

# Infeksiøs endokarditt ved Oslo universitetssykehus i 2015

Ville Lande Borring, Kristian Ludvig Garvang



Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

03.02.2017

© Ville Lande Borring, Kristian Ludvig Garvang

2017

Infeksiøs endokarditt, En retrospektiv kvalitetssikringsstudie av tilfeller ved Oslo universitetssykehus i 2015

Ville Lande Borring, Kristian Ludvig Garvang

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Abstract

Infectious endocarditis is still a disease with substantial morbidity and mortality. It is also a disease with changing predisposing factors and etiology. We looked at how people admitted with this disease were treated, and looked for changes in comparison to earlier Norwegian and international studies. We collected data from all patients admitted to Oslo University Hospital (OUS) in 2015 registered with ICD-10-codes for infective endocarditis. The variables we recorded came from the Swedish “Svenska Infektionsläkarföreningens kvalitetsregister ved infeksiøs endokarditt” with some variables added. The data was then analyzed using SPSS 24. We recorded 47 incidences of infective endocarditis. The mean age was 65 years, 87 % were community acquired. The mean admittance time of patients not transferred from a local hospital, was 49 days. The mortality of the patients treated only at OUS, was 19.2 %. The most common type of endocarditis was isolated native valve endocarditis (40.4 %) followed by prosthetic valve endocarditis (27.7 %) and pacemaker endocarditis (17.0 %). All patients had blood cultures drawn before administration of intravenous antibiotics. All the patients had transthoracic echocardiography preformed, 75.6 % were examined with transesophageal echocardiography. 85.1 % of the patients had at least one known risk factor for infectious endocarditis, known valve pathology being the most common (68.1 %). Staphylococci were the most common microbes (36.2 %), followed by Streptococci (29.8%) and Enterococci (10.6 %). 48.9 % of the patients had documentation of one or more septic emboli while admitted. 53.2% had surgery during their stay at OUS. We found evidence of a changing disease like what has been seen in other studies in relation to predisposing factors and etiology. The mortality is lower than earlier studies from Norway and comparable to recent Norwegian and international studies. We found that even though the diagnosis is rarely made on admission, the routines for securing blood cultures and modifying antibiotic treatment based on findings help achieve adequate treatment early for most patients.

# Forord

Denne prosjektoppgaven er i hovedsak utarbeidet i perioden fra juni 2016 til januar 2017, og tar utgangspunkt i pasienter innlagt med infeksjøs endokarditt ved Oslo universitetssykehus i 2015.

Vår motivasjon har vært å finne ut mer om disse pasientene, og å finne ut om nasjonale retningslinjer for antibiotikabehandling har blitt fulgt. Arbeidet har gitt oss bedre innsikt i en diagnose som initialt kan være svært vanskelig å stille.

Vi vil gjerne benytte anledningen til å takke vår veileder Dag Berild for kyndig veiledning. Vi ønsker også å takke Eldbjørg Rødsland for hjelp med innsamling av data, og Inger Johanne Solhaug for hjelp med tilganger til sykehusets IKT-systemer.

Ville Lande Borring og Krisitan Ludvig Garvang

Veileder: Dag Berild

Oslo, 3. februar 2017

# Innholdsfortegnelse

1	Bakgrunn .....	1
1.1	Generelt om infeksjøs endokarditt.....	1
1.1.1	Definisjon av infeksjøs endokarditt.....	1
1.1.2	Predisponerende faktorer.....	1
1.1.3	Etiologi .....	1
1.1.4	Diagnostikk .....	2
1.1.5	Behandling .....	4
1.2	Problemstilling.....	5
2	Materiale og metode.....	6
3	Resultater.....	7
3.1	Demografiske fakta, behandlingstid og dødelighet.....	8
3.2	Type endokarditt.....	9
3.3	Risikofaktorer .....	9
3.4	Etiologi .....	10
3.5	Påvisning av klaffeaffeksjon .....	11
3.6	Operasjon.....	12
3.7	Blodkulturfunn og antibiotikabehandling (kun pasientene med hele oppholdet på OUS) 13	
4	Diskusjon.....	16
4.1	Generelt .....	16
4.2	Blodkultursvar og antibiotikabehandling .....	18
4.2.1	Tentative diagnoser og empirisk antibiotikabehandling .....	18
4.2.2	Endring av behandling etter svar på blodkultur .....	21
4.3	Metodiske svakheter .....	25
5	Konklusjon .....	26
6	Litteraturliste .....	27
	Figur 1: Aldersfordeling.....	8
	Tabell 1: Affisert endokardområde .....	9
	Tabell 2: Komorbiditet/risikofaktorer .....	10
	Tabell 3: Mikrobe.....	11
	Tabell 4: Funn ved ekkokardiografi .....	12

Tabell 5: Operasjonsindikasjon.....	13
Tabell 6: Operasjonstype.....	13
Tabell 7: Empirisk antibiotikabehandling .....	14
Tabell 8: Antibiotikabehandling.....	15

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Generelt om infeksjøs endokarditt

Infeksjøs endokarditt er en alvorlig sykdom hvor symptombildet kan være komplisert, og tidlig behandling er viktig (1). Internasjonale studier viser tegn til at det er en sykdom i endring både med tanke på agens og pasientgruppen som blir rammet (2, 3). Det er tidligere gjort fem retrospektive tverrsnittsstudier på infeksjøs endokarditt i Norge (4-8). Flere av disse studiene er av eldre dato, og man har tidligere sett tendenser til de samme endringer i sykdomsbildet i Norge som internasjonalt.

### 1.1.1 Definisjon av infeksjøs endokarditt

Infeksjøs endokarditt er en infeksjøs betinget betennelse av hjertets endokard. Den vanligste formen er vegetasjoner på hjerteklaffer, men vegetasjonene kan også finnes i septumdefekter, på *chordae tendineae* eller på endokardet generelt (3). Forløpet klassifiseres ofte som akutt eller sub-akutt/kronisk (over/under 6 uker), eller etter predisponerende faktorer: Nativ klaff, kunstig klaff, høyresidig ved intravenøst stoffmisbruk eller ved intravaskulære implantater.

### 1.1.2 Predisponerende faktorer

De vanligste predisponerende faktorer er: Degenerativ klaffesykdom, kunstige klaffer, intravenøst stoffmisbruk, dårlig tannhygiene, strukturell hjertesykdom, annen ervervet hjertesykdom, tidligere infeksjøs endokarditt, intravaskulære implantater og kronisk hemodialyse (9).

### 1.1.3 Etiologi

I en stor kohortstudie med 2781 pasienter fra Nord-Amerika, Sør-Amerika og Europa i tidsrommet 2000-2006 ble følgende agens funnet hos pasienter med sikker infeksjøs endokarditt (2):

Staphylococcus aureus (31 %), viridansgruppestreptokokker (17 %), koagulasenegative stafylokokker (11 %), enterokokker (10 %), Streptococcus bovis (6 %), andre streptokokker

(6 %), sopp (2 %), HACEK (gruppe gram-negative bakterier: Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens og Kingella kingae) (2 %).

I studien hadde 10 prosent av pasientene dyrkingsnegativ endokarditt.

Den samme studien fant også forskjeller i agens etter risikofaktorer og forskjeller mellom regionene som ble undersøkt.

De to nyeste norske studiene viser lignende tall (*Staphylococcus aureus* 21-38 %, viridansstreptokokker 4-21 % (7, 8)), men her er pasientgruppene relativt små, 125 pasienter totalt.

### 1.1.4 Diagnostikk

Diagnosen bygger på det kliniske bildet, mikrobiologiske funn og ekkokardiografi. Den baserer seg på de såkalte Duke-kriteriene, som også samsvarer med norske retningslinjer (1, 10). Endringer til Duke-kriteriene har blitt foreslått en rekke ganger siden de første gang ble publisert, og vi har her forholdt oss til kriterierne slik de presenteres i *UpToDate* (11-13).

Duke-kriteriene deles inn i følgende hovedkriterier og bi-kriterier:

Hovedkriterier:

- Oppvekst i blodkultur
  - Typisk endokarditt-mikrobe (viridansstreptokokker, *Staphylococcus aureus*, enterokokker, HACEK \*) i to separate blodkulturer uten annet påvist primærfokus, eller
  - Oppvekst av annen mikrobe typisk for endokarditt i minst to blodkulturer tatt med minst 12 timers mellomrom, eller
  - Oppvekst i 3, eller et flertall av  $\geq 4$  blodkultuer, av mikrobe som er mer typisk ved hudforurensning av blodkultur, eller
  - En enkelt positiv blodkultur for *Coxiella burnetii* eller antifase I IgG-antistofftiter 1:800.
- Tegn til endokardaffeksjon:
  - Positiv EKKO-kardiografi med vegetasjon på klaffer eller støtteapparat, abscess, løsnings eller paravalvulær lekkasje ved protese, eller



- Nyoppstått insuffisienslyd ved auskultasjon av hjerte (endring av kjent bilyd ikke tilstrekkelig)

Bi-kriterier:

- Predisponerende hjertesykdom eller intravenøst misbruk.
- Feber > 38° C.
- Vaskulære fenomener: arterielle embolier, septisk lungeinfarkt, mykotisk aneurysme, intrakraniell blødning, konjungtival blødning, Janeway lesjoner ("splinter nails" og petekker er ekskludert).
- Immunologiske fenomen: Glomerulonefritt, Osler knuter, Roth flekker, positiv RA-faktor.
- Mikrobiologiske funn som ikke tilfredsstillende hovedkriteriene; dvs positiv blodkultur, men ikke typisk mikrobe for endokarditt; eller serologiske holdepunkter for aktiv infeksjon med mikrobe som kan gi endokarditt.

Endokardittdiagnose anses som sikker ved én av følgende kombinasjoner:

- Kliniske kriterier
  - 2 hovedkriterier oppfylt
  - 1 hoved- og 3 bi-kriterier oppfylt
  - Alle 5 bi-kriterier oppfylt
- Patologiske kriterier
  - Histologisk påvisning av aktiv endokarditt ved mikroskopi av vegetasjon eller intrakardial abscess
  - Funn av mikroorganismer ved dyrkning eller mikroskopi av vegetasjon eller intrakardial abscess

Endokardittdiagnose anses som mulig ved én av følgende kombinasjoner:

- 1 hoved- og 1 bi-kriterium oppfylt
- 3 bi-kriterier oppfylt

Er ikke kriteriene for mulig endokarditt oppfylt, forkastes diagnosen. Det gjør den også dersom:

- Det er bortfall av sykdomstegn etter  $\leq 4$  døgns antibiotikabehandling, eller
- Man har en overbevisende alternativ diagnose som forklaring for symptomene, eller
- Det ikke kan gis en patologisk-anatomisk bekreftelse ved obduksjon eller kirurgi, for en pasient som har vært behandlet med antibiotika i  $\leq 4$  dager.

### 1.1.5 Behandling

Norske retningslinjer angir at man alltid skal gi empirisk antibiotikabehandling der det er mistanke om endokarditt, etter at tilstrekkelig antall blodkulturer er tatt (1). Det skal kun brukes baktericide antibiotika (1, 14). Dette fordi endokarditt angriper hjerteklaffer som er dårlig vaskularisert, samtidig som de ofte danner biofilm. Dette fører igjen til at immunforsvaret i liten grad er i stand til å angripe bakteriene og at det blir vanskelig for antibiotika å trenge frem til infeksjonsfokus. Dette er også grunnen til at endokarditt skal behandles med langvarig, intravenøs behandling, som i utgangspunktet strekker seg over 2-8 uker, avhengig av lokalisasjon, agens og predisponerende faktorer.

Dersom pasienten har kunstig hjerteklaff, og særlig dersom sykdommen inntreffer mindre enn 6-12 måneder (1, 15) etter operasjon (tidlig proteseendokarditt), bør behandlingen foregå på et sykehus med toraxkirurg tilgjengelig, da antimikrobiell behandling her ofte ikke er tilstrekkelig (16). Indikasjoner for kirurgi er moderat/alvorlig hjertesvikt, alvorlig mitral- eller aortainsuffisiens, soppendokarditt eller høygradig resistent mikroorganisme, og perivalvular infeksjon med abscess eller fisteldannelse. Kirurgi overveies også ved emboliske episoder under antibiotikabehandling eller tilfeller som er assosiert med stor vegetasjon ( $\geq 10$  mm) (1).

Retningslinjer for empirisk behandling avhenger av en rekke relevante risikofaktorer og komorbide tilstander. Det er lang tradisjon for å behandle sepsistilstander med aminoglykosider i tillegg til betalaktamantibiotika på grunn av den antatte synergistiske effekten, men virkningen av dette er omstridt og evidensen for effekt på dødelighet er mangelfull (17-19). De hyppigst forekomende streptokokker skal behandles med penicillin i kombinasjon med gentamicin. Dersom pasienten har klaffeprotese, intrakardiale fremmedlegemer som pacemaker og ICD, eller kjent iv-misbruk, vil man ofte vil ha større mistanke om infeksjon med gule stafylokokker. Ettersom disse mikrobene ofte er resistente mot penicillin, anbefaler man å behandle med kloksacillin med relevant tilleggsbehandling avhengig av predisponerende faktorer og komorbiditet. Retningslinjen ligger gratis tilgjengelig og er søkbar på Helsedirektoratets nettsider (1).

## 1.2 Problemstilling

Dette prosjektet er ment som en kvalitetssikringsstudie av behandlingen av pasienter innlagt med infeksøs endokarditt ved Oslo universitetssykehus i 2015. Vi ønsker å finne ut om nasjonale retningslinjer for empirisk antibiotikabehandling blir fulgt. Herunder ønsker vi å se på empirisk behandling, om det blir tatt et adekvat antall blodkulturer før oppstart av intravenøs antibiotikabehandling og om svaret på disse blir håndtert på en adekvat måte. Vi ønsker også å undersøke om antibiotikabehandlingen har blitt justert etter funn i blodkulturer.

Vi ønsker også å undersøke varighet av innleggelse og behandling, tid fra innleggelse til oppstart av behandling, innleggesdiagnose, hvilke av Duke-kriteriene som er møtt, relevant komorbiditet og relevante risikofaktorer, smittested, type endokarditt, type agens og ekkofunn. Vi vil se på komplikasjoner og detaljer om funn knyttet til embolier fra andre organer. I tillegg ønsker vi å se på utfall av sykdom som dødelighet, dødsårsaker, operasjonstyper og -indikasjoner.

## 2 Materiale og metode

Studien gjennomføres som en del av Kristian Ludvig Garvang og Ville Lande Borrings prosjektoppgave ved profesjonsstudiet i medisin, Universitetet i Oslo. Prosjektgruppen består i tillegg av Dag Berild, professor, overlege dr.med.

Oppgaven er gjort som en retrospektivkvalitetssikringsstudie av behandlingen av pasienter med infeksjøs endokarditt behandlet ved Oslo universitetssykehus (OUS) i 2015. Dataene baserer seg på søk i journalsystemet ved Oslo universitetssykehus, der alle med relevante ICD 10-koder for infeksjøs endokarditt som var under behandling i 2015 er inkludert. Benyttede koder er I33 Akutt endokarditt, I01 Reumatisk endokarditt, A32.8 Listeriaendokarditt, A52.0 Syfilitisk endokarditt.

Innhentede variabler baserer seg på Svenska Infektionsläkarförningens kvalitetsregister ved infeksjøs endokarditt (20), med enkelte tillegg relevante for denne oppgaven.

Mange av pasientene som blir innlagt ved OUS for endokardittbehandling, blir overført fra andre lokalsykehus, blant annet for operasjon eller operasjonsvurdering. I de delene av oppgaven som vedrører kvalitetssikring av antibiotikabehandling, har vi kun benyttet tallmaterialet som gjelder for pasientene som hadde hele sitt opphold ved OUS. Dette har vi også gjort der det ikke har vært mulig å oppdrive gode data for de som ikke hadde hele oppholdet på OUS.

Datene er analysert med SPSS 24. Prosenttall er angitt i parentes enten som en prosent av den totale populasjonen, eller som en prosent av en undergruppe som blir diskutert. Standardavvik eller spredning er angitt i parentes der dette er relevant.

Det foreligger godkjenning fra pasientombudet ved OUS. Da dette foreløpig er gjort som et internt kvalitetssikringsprosjekt, er det foreløpig ikke søkt om godkjenning fra Regional etisk komité.

Oppgaven vil publiseres på DUO. Det er også ønskelig å publisere resultater i relevante tidsskrift som *Tidsskrift for Den norske legeförening*.

### 3 Resultater

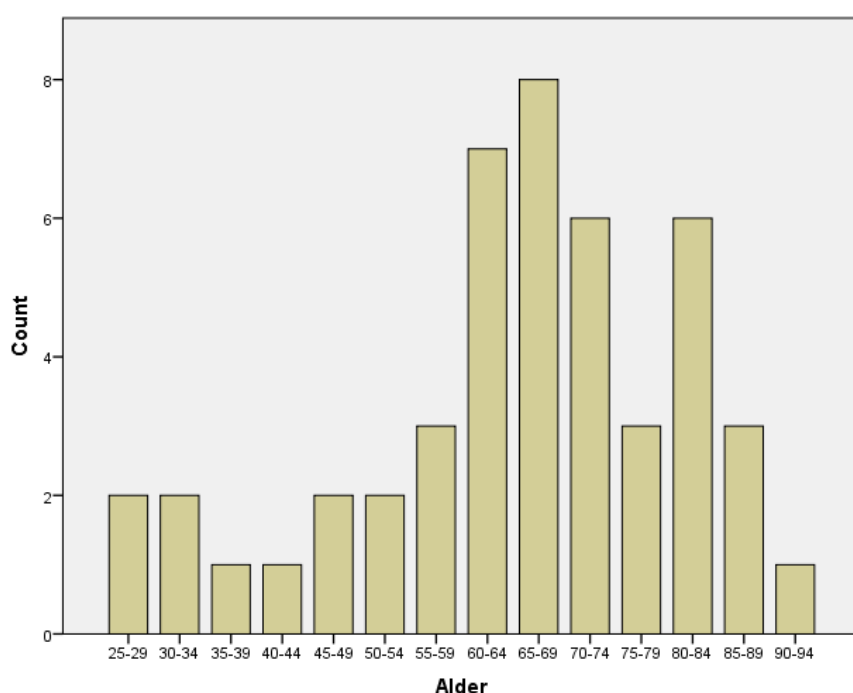
Søket i journalsystemet med aktuelle ICD-koder resulterte i funn av 48 pasienter. Én av pasientene ble behandlet for infeksjøs endokarditt to ganger, der man ved PCR påviste at disse var forårsaket av to forskjellige mikrober. Dette har dermed blitt behandlet som to ulike tilfeller av endokarditt. Samtidig ble én pasient ekskludert på grunn av feilkoding, og én ekskludert grunnet forkastet diagnose etter Duke-kriteriene. Totalt antall tilfeller av infeksjøs endokarditt i tallmaterialet er dermed 47.

33 (70,2 %) av pasientene tilfredsstilte Duke-kriteriene for sikker endokarditt, mens 14 (29,8 %) tilfredsstilte kravene for mulig endokarditt. Én av de sistnevnte fikk i tillegg påvist mikrobe ved PCR av biopsi etter operasjon.

### 3.1 Demografiske fakta, behandlingstid og dødelighet

Gjennomsnittsalder var 65 år (SD 16), medianalder 67 år og spredning fra 28-94 år. Aldersfordelingen er illustrert i figur 1. Kjønnfordelingene var 24 menn og 23 kvinner. 40 (87,0 %) av tilfellene var samfunnservrevet, 4 (8,7 %) nosokomialt ervervet, 1 (2,1 %) ervervet på sykehjem mens dokumentasjon av smittested mangler hos 2 (4,3 %) av pasientene.

Figur 1: Aldersfordeling



26 av pasientene var kun innlagt ved OUS under behandlingstiden, mens 21 var overført fra andre lokalsykehus. Gjennomsnittlig liggetid blant pasientene som hadde hele sitt sykehusopphold ved OUS og som overlevde var 49 døgn (SD 32), median 45 døgn og spredning fra 19 til 174 døgn. Gjennomsnittlig liggetid blant pasientene som kom fra et annet sykehus, var 16 døgn (SD 14), median var 13 døgn med spredning 1-49 døgn.

5 pasienter (10,6 %) døde som følge av sin endokarditt, og samtlige av disse hadde hele sitt sykehusopphold ved OUS. Dette utgjør 19,2 % av de med hele oppholdet på OUS. 4 døde av hjertesvikt, mens én døde som følge av septiske embolier til hjernen. Tid fra innleggelse til død var fra 2 til 83 døgn, gjennomsnittlig tid fra innleggelse til død 25 døgn (SD 34) og median var 6 døgn. Gjennomsnittsalderen til de som døde under innleggelse var 71,4 år (SD

15,7) mot 64,31 år (SD 15,9) hos de resterende. Det er ikke signifikant forskjell i antall med pacemaker, klaffeprotese, risikofaktorer eller etiologi sett opp mot de som ble skrevet ut ferdig behandlet.

## 3.2 Type endokarditt

Hyppigste form for endokarditt, var isolert affeksjon av nativ, venstresidig klaff med 19 tilfeller (40,4 %), etterfulgt av 13 tilfeller (27,7 %) av isolert proteseendokarditt. 8 pasienter (17,0 %) hadde isolert affeksjon av pacemaker eller pacemakerlomme, 2 pasienter (4,3 %) hadde isolert affeksjon av nativ, høyresidig klaff, mens 5 pasienter (10,6 %) hadde flere affiserte områder samtidig. (Tabell 1).

Tabell 1: Affisert endokardområde

	Antall	Prosentandel
Isolert nativ venstresidig endokarditt	19	40,4
Isolert proteseendokarditt	13	27,7
Isolert pacemakerendokarditt	6	12,8
Isolert, nativ høyresidig endokarditt	2	4,3
Kombinasjon protese og pacemaker	3	6,4
Isolert pacemakerlomme	2	4,3
Kombinasjon pacemaker og nativ høyresidig endokarditt	1	2,1
Kombinasjon protese, nativ høyresidig og nativ venstresidig endokarditt	1	2,1

## 3.3 Risikofaktorer

40 av 47 pasienter (85,1 %) hadde én eller fler av de disponerende faktorene som er angitt i det svenske kvalitetsregisteret (Tabell 2). 32 pasienter (68,1 %) hadde kjent klaffesykdom, hvorav sju også hadde pacemaker/ICD. Totalt 15 (31,9 %) hadde pacemaker/ICD. Av de gjenværende syv pasientene, var det i journalene bemerket at tre hadde dårlig tannstatus og antatt odontologisk fokus, hvorav én også hadde en uspesifisert, autoimmun sykdom. Én hadde kronisk blærekateter og endokarditt forårsaket av *Aerococcus urinae*, som er en

urinveismikrobe. Tre pasienter hadde ingen sikre predisponerende faktorer.<sup>1</sup> Ingen av pasientene hadde postrevmatisk hjertefeil.

Tabell 2: Komorbiditet/risikofaktorer

	Antall	Prosentandel
Kjent klaffesykdom	32	68,1
<i>Tidligere klaffebytte</i>	18	38,3
<i>Bikuspid aorta</i>	6	12,8
<i>Tidligere klaffeplastikk</i>	2	4,3
<i>Annen ikke-revmatisk klaffesykdom</i>	8	17,0
Pacemaker/ICD	15	31,9
Diabetes mellitus	8	17,0
Tidligere endokarditt	7	14,9
IV-misbruk	3	6,4
Tumorbehandlet siste 5 år*	3	6,4
Peritonealdialyse	1	2,1
Kronisk IV-kateter	1	2,1

\*Pasienter behandlet for henholdsvis malignt melanom, pancreascancer og analcancer.

### 3.4 Etiologi

17 av tilfellene (36,2 %) var forårsaket av stafylokokker, mens 14 tilfeller (29,8 %) skyldtes streptokokker (tabell 3). 5 tilfeller var forårsaket av enterokokker (10,6 %) og 4 (8,5 %) skyldtes andre mikrober. Ved 7 av tilfellene (14,9 %) fant man ingen mikrobe som årsak til endokarditt.

---

<sup>1</sup> Her har vi kun samlet inn de risikofaktorer som benyttes i det svenske kvalitetsregisteret. Det kan derfor ikke utelukkes at enkelte pasienter har andre relevante risikofaktorer som ikke er medregnet i denne fremstillingen.



Tabell 3: Mikrobe

	Antall	Prosentandel
Stafylokokker totalt	17	36,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	27,7
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	2	4,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	4,3
Streptokokker totalt	14	29,8
<i>Streptococcus viridans</i> *	12	25,5
Betahemolytiske gruppe-B-streptokokker	1	2,1
Gruppe G-streptokokker	1	2,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	10,6
Haemophilus parainfluenza (HACEK)	1	2,1
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	2,1
<i>Gemella morbillorum</i>	1	2,1
<i>Aerococcus urinae</i>	1	2,1
Dyrkningsnegativ endokarditt**	7	14,9

\*Syv tilfeller av *Streptococcus mitis/oralis*, og et hver av *anginosus*, *gordonii*, *sanguinus pasasguinis* og *salivarius*

\*\*Kun én av disse hadde hele sitt opphold ved OUS

### 3.5 Påvisning av klaffeaffeksjon

Hos samtlige pasienter fant vi dokumentasjon for utført transthorakal og/eller transøsofageal ekkokardiografi, med unntak av én pasient som kom fra et annet sykehus der info om dette var vanskelig å oppdrive. 43 (91,5 %) hadde funn som tilfredsstilte Duke-kriteriet for endokardiell affeksjon (Tabell 4). 4 (8,5 %) hadde ingen slike ekkofunn. Av disse fire var det dokumentert at tre hadde en hørbar bilyd, og for én av disse var det bemerket en kraftig jet gjennom aortaklaff på ekkokardiografi. Totalt er det beskrevet funn av hørbar bilyd hos 37 av pasientene (78,7 %). For 6 (12,8 %) er det dokumentert at det ikke er noen hørbar bilyd, mens det ikke er funnet dokumentasjon av auskultasjonsfunn hos fire av pasientene. Disse fire var alle diagnostisert og utredet ved andre lokalsykehus før innleggelse ved OUS.

Tabell 4: Funn ved ekkokardiografi

	Antall	Prosentandel
Antall pasienter med funn av én eller flere vegetasjoner	39	83,0
<i>Aortaklaff</i>	23	48,9
<i>Mitralklaff</i>	13	27,7
<i>Pacemakerkabel/ICD</i>	8	17,0
<i>Tricuspidalklaff</i>	5	10,6
Abscess	8	17,0
Ny proteselekkasje	5	10,6
Løsnet protese	3	6,4
Antall pasienter med lekkasje på én eller flere native klaffer*	21	44,7
<i>Aortainsuffisiens nativ klaff</i>	11	23,4
<i>Mitralinsuffisiens nativ klaff</i>	6	12,8
<i>Tricuspidalinsuffisiens nativ klaff</i>	7	14,9
<i>Pulmonalinsuffisiens nativ klaff</i>	0	0

\*Fire av pasientene hadde samtidig lekkasje på to native klaffer

Det er registrert at man avdekket septiske embolier hos 23 (48,9 %) av pasientene. Av disse hadde 15 (31,9 %) embolier til hjernen, 16 (34,4 %) hadde embolier til andre lokalisasjoner, hvorav åtte pasienter (17,0 %) hadde embolier både til hjernen og andre lokalisasjoner i kroppen. Flere pasienter hadde hjerneslag eller apopleksi som debutsymptom og innkomstdiagnose.

### 3.6 Operasjon

Totalt ble 25 av 47 pasienter operert, hvilket utgjør 53,2 % av pasientutvalget. Av de som tilbragte hele sin innleggelsestid ved OUS, ble 12 av 26 pasienter operert (46,2 %), mens 13 av 21 (61,9 %) av de som kom fra et annet sykehus ble operert under innleggelsestiden.

Operasjonsindikasjon (Tabell 5) og operasjonstype (Tabell 6) ble registrert i de kategoriene som er benyttet i det svenske kvalitetsregisteret. Aktuelle indikasjoner var her vegetasjon, embolier, abscess, hjertesvikt, infiserte proteser og klaffeløsning. Enkelte av pasientene hadde

flere operasjonsindikasjoner samtidig, for eksempel vegetasjon, infisert protese og hjertesvikt. De vanligste operasjonstypene var ekstraksjon av pacemaker og klaffebytte.

Tabell 5: Operasjonsindikasjon

	Antall	Prosent
Vegetasjon	19	40,4
Embolisering	8	17,0
Abscess	7	14,9
Hjertesvikt	6	12,8
Infisert protese	6	12,8
Klaffeløsning	3	6,4

Tabell 6: Operasjonstype

	Antall	Prosent av de opererte
Ekstraksjon pacemaker	13	52,0
Klaffebytte	12	48,0
Abscessdrenering	6	24,0
Fjerne vegetasjon	5	20,0
Klaffeplastikk	2	8,0

### 3.7 Blodkulturfunn og antibiotikabehandling (kun pasientene med hele oppholdet på OUS)

Tiden fra innleggelse, eller fra debut av symptomer hos allerede inneliggende pasient,<sup>2</sup> og frem til første blodkultur tatt, var fra 0 til 27 dager hos de rene OUS-pasientene. Median var 0 dager og gjennomsnitt 1 dag (SD 5,3). Tid fra innleggelse frem til oppstart av intravenøs antibiotikabehandling var fra 0 til 36 dager, median 0 dager, gjennomsnitt 2 dager (SD 7,1). 17 ble startet på innleggelsesdagen. Det ble tatt blodkultur av samtlige pasienter før oppstart av intravenøs antibiotika.

Gjennomsnittlig varighet av intravenøs antibiotikabehandling hos pasientene med hele oppholdet på OUS og som ikke døde under behandlingstiden, var 43 dager (6 uker og 1 dag), median behandlingstid 42 dager (SD 14,5), med en spredning fra 23 til 86 dager (fra 3

<sup>2</sup> Hos 25 av pasientene er dato for innleggelse satt til dag 0. Én pasient fikk sin endokarditt kort tid etter elektiv klaffekirurgi ved OUS. Pasienten utviklet et delir over én uke etter inngrepet, og dag 0 er her satt til dato for debut av delir.

uker og 2 dager til 12 uker og 2 dager).<sup>3</sup> Mange byttet antibiotikaregime flere ganger, der én fikk endret sitt antibiotikaregime hele 12 ganger, blant annet på grunn av andre tilleggsindikasjoner.

19 av pasientene med hele oppholdet ved OUS var under empirisk, intravenøs antibiotikabehandling før blodkultursvar forelå. 7 ble startet på intravenøs antibiotika samme dag som første dyrkningssvar. Tabell 7 viser hvilken empirisk antibiotikabehandling som er valgt i sammenheng med de risikofaktorer som er relevante for valg av empirisk endokardittbehandling. Tabell 8 viser hvilke antimikrobielle midler pasientene ble behandlet med på dag 0 og dag 2 etter første dyrkningssvar. For flere av pasientene hadde man på dette tidspunkt også fått svar resistensbestemmelse.

Tabell 7: Empirisk antibiotikabehandling

Risikofaktor	Empirisk antibiotikabehandling	Antall
Klaffeprotese (n=8)	Cefotaksim	3
	Penicillin og gentamicin	2
	Kloksacillin, rifampicin og gentamicin	1
	Penicillin og ciproksin	1
	Gentamicin og rifampicin og vancomycin	1
Pacemaker/ICD uten klaffeprotese (n=2)	Cafotaksim	1
	Penicillin og gentamicin	1
Kjent IV-misbruk (n=2)	Kloksacillin og gentamicin	1
	Penicillin og gentamicin	1
Ingen kjent risikofaktor som endrer empirisk standardregime ved endokarditt (n=7)	Cefotaksim	3
	Kloksacillin og cefotaksim	1
	Penicillin og gentamicin	1
	Penicillin	1
	Tazocin	1
Ingen empirisk behandling (n=7)		7

<sup>3</sup> Én pasient autoseponerte PVK etter 6 dager og ønsket ikke mer intravenøs behandling. Denne pasienten ble videre behandlet peroralt, og pasienten er ikke medregnet i utregningene rundt varighet av antibiotikabehandling.

Tabell 8: Antibiotikabehandling

Mikrobe	Samme dag som dyrkningssvar		Dag 2 etter dyrkningssvar	
	Type antibiotika	n	Type antibiotika	n
MSSA og klaffeprotese (n=2)	Kloksacillin	2	Kloksacillin	2
MSSA og iv-misbruk (n=3)	Kloksacillin og gentamicin	1	Kloksacillin og gentamicin	1
	Kloksacillin og rifampicin	1	Kloksacillin og rifampicin	1
	Kloksacillin, rifampicin og vancomycin	1	Kloksacillin, rifampicin og vancomycin	1
MSSA og PM/ICD (n=2)	Kloksacillin	1	Kloksacillin og rifampicin	1
	Kloksacillin og vancomycin	1	Kloksacillin og vancomycin	1
MSSA uten behandlingssvarende komorbiditet (n=2)	Kloksacillin	1	Penicillin	1
	Kloksacillin og gentamicin	1	Kloksacillin og gentamicin	1
<i>Staphylococcus lugdunensis</i> og klaffeprotese for mer enn et år siden (n=1)	Cefotaxim	1	Cefotaksim	1
Meticillinresistente <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE) og klaffeprotese (n=1)	Vancomycin og gentamicin	1	Vancomycin, gentamicin og rifampicin	1
Enterokokker (n=3)	Ampicillin og gentamicin	1	Ampicillin og gentamicin	2
	Cefotaksim (endres til ampicillin og ceftriakson)	1	Ampicillin og ceftriakson	1
	Ampicillin (legges til gentamicin)	1		
Viridansstreptokokker (n=7)	Penicillin og gentamicin	4	Penicillin og gentamicin	6
	Penicillin	3	Penicillin	1
Betahemolytiske streptokokker gruppe B (n=1)	Penicillin og gentamicin	1	Penicillin og gentamicin	1
<i>Propionibacterium acnes</i> (n=1)	Gentamicin, rifampicin og vancomycin	1	Gentamicin, rifampicin og vancomycin	1
<i>Gemella morbillorum</i> (n=1)	Penicillin	1	Penicillin og gentamicin	1
<i>Aerococcus urinae</i> (n=1)	Kloksacillin, rifampicin og gentamicin (funnet av kokker i hauger)	1	Ampicillin og gentamicin (etter endelig dyrkningssvar)	1
Dyrkningsnegativ endokarditt	Penicillin og gentamicin	1	Penicillin og gentamicin (uendret)	1

# 4 Diskusjon

## 4.1 Generelt

Medianalder og gjennomsnittsalder i vår studie var henholdsvis 67 og 65 år mot 58 år i Ullevålstudien publisert i 1998 (7). I eldre internasjonale studier var gjennomsnittsalderen enda lavere, beskrevet til 30-40 år i flere studier fra starten av forrige århundre (21). Denne økningen i alder ser vi også i nyere norske studier (8) og internasjonalt (3). Dette kan sees i sammenheng med en nedgang i endokarditt relatert til reumatisk hjertesykdom som ofte rammer en yngre populasjon, parallelt med en økning i endokarditt relatert til degenerative klaffelidelser, klaffeoperasjoner og pacemakerimplantasjon som rammer en eldre populasjon (22). I vår studie var det ingen åpenbar kjønnsforskjell, da 23 av pasientene var kvinner og 24 var menn. Dette samsvarer ikke med andre store studier der sykdommen oftere rammer menn enn kvinner med en ratio på 1,5-2:1 (3, 22, 23). Dataene viser at 26 (55,3 %) av pasientene hadde protese- eller pacemakerendokarditt. Dette er noe høyere enn nyere internasjonale studier der 28-37 % hadde disse formene (2, 23). Tidligere utgjorde pasienter med postrevmatisk hjertefeil en stor andel av grunnlaget. Det var ingen i vårt materiale med kjent underliggende postrevmatisk hjertepåvirkning, dette i samsvar med en stor, nyere kohortstudie der kun 3,3 % hadde revmatisk predisosisjon (2). I norske studier fra 70-/80-tallet hadde man en forekomst på 17,4-28,6 % (4-6) og i internasjonale studier fra 60-tallet er det beskrevet en forekomst på 40-55,9 % (21). Det er altså registrert en markant nedgang i underliggende revmatisk sykdom hos pasienter med infeksjøs endokarditt, som må sees i sammenheng med en markant nedgang i bakgrunnsinsidensen av revmatisk hjertesykdom (2, 23).

Transtorakal ekkocardiografi (TTE) ble utført på samtlige pasienter, transøsofageal ekkocardiografi (TØE) ble utført på 75,6 % av pasientene og kun på 65,4 % av pasientene med hele sitt sykehusopphold ved OUS. Dette er lavere enn vi ser i årsrapporten for det svenske kvalitetsregisteret fra 2015, der 84 % gjennomgikk denne prosedyren (24). Hos tre av pasientene med hele oppholdet på OUS (11,5 %) der det ikke ble gjennomført TØE, ble det ikke gjort funn av sikre patologiske endokardittlesjoner på TTE. Sensitiviteten ved TTE og TØE ved infeksjøs endokarditt er beskrevet til henholdsvis 30-60 % og 87-94 % (7). Man kan altså ikke utelukke at noen av disse pasientene ville hatt funn ved TØE. De samme pasientene

tilfredsstilte heller ikke kravene for sikker endokarditt, noe de ville gjort ved funn av patologisk lesjon ved TØE. I det svenske kvalitetsregisteret brukes hyppighet av TØE som en kvalitetsindikator på behandlingen, og de har som mål at over 90 % av pasientene skal undersøkes på denne måten (24).

Vanligste agens var stafylokokker (36,2 %) etterfulgt av streptokokker (29,8 %) og enterokokker (10,6 %). Dette er i samsvar med nyere internasjonale studier, som viser at stafylokokker har passert streptokokker som hyppigst forekommende mikrobe (2, 3, 23). De to seneste norske studiene viser også stafylokokker som hyppigst forekommende agens, mens to av de tre eldre materialene viser streptokokker som hyppigst forekommende agens (4-8). Eldre studier viser en mye høyere forekomst av streptokokker, tall fra 1924-1939 viste en forekomst av streptokokker på 95 % (25).

Hos pasientene som kom til behandling ved OUS fra lokalsykehus fant man hos 6 av 21 (28,6 %) ingen sikker etiologi, mens kun 1 av 26 tilfeller (3,8 %) der pasienten hadde hele oppholdet på OUS var uten kjent etiologi. Andelen med ukjent etiologi i det svenske endokardittregisteret fra 2015 var 2 % (24), mens den var noe høyere i nyere internasjonale studier med rundt 10 % (2). I tidligere norske materialer har andelen dyrkningsnegativ endokarditt variert fra 12-33 % (4-8). Man tok blodkultur av samtlige pasienter før oppstart av intravenøs antibiotika ved OUS, og dette kan ha bidratt til det lave antallet pasienter med ukjent mikrobe. Det finnes dog ikke informasjon om tidspunkt for, eller antall, blodkulturer tatt i de overnevnte studiene, og det har derfor ikke vært mulig å undersøke om det her kan foreligge en reell sammenheng.

Vi fant en relativt høy forekomst av endokardittrelaterte embolier. Det er 15 (31,9 %) tilfeller av embolier til CNS og 16 (34,0 %) tilfeller av embolier andre steder, oftest i form av nyreinfarkt, miltinfarkt og spondylodiskitt. Vi finner noe lavere tall i nyere internasjonal litteratur: 16,9 % med embolier til CNS og 22,6 % med ikke CNS-relaterte embolier (2).

Av pasientene med hele sitt sykehusopphold på OUS ble 12 (46,2 %) operert i forløpet. Av de som ble overført fra lokalsykehus ble 13 (61,9 %) operert. Dette er sammenlignbart med tall fra kohortstudien der 37,1 % av ikke overførte pasienter ble operert, mens 63,4 % av overførte pasienter gjennomgikk operasjon (2). Denne forskjellen kan skyldes at mange av pasientene som kom fra andre lokalsykehus ble overført til OUS nettopp for operasjon eller operasjonsvurdering. Vi ser at hele 19 av de opererte hadde vegetasjon oppgitt som

operasjonsindikasjon, mens kun 5 er registrert med fjerning av vegetasjon som operasjonstype. Dette skyldes trolig at vi har tatt utgangspunkt i de eksplisitt oppgitte pasientindikasjoner og operasjonstyper i pasientjournalene. Der man for eksempel har byttet en infisert klaff har man i praksis fjernet en vegetasjon, uten at «fjerne vegetasjon» nødvendigvis er registrert som operasjonstype.

Av de totalt 47 pasientene var det fem (10,6 %) som døde under behandling. Alle fem hadde hele sitt sykehusopphold på Ullevål som gir en mortalitet hos denne gruppen på 19,2 %. Dette er tilsvarende nyere norske og internasjonale studier der mortaliteten ligger på 16-17,7 % (2, 8) og noe lavere enn de tidligere norske studiene der mortaliteten lå mellom 34-50 % (5-7). Gjennomsnittsalderen til de som dør under innleggelse er 71,4 år (SD 15,7) mot 64,3 år (SD 15,9) hos de resterende. Det er ikke signifikant forskjell i antall døde med tanke på etiologi, klaffeprotese, pacemaker eller annet..

## **4.2 Blodkultursvar og antibiotikabehandling**

### **4.2.1 Tentative diagnoser og empirisk antibiotikabehandling**

Endokarditt er kjent som en sykdom med mange ansikter (26), og det er ofte vanskelig å stille diagnosen. I vårt pasientmateriale var det svært få der diagnosen var mistenkt allerede ved innkomst. Mange kom inn med diagnoser som sepsis, nedsatt allmenntilstand, apopleksi og funksjonssvikt. Den store variasjonen i innkomstdiagnoser viser seg også ved at syv av OUS-pasientene ikke fikk noen empirisk antibiotikabehandling før oppvekst i blodkultur, og at det er stor variasjon i hvilken empirisk behandling de resterende 17 fikk (Tabell 7). Dette blir i det følgende gjennomgått i sammenheng med gjeldende retningslinjer.

#### **Pasienter med klaffeprotese (n=8)**

Standard empirisk behandling ved mistanke om endokarditt og innsatt klaffeprotese innen siste år, er vancomycin, gentamicin og rifampicin. Dersom det er over ett år siden innsatt protese, skal man behandles med kloksacillin, gentamicin og rifampicin. Åtte av OUS-pasientene som fikk empirisk antibiotikabehandling falt inn under disse to gruppene, men kun to av pasientene fikk behandling i henhold overnevnte kriterier. Én av disse fikk vancomycin, gentamicin og rifampicin, mens én fikk kloksacillin, gentamicin og rifampicin.



Av de tre som ble behandlet med cefotaksim, ble én av dem behandlet for mistanke om infeksjon med luftveisfokus. Etter positive blodkulturer ble endokardittdiagnosen stilt og man behandlet etter med hensyn til dette. Hos den andre pasienten, hadde man til å begynne med heller ingen mistanke om endokarditt. Etter oppvekst av *Streptococcus oralis* i blodkultur, begynte man å behandle med penicillin i monoterapi. Man hadde fortsatt lav mistanke om endokarditt, og ble enige om å avvente kombinasjonsbehandling med aminoglykosid til ekkokardiografisvar forelå. Ekkokardiografi bekreftet diagnosen, og pasienten ble behandlet i henhold til retningslinjer. Den tredje pasienten som ble behandlet empirisk med cefotaksim, ble i første omgang innlagt med mistanke om spondylodiskitt. Selv om pasienten hadde både to kunstige klaffer, pacemaker og mistanke om en tilstand som ofte skyldes hematogen spredning av bakterier (27), mistenkte man altså ikke infeksøs endokarditt til å begynne med. To dager etter oppvekst av enterokokker ble pasienten behandlet i henhold til retningslinjer for endokardittbehandling.

To av pasientene med klaffe protese ble behandlet med penicillin på grunn av mistanke om pneumoni, den ene i kombinasjon med gentamicin. Sistnevnte døde etter to dager, og man fant senere oppvekst av penicillinasedannende *Staphylococcus lugdunensis* i blodkultur.

Hos pasienten med klaffe protese og empirisk behandling med penicillin og ciproksin, hadde man heller ingen klar endokardittmistanke før blodkultursvar forelå.

Det var altså bare to av OUS-pasientene som ble behandlet etter retningslinjene ved mistenkt proteseendokaritt. De andre ble ikke behandlet i henhold til dette, ettersom endokardittdiagnosen ennå ikke var stilt eller mistenkt.

### **Pasienter med iv-misbruk (n=3)**

Standardregimet for empirisk behandling av mistenkt endokarditt hos pasienter med et kjent iv-misbruk, er kombinasjonsbehandling med kloksacillin og gentamicin (gentamicin ikke påkrevet). To av pasientene som fikk empirisk behandling faller inn under denne kategorien. Én ble lagt inn med mistanke om endokarditt og behandlet med dette standardregimet. Den andre ble behandlet med penicilin og gentamicin for sepsis med ukjent utgangspunkt. Begge hadde etter hvert oppvekst av gule stafylokokker og ble så behandlet etter retningslinjer for endokarditt. På grunn av den store faren for penicillinasedannende gule stafylokokker, behandles hud- og bløtdelsinfeksjoner hos hos gruppen med penicillinastabile antibiotika

ved legevakten i Oslo (28). Retningslinjen ved sepsis er som for andre pasienter penicillin og gentamicin.

### **Pasienter med pacemaker/ICD (n=2)**

Empirisk behandling av pasienter med pacemaker/ICD der det er mistanke om endokarditt, er også kombinasjonsbehandling med kloksacillin og gentamicin. To av OUS-pasientene faller inn under denne kategorien. Ingen av disse ble behandlet med det empiriske standardregimet, da diagnosen ennå ikke var stilt. Den ene ble initialt behandlet med penicillin og gentamicin mot infeksjon med ukjent fokus, den andre med cefotaksim på mistanke om meningitt.

### **Pasienter uten behandlingsendrende risikofaktorer (n=7)**

Ved endokarditmistanke hos pasienter uten overnevnte risikofaktorer eller andre grunner til mistanke om penicillinasedannende stafylokokker, anbefales det i retningslinjene å behandle empirisk med penicillin og gentamicin. Syv av OUS-pasientene faller inn under denne kategorien, men kun én av disse ble behandlet i med denne kombinasjonen. Ingen ble behandlet som endokarditt førblodkultursvar forelå.

Én ble behandlet med penicillin og gentamici. Vedkommende ble behandlet på mistanke om pneumosepsis. En annen ble behandlet med penicillin i monoterapi på grunn av mistanke om pneumoni.

Tre pasienter ble behandlet empirisk med cefotaksim i monoterapi, og ingen av dem ble behandlet for diagnosen endokarditt. Én ble behandlet med mistanke om urinveisinfeksjon. Denne pasienten hadde samtidig en bilyd beskrevet som grad fire og hørbar over hele precordiet. En annen hadde kronisk urinveiskateter og ingen hørbar bilyd. Begge disse behandlingene er i henhold til retningslinjene for urinveisinfeksjon dersom det foreligger kontraindikasjoner mot standardregimet. Den tredje kom inn med hjerneslag, og nedsatt allmenntilstand. Pasienten ble først meldt til nevrologisk avdeling, men ble tatt i mot på medisinsk avdeling grunnet uavklart medisinsk tilstand. Etter oppvekst i blodkultur stilte man diagnosen endokarditt.

Én pasient ble først behandlet med Tazocin på mistanke om infeksjonstilstand med abdominalt utgangspunkt.

Én pasient ble behandlet med kombinasjon av kloksacillin og cefotaxim. Denne pasienten var i forkant av den aktuelle innleggelsen innlagt grunnet anemi og gastrointestinal blødning, og en systolisk bilyd er beskrevet i innkomstjournalen. Pasienten hadde ved denne innleggelsen oppvekst av gule stafylokokker etter 10 dagers innleggelse. Pasienten ble 14 dager etter innleggelse splenektomert etter et miltinfarkt og skrevet ut én uke senere, ferdig behandlet. Pasienten ble på nytt lagt inn fire dager etter utskrivelse, totalt 11 dager etter operasjonen, denne gang på grunn av feber og magesmerter. Man fant da tegn til klaffeaffeksjon ved *bedside* ekko, fikk på nytt oppvekst av gule stafylokokker og startet å behandle tilstanden som en endokarditt.

Selv om én av de syv pasientene som mottok empirisk behandling ble behandlet i henhold til retningslinjene for mistenkt endokarditt uten risikofaktorer, ble altså ingen behandlet på mistanke om endokarditt.

## 4.2.2 Endring av behandling etter svar på blodkultur

### Stafylokokker (n=11)

Alle pasienter med oppvekst av penicillinresistente *Staphylococcus aureus* i blodkultur og mistanke om endokarditt, skal behandles med kloksacillin. I tillegg anbefales det at iv-misbrukere behandles med gentamicin, pasienter med pacemaker/ICD skal behandles med tillegg av gentamicin og pasienter med klaffeptese skal som førstevalg behandles med tillegg av både gentamicin og rifampicin.

To av OUS-pasientene som hadde oppvekst av *Staphylococcus aureus* hadde ingen av risikofaktorene som fører til at behandlingsanbefalingene endres. Begge disse ble behandlet med kloksacillin, den ene i kombinasjon med gentamicin. Da denne pasienten viste seg å være infisert med en penicillinsensitiv mikrobe, ble kloksacillin byttet ut med penicillin. Gentamicin var her kontraindisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon. Disse to ble behandlet i henhold til retningslinjen.

Tre av disse pasientene hadde et kjent iv-misbruk. Etter at mikroben ble kjent, ble én behandlet med kloksacillin og gentamicin, mens én ble behandlet med kloksacillin og rifampicin. Gentamicin var her kontraindisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon. Den tredje

ble trippelbehandlet med kloksacillin, rifampicin og vancomycin. Hos sistnevnte mistenkte man endokarditt allerede fra innleggelsestidspunktet.

To pasienter med pacemaker/ICD hadde oppvekst av *Staphylococcus aureus*. Den ene ble behandlet med kloksacillin med tillegg av rifampicin innen to dager. Den andre ble behandlet med kloksacillin og vancomycin. Gentamicin var kontraindisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon.

To pasienter med klaffeprotese hadde oppvekst av *Staphylococcus aureus* i blodkultur, og begge ble etter dyrkningssvar behandlet med kloksacillin i monoterapi. Hos begge var gentamicin kontraindisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon. Begge ble behandlet med tillegg av rifampicin senere i forløpet, henholdsvis 4 og 16 dager etter første dyrkningssvar. Den ene pasienten ble altså behandlet i henhold til retningslinjer fire dager etter første dyrkningssvar. Hos pasienten med 16 dager fra dyrkningssvar til innsetting av rifampicin, mistenkte man allerede tidlig at det kunne være snakk om en endokarditt, men det var først da man fant vegetasjoner på klaffene ved transøsofageal ekkokardiografi etter 15 dager at man behandlet etter retningslinjene for proteseendokarditt med stafylokokker.

Én pasient hadde klaffeprotese og oppvekst av *Staphylococcus epidermidis*, og ble etter første dyrkningssvar behandlet med vancomycin og gentamicin. Mikroben viste seg to dager senere å være meticillinresistent (MRSE). Det ble da igangsatt trippelbehandling med vancomycin, gentamicin og rifampicin, hvilket er i henhold til retningslinjen for behandling av MRSA- og MRSE-endokarditt hos personer med klaffeprotese.

Pasienten med *Staphylococcus lugdunensis* og klaffeprotese ble behandlet med cefotaksim. Dette er i henhold til retningslinjene dersom pasienten hadde penicillinallergi. Pasienten døde etter to dagers cefotaksimbehandling.

### **Enterokokker (n=3)**

Ved enterokokkendokarditt er standard behandlingsregime ampicillin i kombinasjon med gentamicin. Av de tre OUS-pasientene med oppvekst av enterokokker, ble én behandlet med ampicillin og gentamicin samme dag som første dyrkningssvar. Én ble initalt behandlet med cefotaksim, men under to døgn etter at mikroben var kjent behandlet med ampicillin, med tillegg av gentamicin etter ytterligere to dager. Den siste ble etter dyrkningssvar behandlet

med ampicillin i monoterapi på grunn av nedsatt nyrefunksjon, med tillegg av ceftriakson på dag tre.

### ***Streptococcus viridans* (n=7)**

Viridansstreptokokker skal etter retningslinjene behandles med kombinasjon av penicillin og gentamicin, så sant de er penicillinsensitive. Syv av OUS-pasientene hadde oppvekst av viridansstreptokokker. Samme dag som man fikk dyrkningssvar, var samtlige under behandling med penicillin, hvorav fire også fikk gentamicin. Etter to dager ble seks av syv behandlet etter retningslinjene, mens gentamicin var kontraindisert hos den siste på grunn av nedsatt nyrefunksjon.

### **Dyrkningsnegativ endokarditt (n=1)**

Én av pasientene hadde en dyrkningsnegativ endokarditt. Denne pasienten utviklet åtte dager etter en klaffeoperasjon en delirtilstand. Man mistenkte til å begynne med ikke noen infeksjon, og det tok ytterligere 27 dager før man tok den første blodkulturen. 33 dager etter debut av delir fikk man oppvekst av *Propriosebacterium avidum* i 1/6 blodkulturer, og startet intravenøs behandling med penicillin og gentamicin. Kort tid før første blodkultur ble tappet, hadde pasienten gjennomgått en pivmecillinamkur mot urinveisinfeksjon, og funnet av *P. avidum* ble etter hvert ansett for å være kontaminasjon av prøvematerialet. Etter hvert fikk pasienten sin endokardittdiagnose, men man endret ikke til den bredspektrede trippelbehandlingen retningslinjene angir for dyrkningsnegativ endokarditt hos de som er klaffeoperert siste år. Først 19 dager etter oppstart med penicillin og gentamicin mot dyrkningsnegativ infeksjon, endret man til kombinasjonsbehandling med vancomycin og meropenem. Pasienten døde av hjertesvikt etter totalt 40 dager med intravenøs antibiotikabehandling.

### **Øvrige agens (n=4)**

Pasienten som hadde oppvekst av *Propriosebacterium acnes*, var først under empirisk behandling med vancomycin, gentamicin og rifampicin. Dette er i henhold til retningslinjene, da pasienten hadde klaffeprotese. Det finnes ikke egne norske retningslinjer for behandling av endokarditt forårsaket av denne mikroben, men UpToDate anbefaler penicillin som førstevalg

(29). Da det ble bekreftet oppvekst av *P. acnes*, byttet man ikke til et mer smalspektret regime. Dette skyldes trolig at funnet ble ansett som usikkert, da det bare var oppvekst i én av seks prøver. Mikroben ble senere bekreftet som årsak til infeksjonen ved PCR av klaff etter operasjon.

Én pasient hadde oppvekst av betahemolytiske gruppe B-streptokokker. Dette er en sjelden årsak til endokarditt, som tidligere var mest assosiert med endokarditt i peripartumperioden, men som nå forekommer oftere som agens hos eldre (30). Denne form or endokarditt har høy mortalitet, mange må opereres og det er viktig med tidlig behandling. Pasienten var på dette tidspunkt under empirisk behandling med cefotaksim, og man endret til penicillin og gentamicin da man fikk oppvekst i blodkultur. Gruppe B-streptokokker er vanligvis sensitive for penicillin. Kombinasjonsbehandling med aminoglykosid som gentamicin anbefales særlig ved gruppe B-, C- og G-streptokokker, da disse mikrobene kan være mer resistente mot penicillin enn gruppe A-streptokokker (31). Pasientens innkomstdiagnose var hjerneinfarkt, og vedkommende døde av septiske embolier til hjernen fire dager etter innleggelse.

Én pasient hadde oppvekst av *Gemella morbillorum* i 20 av 22 blodkulturer. *Gemella*endokarditt er svært sjelden, og det finnes ikke generelle retningslinjer for behandling av endokarditt forårsaket av denne mikroben. Hos denne pasienten startet man med intravenøs penicillinbehandling samme dag som første blodkultursvar forelå, med tillegg av gentamicin i til sammen to uker. Mikroben var tidligere klassifisert som en streptokokk, og responderer som oftest godt på penicillin (32, 33).

Det var ett tilfelle med oppvekst av *Aerococcus urinae* i 8/8 blodkulturer. Før gruppen som arbeider med det svenske kvalitetsregisteret publiserte 16 tilfeller forårsaket av *Aerococcus* spp. fra perioden 2002-2014, var det bare beskrevet enkelttilfeller i litteraturen. Det finnes ingen behandlingsstudier, så behandlingen må baseres på in vitro-undersøkelser og resistensbestemmelse av mikrober (18, 34, 35). Penicillin er angitt som det naturlige førstevalget. Synergieffekten ved kombinasjonsbehandling med aminoglykosid er noe usikker, men hos de 16 registrerte tilfellene i Sverige, fikk samtlige pasienter en slik kombinasjonsbehandling. Etter midlertidig svar om oppvekst av kokker i hauger behandlet man pasienten med en kombinasjon av kloxacillin, rifampicin og gentamicin. Man gikk over til ampicillin og gentamicin så snart resistensbestemmelsen forelå. Pasienten ble senere i forløpet behandlet med penicillin og gentamicin, hvilket man kanskje kunne gjort tidligere i forløpet da resistensbestemmelse av mikroben forelå.

### **4.3 Metodiske svakheter**

Svakheten ved studien er den retrospektive innhenting av informasjon og det relativt lave antallet pasienter. Enkelte variabler har vært vanskelig å analysere da det ikke har vært tilstrekkelig informasjon tilgjengelig som om en bilyd er kjent fra tidligere eller om den er nyoppstått. Vi har derfor måttet utelate enkelte variabler fra statistisk analyse, som under mer kontrollerte forhold kunne vært av verdi.

## 5 Konklusjon

Infeksiøs endokarditt er fortsatt en sykdom med høy morbiditet, alvorlige komplikasjoner og høy mortalitet. Sykdommen har endret seg fra å være en sykdom som hovedsakelig rammer en yngre populasjon med revmatisk hjertefeil til en sykdom som hovedsakelig rammer en eldre populasjon med underliggende hjertesykdom. Diagnosen kan være svært vanskelig å stille, da sykdommen kan presentere seg med svært mange forskjellige kliniske bilder.

Vi har i denne oppgaven forsøkt å se på kvaliteten av diagnostikken og behandlingen av pasienter med infeksiøs endokarditt ved OUS i 2015. Vi ser at det ble tatt blodkultur av samtlige pasienter som hadde hele sitt opphold på OUS før oppstart av intravenøs antibiotikabehandling. Dette kan ha bidratt til det lave antallet dyrkningsnegative tilfeller hos OUS-pasientene, og slik også føre til at flere får behandling rettet mot spesifikk mikrobe. Vi ser også at det er dokumentert at man har tatt stilling til, og eventuelt byttet behandling, etter dyrkningssvar hos samtlige pasienter med hele sitt opphold på OUS. Man er altså flinke til å behandle etter retningslinjer for antibiotikabehandling, og flinke til å ta tilstrekkelig antall blodkulturer før oppstart. Det er vanskelig å sammenlikne håndtering av blodkultur og antibiotikabehandling med tidligere norske materialer, da denne informasjonen i liten grad er undersøkt og redegjort for i de tidligere norske publikasjonene. De få gangene der pasientene i dette materialet kan ha mottatt suboptimal behandling, handler det i hovedsak om at man ikke har klart å stille riktig diagnose i tide. Det lave antallet pasienter som fikk empirisk antibiotikabehandling på bakgrunn av konkret mistanke om endokarditt, styrker inntrykket av at diagnosen infeksiøs endokarditt ofte er vanskelig å stille tidlig i forløpet, spesielt der det ikke foreligger noen åpenbare risikofaktorer.

I retrospekt kan man si at selv om det finnes få veldokumenterte, spesifikke kliniske tegn, ser man høy sensitivitet ved blant annet hørbar bilyd og transøsofageal ekkokardiografi, og at de fleste av pasientene har én eller flere risikofaktorer forbundet med sykdommen. Grunnet sykdommens alvorlighetsgrad, alvorlige forløp, komplikasjoner og høye mortalitet, mener vi at det kan være behov for et endokardittregister tilsvarende det svenske for bedre å kunne måle kvaliteten på diagnostikken og behandlingen over tid. Man vil da også kunne få et bedre bilde spesielt av de mer sjeldne forløp og agens. Forhåpentligvis vil benyttelse av et slikt kvalitetsregister kunne føre til at enda flere vil få riktig behandling tidlig i forløpet av sin endokarditt og at man slik vil kunne unngå alvorlige komplikasjoner eller død hos noen.



## 6 Litteraturliste

1. Haug JB, Sjursen H, Tveten Y. Endokarditt. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i Sykehus. 2013.
2. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, 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(5):463-73.
3. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective Endocarditis in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(18):1318-30.
4. Anker E. [Bacterial endocarditis. An 11-year series from Drammen hospital]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1979;99(14):701-3, 16.
5. Gossius G, Gunnes P, Rasmussen K. Ten years of infective endocarditis: a clinicopathologic study. *Acta Med Scand*. 1985;217(2):171-9.
6. Lien EA, Solberg CO, Kalager T. Infective endocarditis 1973-1984 at the Bergen University Hospital: clinical feature, treatment and prognosis. *Scand J Infect Dis*. 1988;20(3):239-46.
7. Husebye T, Smith G, von der Lippe E, Jacobsen D, Fjeld NB. [Infectious endocarditis at Ullevål hospital 1988-94. Echocardiographic investigation]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1998;118(2):222-5.
8. Gulati G, Hole T, Eide E. [Infectious endocarditis in a Norwegian hospital 1997-2006]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011;131(2):115-7.
9. Daniel J Sexton M. Epidemiology, risk factors, and microbiology of infective endocarditis. In: Stephen B Calderwood M, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 26, 2016)2015.
10. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med*. 1994;96(3):200-9.
11. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med*. 1996;100(6):629-33.
12. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):633-8.
13. Sexton DJ, Fowler VG, Jr. Clinical manifestations and evaluation of adults with suspected native valve endocarditis. In: Otto CM, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 12, 2017)2016.
14. Daniel J Sexton M. Antimicrobial therapy of native valve endocarditis. In: Stephen B Calderwood M, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 7, 2016)2016.
15. Haug JB. [Infectious endocarditis]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1998;118(2):213.
16. Adolf W Karchmer M. Antimicrobial therapy of prosthetic valve endocarditis. In: Stephen B Calderwood M, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 8, 2016)2016.
17. Lindemann PC, Haldorsen BC, Smith I, Sjursen H, Mylvaganam H. Aminoglykosider bør fortsatt brukes i empirisk sepsisbehandling. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013.

18. Rasmussen M. Aerococcus: an increasingly acknowledged human pathogen. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(1):22-7.
19. Sæterdal I HH, Harboe I, Klemp M. Treatment of sepsis using aminoglycosides. Report from Kunnskapscenteret no. 3–2015. Oslo, Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. 2015.
20. Infektionsläkarforeningen S. [Available from: [http://www.infektion.net/sites/default/files/pdf/Lathund\\_endokardit\\_0712.pdf](http://www.infektion.net/sites/default/files/pdf/Lathund_endokardit_0712.pdf).
21. Weinstein L, Rubin RH. Infective endocarditis 1973. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 16(3):239-74.
22. Beynon RP, Bahl VK, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Bmj*. 2006;333(7563):334-9.
23. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods M-C, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *European Heart Journal*. 2007;28(2):196-203.
24. Årsrapport från Endokarditregisteret 2015. 2015.
25. Rabinovich SS, Evans JJ, Smith IM, January LE. A long-term view of bacterial endocarditis: 337 cases 1924 to 1963. *Annals of Internal Medicine*. 1965;63(2):185-98.
26. Provan SA, Kvarenes HW, Gerlyng P, Zalmi A. [The many faces of endocarditis]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004;124(13-14):1788-90.
27. Malcolm McDonald P, FRACP, FRCPA. Vertebral osteomyelitis and discitis in adults. In: Daniel J Sexton M, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 7, 2016)2016.
28. Larsen ASF, Halvorsen TF. Bomskudd – hud- og bløtdelsinfeksjoner i forbindelse med injeksjonsmisbruk. *Tidsskriftet for den norske laegeforening*. 2000(120):120:99-20.
29. Kanafani ZA. Invasive Propionibacterium infections. In: Daniel J Sexton M, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 8, 2017)2016.
30. Authors/Task Force M, Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, 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(44):3075-128.
31. Miriam Baron Barshak M, Lawrence C Madoff M. Group B streptococcal infections in nonpregnant adults. In: Daniel J Sexton M, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 11, 2017)2016.
32. KILPPER-BÄLZ R, SCHLEIFER KH. Transfer of *Streptococcus morbillorum* to the Genus *Gemella* as *Gemella morbillorum* comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1988;38(4):442-3.
33. Leegard TM. Mikroorganismer. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i Sykehus. 2017.
34. Sunnerhagen T, Nilson B, Olaison L, Rasmussen M. Clinical and microbiological features of infective endocarditis caused by aerococci. *Infection*. 2016;44(2):167-73.
35. Ebnöther C, Altwegg M, Gottschalk J, Seebach JD, Kronenberg A. *Aerococcus urinae* Endocarditis: Case Report and Review of the Literature. *Infection*. 2002;30(5):310-3.