidskwestie is. Vroege herkenning van sepsis door indices en markers van infectie en daarmee de start van behandeling en het toedienen van de juiste antibiotica is cruciaal en vormt het een belangrijke uitdaging voor het huidige onderzoek. Klinische symptomen zijn nog steeds het belangrijkste bij het identificeren van de septische patiënt, echter de infectie zelf moet altijd nog aangetoond worden.³³ Conventionele microbiologische standaardprocedures verschaffen ons waardevolle gegevens over bacteriële of schimmel soorten, maar deze technieken presteren matig in de eerste twee relevante dagen van de septische patiënt. Nieuwere technieken om bacterieel DNA te definiëren in de bloedbaan van patiënten zoals polymerasekettingreactie (PCR) en matrix geassisteerde laser desorptie / ionisatie (MaldiTof) kunnen de identificatie van micro-organismen potentieel versnellen tot minder dan 8 uur. Om sepsis te identificeren in een vroeg stadium worden er ook specifieke laboratoriumtests en biomarkers gebruikt. Tot op heden, bestaat er echter controverse over de meest ideale biomarker met betrekking tot sepsis. Uiteraard heeft elke biomarker zijn voor- en nadelen. In dit proefschrift hebben we laten zien dat een arts nooit de beslissing om te starten met antibiotica of onthouden van antibiotica bij een kritisch zieke patiënt moet af laten hangen van een enkele biomarker, maar er lijkt wel een rol voor procalcitonine in het sturen van de duur van antibiotica in de septische patiënt met behulp van een eenvoudig algoritme met stopadvies. In toekomstig onderzoek kunnen we ons richten op subgroepen die nu werden uitgesloten, bijvoorbeeld immuun gecompromitteerde patiënten of patiënten met aandoeningen die langdurige behandeling met antibiotica nodig hebben zoals endocarditis. Er zijn geen belangrijke redenen waarom het meten van PCT niet nuttig kan zijn in het verminderen van de duur van antibiotica bij deze infecties, echter zal er wel een langere follow-up duur moeten zijn en er zullen strengere afkapwaarden nodig zijn om dit veilig te kunnen uitvoeren. Om te beginnen is meer observationeel onderzoek in dit soort patiëntengroepen noodzakelijk, om te bepalen welke drempel veilig is om een advies te geven om te stoppen met antibiotica. Verder zal toekomstig onderzoek niet alleen gericht moeten zijn op deëscalatie van antibiotica, maar juist op het individualiseren van de behandeling met antibiotica. Bij de meeste patiënten kon de duur van antibiotica worden ingekort, waardoor de mediane duur wel korter was. Echter, sommigen hadden juist een langere antibiotische therapie nodig. Idealiter zou het onderzoek gericht moeten zijn naar een op maat gemaakte behandeling voor elke patiënt op basis van diagnostische algoritmen en antibiotica stewardship. Dergelijke strategieën moeten gebaseerd zijn op vlotte identificatie van de septische patiënt, snelle microbiologische testen, optimale selectie van antimicrobiële middelen en geïndividualiseerde dosering gebaseerd op de farmacokinetiek en farmacodynamiek, antibiotica deëscalatie en optimaliseren van antibioticaduur gepaard gaande met onderwijs en feedback.³⁴ Het

optimaliseren van de behandeling met antibiotica moet worden gecombineerd met diverse instrumenten, zoals geautomatiseerde beslissingsondersteunende systemen in combinatie met biomarkers en snelle testen zoals MaldiTof en infectiologen en microbiologen als onderdeel van antibioticum stewardship programma.³⁵ Dit zal waarschijnlijk leiden tot een snellere diagnose van bacteriële en virale infecties en daarmee snellere behandeling en tevens waar nodig isolatie maatregelen.³³ Ten slotte zal er een link moeten komen met een data management systeem, aanvankelijk lokaal, maar ook nationaal, die voor een effectieve epidemiologische surveillance kan zorgdragen. Hieruit zullen we meer kennis krijgen en zullen duidelijke voordelen blijken ten opzichte van antibiotica selectie. Tevens zal er een betere bestrijding van ziekte-uitbraken volgen en hopelijk uiteindelijk een einde komen aan de toenemende antibiotica resistentie.

References

1. Peters RP, van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:751–60
2. Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, Schleck CD, Ilstrup DM, Washington JA 2nd, Wilson WR. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis.* 2004 Jun 15;38(12):1724-30
3. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345:1368-77
4. Ender PT, Dolan MJ. Pneumonia associated with near-drowning. *Clin Infect Dis* 1997; 25;4:896-907
5. Tadié JM, Heming N, Serve E, Weiss N, Day N, Imbert A, Ducharme G, Faisy C, Diehl JL, Safran D, Fagon JY, Guérot E. Drowning associated pneumonia: a descriptive cohort. *Resuscitation* 2012; 83;3:399-401
6. Modell JH. Drowning (1993) *N Engl J Med.* 28;328:253-6
7. Katragkou A, Dotis J, Kotsiou M, Tamiolaki M, Roilides E. *Scedosporium apiospermum* infection after near-drowning. *Mycoses.* 2007; 50;5:412-21
8. Leroy P, Smismans A, Seute T. Invasive pulmonary and central nervous system aspergillosis after near-drowning of a child: case report and review of the literature. *Pediatrics.*2006; 118;2:509-13
9. van Dam AP, Pruijm MT, Harinck BI, Gelinck LB, Kuijper EJ. Pneumonia involving *Aspergillus* and *Rhizopus* spp. after a near-drowning incident with subsequent *Nocardia cyriacigeorgici* and *N. farcinica* coinfection as a late complication. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24;1:61–4
10. Atreja A, Gordon SM, Pollock DA, Olmsted RN, Brennan PJ. Opportunities and challenges in utilizing electronic health records for infection surveillance, prevention, and control. *Am J Infect Control* 2008;36:S37-S46
11. Haas JP, Mendonca EA, Ross B, Friedman C, Larson E. Use of computerized surveillance to detect nosocomial pneumonia in neonatal intensive care unit patients. *Am J Infect Control.* 2005;33:439–443
12. Vincent J.-L. and Teixeira L. Sepsis biomarkers. Values and limitations. *Am J Resp Crit Care Med* 2014 Nov 15;190:1081-2.
13. Choi SH, Hong SB, Ko GB, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Aug 15;186:325-32.

14. Wiemken T, Peyrani P, Bryant K, Kelley RR, Summersgill J, et al. Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit: results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 May;32(5):705-10.
15. Østby A-C, Gubbels S, Baake G, Nielsen LP, Riedel C, et al. Respiratory virology and microbiology in intensive care units: a prospective cohort study. *APMIS*. 2013 Nov;121:1097-108
16. Van den Brink J-W, Simoons-Smit AM, Beishuizen A, Girbes ARJ, Strack van Schijndel RJM, Groeneveld ABJ. Respiratory herpes simplex virus type 1 infection/colonisation in the critically ill: marker or mediator ? *J Clin Virol* 2004;30:68-72
17. Scheithauer S, Manemann AK, Kruger S, Hausler M, Kruttgen A, Lemmen SW et al. Impact of herpes simplex virus detection in respiratory specimens of patients with suspected viral pneumonia. *Infection* 2010;38:401-5
18. De Vos N, van Hoovels L, Vankeerbergen A, Van Vaerenbergh K, Boel A, Demeyer I et al. Monitoring of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients using real-time PCR: a prospective study. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:358-63
19. Traen S, Bochanen N, Ieven M, Schepens T, Bruynseels P, Verbrugghe W, et al. Is acyclovir effective among critically ill patients with herpes simplex in the respiratory tract? *J Clin Virol*. 2014;60:215-21.
20. Pro/Con debate: Is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients? Shehabi Y, Seppelt I. *Critical Care* 2008;12:211
21. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In Critically Ill Patients, Serum Procalcitonin Is More Useful in Differentiating between Sepsis and SIRS than CRP, Il-6, or LBP. *Crit Care Res Pract* 2011;2011:594645
22. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, Schuetz P; ProHOSP Study Group. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010 Jul;138:121-9
23. Ruiz-Alvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R, Sanchez García M, Coca C, Groeneveld TW, Roos A, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med*. 2009;24(1):63-71.
24. Layios N, Lambermont B, Canivet JL, Morimont P, Preiser JC, Garweg C, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2012;40:2304-9.
25. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, Fumagalli R, Mauri T, Isgro S, Fanizza C, Romero M, Tognoni G, Latini R, Gattinoni L; ALBIOS Study

Investigators. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care*. 2014 Jan 7;18:R6.

26. Anna Prkno, Christina Wacker, Frank M Brunkhorst and Peter Schlattmann. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock – a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2013;17:R291
27. Brechot N, Hékimian G, Chastre J, Luyt C-E. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2015;46:S19-S24
28. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:498-505.
29. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059-1066
30. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009;13:R83.
31. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:463-74.
32. Philipp Schuetz, Beat Müller. Procalcitonin in critically ill patients: time to change guidelines and antibiotic use in practice. *The Lancet Infectious Diseases*, Vol. 16, No. 7, p758–760
33. László I, Domonkos T, Molnár Z, Fazakas J. Sepsis: From pathophysiology to individualized Patient Care. *Journal of Immunology Research* 2015;
34. Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, Garnacho-Montero J, Kahlmeter G, Menichetti F, Nicolau DP et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med* 2015; 41;776-795
35. Zhang YZ, Singh S. Antibiotic stewardship programmes in intensive care units: why, how, and where are they leading us. *World J Crit Care Med* 2015;4;13-28