

INFEKSIØS ENDOKARDITT I 2009: NY KUNNSKAP OG RETNINGSLINJER, ENDRER DETTE VÅR PRAKSIS?

Trygve Husebye, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Nye "ESC guidelines on the prevention and treatment of infective endocarditis" ble publisert høsten 2009 (1). De mest sentrale temaene beskrives i denne artikkelen. De som er involvert i behandlingen av endokardittpasienter, anbefales imidlertid å lese hele dokumentet. Mangel på randomiserte kliniske studier og et begrenset antall metaanalyser gjør at anbefalinger vedrørende diagnostikk og behandling av infeksøs endokarditt (IE) i stor grad er basert på "expert opinion" (2,3).

Insidens

I populasjonsbaserte studier varierer insidensen fra 1,5-6,2/100.000 (4), når maksimum mellom 70 og 80 års alder (14,5/100 000) og er dobbelt så høy hos menn som hos kvinner.

Patofysiologi

Normalt klaffeendotel er resistent mot kolonisering med bakterier fra blodbanen. Endotelskade (eks. turbulent blodstrøm, skade fra katetre og elektroder, degenerative forandringer) kan eksponere underliggende vev og føre til lokalt nedslag av trombocytter og fibrin. Denne tilstanden (nonbakteriologisk trombotisk endokarditt) disponerer for bakteriell adhesjon og dermed infeksjon med de fleste mikrober. Inflammasjon uten eksponering av underliggende vev kan via aktiverte endotelceller trigge transmembrane proteiner til å binde sirkulerende fibronectin. Gule stafylokokker og enkelte intracellulære patogener har fibronectinbindende proteiner på sin overflate og kan gjennom denne mekanismen bindes til et uskadet endotel.

Endokardittprofylakse

Rasjoalet for tidligere anbefalt profylakse har vært basert på hypotesen om at bakteriemi etter medisinske prosedyrer kan føre til IE hos personer med predisponerende faktorer, og at antibiotika tatt profylaktisk kan redusere denne risikoen. Hypotesen har sin bakgrunn i dyre-

studier som har vist at antibiotika kan hindre utvikling av eksperimentell IE etter inokulasjon med bakterier.

Kritisk gjennomgang av tilgjengelig dokumentasjon har vist at rapportert hyppighet av forbigående bakteriemier ved ulike typer tannbehandling varierer i betydelig grad (10 - 100 %) og at dataene må tolkes med forsiktighet. Enda mer usikkerhet er knyttet til hyppigheten etter andre typer medisinske prosedyrer.

Forbigående bakteriemier forekommer ofte etter daglige rutiner som tannbørsting, bruk av tannråd eller tygging og ved dårlig tannhelse også uavhengig av dette. Den prosedyrerelaterte risiko for å få IE etter tannbehandling er estimert til 1:14 000 000 i den generelle befolkning og til 1:95 000 hos pasienter med tidligere gjennomgått IE. Hos de fleste pasienter med IE foreligger ingen dokumenterbar risikoprosedyre i forkant. Så langt mangler data som entydig viser at redusert varighet eller frekvens av bakteriemier etter medisinske prosedyrer leder til redusert prosedyrerelatert risiko for IE. Det finnes per dags dato ingen randomiserte prospektive studier eller data fra *case-control*-studier som viser nytten av slik profylakse. Antagelsene om effekt er basert på enkeltstående ekspertuttalelser, data fra dyreeksperimentelle studier, kasuistikker, studier basert på enkeltelementer av hypotesen og motstridende observasjonelle studier.

Dette taler for at mange endokardittrelaterte bakteriemier kan skyldes vanlige daglige aktiviteter og at god tannhygiene og regelmessig besøk hos tannlege er avgjørende for å forebygge IE. Antibiotikaproylakse vil i beste fall kun beskytte en meget liten andel pasienter. De nyeste retningslinjene fra ESC har som mål å unngå unødvendig bruk av antibiotika og anbefaler en vesentlig innskrenkning i indikasjonene i forhold til tidligere (tabell 1 og 2). Retningslinjene anbefaler altså kun antibiotikaproylakse (tabell 3) til en begrenset gruppe pasienter: de med antatt høyest risiko for å få IE som gjennomgår høyrisiko-tannprosedyrer. Antibiotikaproylakse er ikke anbefalt ved noen form for nativ klaffesyk-

Tabell 1. Høyrisikopasienter der antibiotikaprofylakse anbefales når en høyrisikoprosedyre utføres

Tilstander der antibiotikaprofylakse anbefales	Grad	Nivå
Implantert protesemateriell etter klaffekirurgi	Ila	C
Tidligere gjennomgått IE	Ila	C
Følgende tilstander med medfødte hjertefeil:	Ila	C
a) Cyanotiske hjertefeil; uopererte, gjenstående defekter, palliative shunter eller conduiter		
b) De første 6 måneder etter totalkorrigerende av defekter med protesemateriell		
c) Ved persisterende defekt i tilknytning til implantert protesemateriell.		

Tabell 2. Definisjon av høyrisikoprosedyrer

Prosedyrer der antibiotikaprofylakse anbefales	Grad	Nivå
Tannbehandling som omfatter:	Ila	C
a) Manipulering av tannkjøtt /periapikale del av tennene		
b) Perforasjon av slimhinnen i munnhulen		

Tabell 3. Anbefalt antibiotikaprofylakse (gis som enkelt dose 30 - 60 minutter før planlagt prosedyre)

Situasjon	Antibiotikum	Voksne	Barn
Ingen kjent allergi	Amoxicillin eller ampicillin	2 g p.o. eller i.v.	50 mg/kg p.o. eller i.v.
Penicillinallergi	Clindamycin	600 mg p.o. eller i.v.	20 mg/kg p.o. eller i.v.

dom (eks. kalsifiserende aortastenose, bikuspid aortaklaff, mitralprolaps etc.)

God tannhygiene og regelmessig besøk hos tannlege er av stor betydning for å forebygge IE, likeledes aseptiske tiltak ved invasive prosedyrer for å redusere risikoen for "health care associated IE". Invasive prosedyrer på infisert vev hos høyrisikopasienter skal dekkes med antibiotika rettet mot antatt etiologisk agens.

Ekkokardiografi

Ekkokardiografi spiller en viktig rolle i diagnostikk og monitorering av endokardittpasienter. Retningslinjene anbefaler at undersøkelsen utføres raskt ved klinisk mistanke. Transøsofageal ekkokardiografi (TEE) vil være indisert ved mistanke om protese- eller implantatrelatert endokarditt, for fullstendig kartlegging ved allerede påvist endokarditt og ellers ved negativ/inkonklusiv transtorakal ekkokardiografi (TTE). Multislice CT kan være nyttig i tillegg til TEE, særlig ved vurdering av utbredelse av perivalvulære abscesser og pseudoaneurismer (5). Ved negativ ekkokardiografi, men fortsatt sterk klinisk mistanke, bør

undersøkelsen gjentas i løpet av 7-10 dager.

Det understrekes at en slik tilnærming betinger at det foreligger klinisk mistanke om sykdommen. Som ved andre undersøkelser forsvinner nytten dersom pretest sannsynlighet for sykdommen er lav. Det er vist i flere studier at altfor mange pasienter henvises til ekkokardiografi uten at det foreligger rimelig indikasjon, og at enkle sett av kliniske kriterier kan nær halvere antall undersøkelser uten at man overser diagnosen (6,7). En grundigere fremstilling av bruk av ekkokardiografi ved IE vil bli publisert i European Journal of Echocardiography i løpet av nærmeste fremtid.

Mikrobiologisk diagnostikk

Oppvekst av mikrober i blodkulturer er et diagnostisk hovedkriterium og en nødvendighet for effektiv antibiotikabehandling. Ved IE

er bakteriemi nesten alltid kontinuerlig, hvilket har som konsekvens at alle/de fleste av blodkulturene vil vise oppvekst. Motsatt må derfor en enkelt positiv blodkultur brukes med varsomhet som et diagnostisk kriterium. En del mikrober vokser langsomt og krever lang dyrkningstid/spesielle medier for å vokse.

2,5 - 31 % av alle IE mangler oppvekst i blodkulturer. Den viktigste årsak er at det er gitt antibiotika før prøvetaking, og antibiotika må da seponeres før nye prøver tas. En annen forklaring er organismer som ikke vokser i vanlige blodkulturer (*Brucella* spp., *Coxiella* b, *Bartonella* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp.). Noen av disse kan påvises ved serologiske tester; PCR-teknikk kan også være nyttig. Sistnevnte bør ved kultur negativ IE alltid utføres på evt. tilgjengelig klaffevev eller embolusmateriale.

Diagnostiske kriterier

Ved bruk av en kombinasjon av kliniske, ekkokardiografiske og mikrobiologiske kriterier (Duke kriteriene fra 1994, senere modifisert i 2000) oppnås en sensitivitet og spesifisitet for

diagnosen IE på ca. 80 %. Man må være klar over at kriteriene i sin tid ble utformet for bruk i epidemiologiske og kliniske studier. Kriteriene har mangler, og godt klinisk skjønn er derfor vesentlig i utredningen ved mistanke om IE.

Prognostisk vurdering

Sykehusletaliteten ved IE varierer fra 9,6 - 26 %. Den individuelle prognose bedømt ved innleggelsen bestemmes i hovedsak av fire faktorer: pasientrelaterte, tilstedeværende komplikasjoner, infeksøst agens og ekkokardiografiske funn. Pasienter med hjertesvikt, periannulære komplikasjoner og infeksjon med gule stafylokokker vil trenge kirurgi i den aktive fase av sykdommen. Kombinasjonen av disse tre faktorer er vist å gi en risiko for død på 79 %. Enkle kliniske, mikrobiologiske og ekkokardiografiske parametre kan derfor prognostisk klassifisere pasienten ved innleggelsestidspunktet og brukes til å velge rette behandlingssnivå for pasienten (tabell 4).

Tabell 4. Prediktorer for død ved IE

Pasientrelaterede faktorer Høy alder, klaffeproteseendokarditt, insulinavhengig diabetes mellitus, cerebrovaskulær /hjerne-/ nyre- eller lungesykdom
Tilstedeværende komplikasjoner til IE Hjertesvikt, nyresvikt, hjerneslag, septisk sjokk, periannulære komplikasjoner
Infeksøst agens Gule stafylokokker, sopp, gramnegative mikrober
Ekkokardiografiske funn Periannulære komplikasjoner, alvorlig aorta- eller mitralinsuffisiens, lav EF, pulmonal hypertensjon, store vegetasjoner, alvorlig protese-dysfunksjon, prematur lukning av mitralklaffen

Antimikrobiell behandling

Vellykket behandling av IE forutsetter at man får eradikert mikroben ved hjelp av antibiotika. Kirurgi kan i denne sammenheng bidra ved fjerning av infisert vev og drenering av abscesser. Det må benyttes baktericide medikamenter, ofte med tillegg av aminoglykosider som virker synergistisk sammen en del antibiotika (betalaktamer og glykopeptider). Noen bakterier vokser langsomt og har varierende grad av toleranse mot antibiotika. Det medfører at behandlingstiden må være lang (opptil 6 uker) for å sterilisere klaffen. Behandlingslengden ved IE regnes alltid fra første dag det er gitt effektiv antibiotikabehandling. Etter kirurgi startes bare en full ny behandlingssrunde dersom det er oppvekst fra klaffemateriale;

i andre tilfeller bestemmer altså den preoperative behandlingsslengden hvor lenge behandlingen postoperativt skal vare.

Orale streptokokker og streptokokker

gruppe D: Fullstendig eradikering av mikroben kan forventes i 95 % av tilfellene med adekvat behandling der det foreligger penicillinfølsomme stammer. Vanlig behandlingsslengde er 4 uker, ved helt ukomplisert nativ IE er det vist i enkelte studier at 2 ukers kombinasjonsbehandling med penicillin/ceftriaxone og gentamicin/netilmicin kan være tilstrekkelig. Et økende problem er orale streptokokker som er delvis eller fullstendig resistente mot penicillin. Dette gjelder særlig *Streptococcus mitis* og *Streptococcus oralis*. I slike tilfeller er kombinasjonsbehandling med aminoglykosid nødvendig, og behandlingstiden må være 4 uker.

Gule stafylokokker: Medfører ofte IE med akutt forløp med destruksjon av strukturer i hjertet. Behandlingen er avhengig av om det foreligger penicillinfølsomhet eller ikke (meticillin eller vancomycin). Nyttan av kombinasjonsbehandling med aminoglykosider er dårligere dokumentert, men benyttes likevel, likeledes rifampicin. IE med multiresistente stafylokokker rapporteres med økende frekvens og er som forventet assosiert med behandlingssvikt.

Enterokokker: 90 % av tilfellene skyldes *Enterococcus faecalis*. Behandlingen er problematisk i det enterokokker har stor grad av toleranse og resistens mot flere antibiotika. Eradikerende behandling krever ofte 6 uker med tillegg av synergistisk virkende antibiotika (aminoglykosider).

Gram-negative bakterier:

HACEK-gruppen (*Hemophilus* spp., *Actinobacillus* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella* spp., *Kingella* spp.). Standardbehandling pga. ofte forekommende penicillinresistens er i dag ceftriaxone 2 g i døgnet i 4 uker.

Non-HACEK-species: Rapporteres internasjonalt i ca 2 % av alle IE. Anbefalt behandling er tidlig kirurgi kombinert med langvarig antibiotikabehandling (> 6 uker) med kombinasjonen betalaktamer og aminoglykosider

Empirisk behandling: Antibiotikabehandling ved IE må startes så tidlig som mulig etter at adekvate blodkulturer er tatt. Valg av antibiotika vil bestemmes av følgende forhold: Om antibiotika er gitt før blodkulturer er tatt, nativ IE (NVE) versus proteseendokarditt (PVE) og lokale epidemiologiske forhold som antibiotikaresistens eller forekomst av ekte kultur-negative patogener.

Kirurgisk behandling av komplikasjoner

Tidlig kirurgisk behandling i den aktive fasen av IE (dvs. under pågående antibiotikabehandling) er indisert for å unngå progredierende hjertesvikt, irreversible strukturelle skader pga. infeksjon eller for å forebygge systemiske embolier (tabell 5). Kirurgi i denne fasen er forbundet med økt risiko og kan bare rettferdiggjøres dersom det foreligger liten sannsynlighet for at antibiotika vil kurere tilstanden og ikke komorbiditet/andre prognostiske faktorer gjør operasjon kontraindisert.

Tidspunkt for operasjon ved aktiv IE er definert etter følgende kriterier: 1) øyeblikkelig hjelp ("emergency") er innen 24 timer, 2) snarlig ("urgent") er i løpet av noen dager, 3) planlagt ("elective") er etter minimum 1-2 uker antibiotikabehandling

Hjertesvikt

Den vanligste årsaken til hjertesvikt ved nativ IE er akutt insuffisiens pga. destruksjon av klaffeapparatet (ruptur/perforasjon av kusp/seil eller chordae). Akutte insuffisienser kjennetegnes ved lave maksimalhastigheter i insuffisienssignalet kombinert med kort deselerasjonstid (rask trykk-utjevning mellom de to tilstøtende kaviteter). Kompensatorisk dilatasjon som sees ved kroniske

insuffisienser rekker ikke å utvikles, og størrelsen av venstre ventrikkel og atrium kan ikke brukes til å bedømme insuffisiensens alvorlighetsgrad. Prematur lukning av mitralklaffen indikerer høyt endediastolisk trykk i venstre ventrikkel forenlig med alvorlig aortainsuffisiens.

Hjertesvikt progredierer ofte fra mild til alvorlig under den aktive fase av IE og er den viktigste prediktor for sykehus- og 6 måneders dødelighet. Det er også den vanligste årsak til snaroperasjon. Pasienter med lungeødem eller kardiogent sjokk som ikke responderer på medisinsk behandling, skal opereres som øyeblikkelig hjelp uansett infeksjonsstatus. I tilfeller med insuffisiens uten klinisk hjertesvikt kan pasientens følges nøye og opereres etter avsluttet antibiotikabehandling og etter vanlige retningslinjer for klaffekirurgi.

Ukontrollert infeksjon

Defineres som vedvarende feber og positive blodkulturer utover 7-10 dager, infeksjon med resistente mikrober eller ukontrollert infeksjon i hjertet. Vanligvis vil feber forsvinne og blodkulturer bli negative etter 5-10 dagers effektiv antibiotikabehandling. Vedvarende feber kan også skyldes inadekvat antibiotikabehandling, infiserte katetre, emboliske komplikasjoner, ekstrakardiale infeksjonsfoci eller reaksjoner på antibiotikabe-

Tabell 5. Indikasjon og tidspunkt for kirurgi ved venstresidig nativ IE

Indikasjon	Tidspunkt	Grad	Nivå
A. Hjertesvikt			
Alvorlig akutt insuffisiens, fistulering eller klaffeobstruksjon som årsak til refraktært lungeødem eller kardiogent sjokk	Øyeblikkelig hjelp	I	B
Tilsvarende som årsak til vedvarende hjertesvikt eller tegn til dårlig hemodynamisk toleranse (prematur lukning av mitralklaff, alvorlig pulmonal hypertensjon)	Snarlig	I	B
Alvorlig insuffisiens uten hjertesvikt	Planlagt	IIa	B
B. Ukontrollert infeksjon			
Lokalisert til hjertet (abscess, falskt aneurisme, fistler, økende vegetasjoner)	Snarlig	I	B
Vedvarende feber og positive blodkulturer > 7-10 dager	Snarlig	I	B
Infeksjon som skyldes sopp eller multiresistente organismer	Snarlig/planlagt	I	B
C. Forebygging av embolisering			
Vegetasjoner > 10 mm etter en eller flere emboliske episoder tross adekvat antibiotikabehandling	Snarlig	I	B
Vegetasjoner > 10 mm sammen med hjertesvikt, vedvarende infeksjon eller abscess	Snarlig	I	C
Store vegetasjoner > 15 mm	Snarlig	IIb	C

handlingen. Utredningen av vedvarende feber må derfor være systematisk rettet mot å påvise/utelukke disse faktorene og må omfatte gjentatt ekkokardiografi (inkludert TEE), skifte av intravenøse katetre, kontroll av laboratorieprøver med repeterte blodkulturer og diagnostikk rettet mot å påvise ekstrakardiale foci.

Perivalvulær utbredelse ved IE omfatter abscesser, pseudoaneurismer og fistler og er den vanligste årsak til ukontrollert infeksjon. Abscesser forekommer hyppigst ved PVE (> 50 %) og ved nativ aortaklaffendokarditt (10-40 %). Lokalisasjonen er oftest baktill i aortaroten mot mitralringen, ved mitralendokarditt oftest posterørt eller lateralt i mitralringen. Perivalvulær spredning av infeksjonen er en dynamisk prosess som i tidlig fase kan være vanskelig å påvise. De første ekkokardiografiske tegn vil være en unormal fortykkelse av det perivalvulære vev og kan lett overses, særlig hvis det foreligger kalk eller implantert materiale i området. Etter hvert vil det utvikle seg tydelige tegn til abscess kjennetegnet av et fortykket område med et eller flere væskefylte hulrom. Dersom infeksjonen får utvikle seg videre, kan det oppstå spontan perforasjon med drenering til blodbanen (pseudoaneurisme) eller perforasjon til nærliggende kaviteter (fisteldannelse). Videre spredning av infeksjonen kan i sjeldne tilfeller lede til høygradig AV-blokk eller ventikkelseptumruptur.

Ved persisterende infeksjon tross adekvat antibiotikabehandling må ekstrakardiale foci utelukkes før man opererer pasienten. Dersom det foreligger tegn til ukontrollert infeksjon i hjertet (økende vegetasjonsstørrelse, abscessdannelse, fisteldannelse) vil det være indikasjon for snarlig operasjon.

Systemisk embolisering

Embolisering forekommer ved ca. 20-50 % av alle IE. Hjerne og milt er de vanligste organene som rammes ved venstresidig IE. Hjerneslag er en alvorlig komplikasjon assosiert med økt sykkelighet og dødelighet. De fleste hendelser skjer før antibiotikabehandling igangsettes, og risikoen for nye hendelser etter start av antibiotikabehandling er mellom 6 og 21 %. I en studie var insidensen av slag hos pasienter som fikk adekvat antibiotikabehandling 4,8/1000 pasientdøgn den første uken etter start av behandling og falt til 1,7/1000 pasientdøgn etter dette, en reduksjon på 60 % (8).

Vegetasjonens størrelse og mobilitet er sammen med allerede gjennomgått embolisering og infeksjon med stafylokokker, streptococcus

bovis eller candida vist å være uavhengige prediktorer for nye emboliske hendelser. Risikoen for ny embolisering er størst de første dagene etter start av antibiotikabehandling. Gevinsten ved kirurgi vil dermed være størst i denne perioden.

Fordi de fleste emboliske episoder opptrer før diagnosen erkjennes er det vanskelig å forebygge embolisering ved IE. Det mest effektive tiltak er rask oppstart med adekvat antibiotikabehandling. Tidlig kirurgi som tiltak mot nye emboliske hendelser er omdiskutert og aldri dokumentert. Praksis i Europa (Euro heart survey, 9) viste at forebygging av embolisering sjelden var eneste indikasjon for operasjon. Vegetasjonsstørrelse > 15 mm styrker indikasjonen for snarlig operasjon og kan i seg selv være eneste indikasjon for å operere mitral- eller aortaklaffendokarditt, men krever en betydelig grad av individuell vurdering der sannsynligheten for å lykkes med konservativ kirurgi må veie tungt. Det understrekes at kirurgi på denne indikasjon må utføres tidlig i forløpet, dvs. i løpet av de første dagene etter at antibiotikabehandlingen er startet, for å være forebyggende.

Prinsipper for kirurgisk behandling

Ekstrakardialt infeksjonsfokus skal saneres før operasjon med mindre det er indikasjon for øyeblikkelig hjelp-operasjon. Målet er fullstendig fjerning av infisert vev samt mest mulig komplett reparasjon av strukturdefekter. Klaffebevarende teknikker tilstrebes (eks. mitral- og trikuspidal-klaff). Mekanisk eller biologisk klaffeprotese benyttes på vanlig indikasjon og er likeverdige i behandlingen av IE. Små abscesser kan lukkes, mens større hulrom bør dreneres. Homograaft eller ikke-stentete xenograaft (aortarotgraaft med klaff) benyttes ved PVE eller mer utbredte destruksjoner i aortaroten.

Prognose ved kirurgisk behandling av IE

Utkommet etter operasjon bestemmes i hovedsak av infeksjonsagens, utbredelse av strukturdefekter i hjertet, grad av venstre ventrikkel dysfunksjon og pasientens hemodynamiske situasjon ved operasjonstidspunktet. Når operasjon må utføres i løpet av den første uken etter start av antibiotikabehandling, er sykehusletaliteten 15 % med risiko for tilbakefall av infeksjon hos 12 % og noninfeksiøs klaffedysfunksjon hos 7 %. Postoperative komplikasjoner er vanlige;

alvorlig koagulopati (fører ofte til reoperasjon pga. blødning eller tamponade), akutt nyresvikt med dialysebehov, hjerneslag, pneumoni, hjertesvikt og totalt AV-blokk (peroperative skade av ledningssystemet).

Andre komplikasjoner

Neurologiske komplikasjoner: Neurologiske hendelser opptrer hos 20-40 % av alle pasienter med IE, hovedsakelig pga. embolier fra vegetasjoner. Det kliniske spektrum inkluderer asymptomatiske cerebrale embolier, TIA, hjerneslag pga. infarkt eller blødning, asymptomatiske eller symptomatiske mykotiske aneurismer, hjerneabscess, meningitt, toksisk encefalopati eller kramper. Gule stafylokokker er assosiert med høyere forekomst av neurologiske komplikasjoner.

Rask diagnose og igangsetting av effektiv antibiotikabehandling er det viktigste tiltak for å forhindre neurologiske hendelser. Ved gjennomgått klinisk stumme cerebrale embolier eller TIA kan kirurgi utføres med lav risiko for neurologiske komplikasjoner (10). Ved gjennomgått iskemisk slag kan pasienten opereres dersom den neurologiske prognosen ikke er for dårlig, men det mangler dokumentasjon når det gjelder optimalt tidspunkt for operasjon. Det anbefales likevel at operasjon ikke utsettes unødige ved etablerte indikasjoner for snarlig kirurgi da det er vist at operasjon i slike tilfeller kan gjennomføres med relativt lav neurologisk risiko (3-6 %). Ved hjerneblødninger er den neurologiske prognosen dårligere og kirurgi bør i utgangspunktet utsettes i minst en måned. Ved neurologiske komplikasjoner bør alltid neurolog/nekrokirurg involveres i håndteringen av pasienten.

Det er ingen indikasjon for oppstart med platehemmere, antikoagulantia eller trombolysse i den aktive fase av IE. En randomisert dobbelt blind studie viste ingen reduksjon av emboliske hendelser med bruk av aspirin 325 mg i døgnet, derimot en trend til økt hyppighet av blødninger (11).

Pasienter som allerede tar perorale antikoagulantia har økt risiko for cerebrale blødninger ved IE. Håndtering av antikoagulasjonsbehandling hos denne pasientgruppen er dårlig dokumentert (1).

Infeksiøse (mykotiske)

aneurismer: Disse skyldes septiske arterielle embolier til karlumen eller vasa vasorum. Vanligste lokalisasjon er intracerebralt, forekomst oppgis til 2-4 %, men er antagelig underesti-

mert da de kan være asymptomatiske. Symptomatologien er varierende; fokale neurologiske utfall, hodepine, forvirring, kramper. Billeddiagnostikk må derfor utføres hos alle pasienter med neurologiske symptomer. CT- og MR-angiografi har høy sensitivitet og spesifisitet, men cerebral angiografi er gullstandard og må utføres hvis nødvendig. Håndtering av infeksiøse aneurismer mangler god dokumentasjon og vurderes individuelt. Rupturererte aneurismer har en meget dårlig prognose. Mange ikke-rupturererte aneurismer kan gå tilbake med antibiotikabehandling. Ved store/voksende aneurismer eller ruptur er operasjon/endoavaskulær behandling indisert.

Akutt nyresvikt: Akutt nyresvikt opptrer som komplikasjon hos ca. 30 % og er assosiert med dårlig prognose. Etiologien er multifaktoriell (12), se tabell 6.

Nyreinfarkt er den vanligste komplikasjonen og påvises lettest ved CT eller MR. Den kliniske signifikans avhenger av størrelse og om det foreligger abscess. En rekke antibiotika kan gi nyreskader. Hyppigst sees dette ved bruk av aminoglykosider, vancomycin, rifampicin og høye doser penicilliner. Ofte vil en kombinasjon av flere faktorer være ansvarlig for pasientens nyresvikt. Forebygging av nyresvikt inkluderer derfor monitorering av serumnivåer av antibiotika, forsiktighet med bruk av kontrastmidler ved hemodynamisk påvirkning eller allerede eksiterende nyresvikt.

Revmatiske komplikasjoner: Artralgi, myalgier og ryggmerter er vanlig og kan være debutsymptom ved IE. Spondylodiskitt opptrer hos 3-15 %. Ved pyogen spondylodiskitt er det rapportert en forekomst av IE på 30,8 % (13).

Miltabscess: Miltinfarkter er vanlige ved IE, abscesser er derimot sjeldent forekommende. Persisterende eller tilbakevendende feber og bakteriemi skal gi mistanke. Slike pasienter må utredes med ultralyd, CT eller MR. Behandlingen er antibiotika. Kirurgi vurderes ved ruptur eller ved dårlig respons på antibiotikabehandling og

Tabell 6. Nyreaffeksjon ved IE

Nyrepatologi	Etiologi
Nyreinfarkt	Embolisering
Glomerulonefritt	Immunkompleksmediert, vaskulitt
Akutt interstitiell nefritt	Antibiotika
Akutt tubulær nekrose	Antibiotika, kontrastmidler, hypotensjon (hjertesvikt, sepsis)
Kortikal nekrose	Hypotensjon, sepsis med trombotisk mikroangiopati

bør i utgangspunktet utføres før klaffekirurgi. Perkutan drenering kan være et alternativ.

Nonvalvulære kardiale manifestasjoner:

Myokarditt og perikarditt kan forekomme og er uttrykk for disseminert infeksjonen i hjertet. Ventrikkelarytmier indikerer affeksjon av myokard. Embolisering til koronararterier kan utløse hjerteinfarkt.

Spesielle situasjoner

Proteseendokarditt (PVE): Forekommer hos 1-6 % av pasienter med klaffeprotese og omfatter 10-30 % av alle IE. Infeksjonstidspunkt før eller et år etter implantasjonen skiller mellom tidlig og sen PVE, inndelingen er hensiktsmessig pga. ulik mikrobiell etiologi: stafylokokker og gram negative bakterier er vanligst ved tidlig PVE, ved sen PVE er bakteriologien mer lik den ved NVE. Ved tidlig PVE er infeksjonen oftest lokalisert til syring og annulus med paravalvulær infeksjon og proteseløsning som følge. Ved biologiske klaffer sees oftere vegetasjoner og destruksjoner av kuspene.

Diagnostikk er vanskeligere enn ved nativ IE, særlig tidlig postoperativt da feber og forhøyete infeksjonsparametre kan ha andre årsaker. Negativ ekkokardiografi og blodkulturer forekommer oftere og utelukker ikke diagnosen. Sykehusmortaliteten er høy, 20 - 40 %. Antibiotikabehandlingen er lik den ved NVE, men infeksjon med gule stafylokokker krever lengre behandlingstid med aminoglykosider og bruk av rifampicin. Ved tidlig PVE er kirurgi nesten alltid nødvendig, da de som regel skyldes gule stafylokokker eller andre aggressive mikroorganismer. Ukomplicerte sene PVE kan behandles konservativt, men under nøye kontroll.

Pacemaker-/ICD-relatert IE: Infeksjonen kjennetegnes ved vegetasjoner på elektrodens forløp fra vena subclavia til festet intrakardialt, evt. med vegetasjoner på trikuspidalklaffen eller endokard i høyre atrium/ventrikkel. Hovedsakelig skyldes infeksjonen lokal kontaminering med bakterier i forbindelse med selve implantasjonen, men kan også skyldes hematogen spredning fra et annet infeksjonsfokus. Risikofaktorer for implantatrelatert IE er feber siste døgn før implantasjon, temporær pacing før implantasjon og tidlig reoperasjon. Antibiotikaprofylakse anbefales derfor i slike situasjoner. Diagnosen må mistenkes ved uforklart feber hos pasi-

enter med pacemaker eller ICD. Ekkokardiografi (TTE + TEE) påviser vegetasjoner, men er oftere falskt negative enn ved vanlig IE. Stafylokokker er vanligste etiologiske agens, gule stafylokokker ved akutte former. Behandlingen er antibiotika i 4-6 uker i kombinasjon med perkutan fjerning av hele implantatet. Kirurgisk fjerning anbefales av noen ved store vegetasjoner.

Høyresidig IE: Omfatter ca. 5-10 % av alle IE. Vanlige komplikasjoner er abscess/infarkt i lungene, evt. empyem. Høyresidig hjertesvikt er sjelden, men kan sees ved pulmonal hypertensjon og alvorlig klaffeinsuffisienser. Prognosen er relativt god med sykehusletalitet < 10 %. Kortere behandlingstid med antibiotika (2 uker) kan være tilstrekkelig i selekterte tilfeller. Generelt er operasjon ikke indisert, men kan vurderes i spesielle situasjoner, se tabell 7. Ved operasjon tilstrebes fjerning av alt infisert vev, reparasjon av klaffen så lang det er mulig, og bare dersom dette ikke er mulig implantasjon av klaffeprotese. I pulmonalostiet anbefales ikke klaffeprotese; evt. benyttes pulmonalt homograf.

IE hos pasienter med medfødte hjertesykdommer: Insidens av IE i denne pasientgruppen er 15 - 140 ganger større enn i den generelle befolkning, og andelen av endokardittpasienter med medfødt hjertesykdom ligger mellom 2 og 18 %. Bakteriologisk agens, klinisk forløp, diagnostikk og behandlingsprinsipper skiller seg ikke vesentlig fra IE ellers. Kirurgisk reparasjon av defekter reduserer risikoen for IE, men det foreligger ingen dokumentasjon som rettferdiggjør reparasjon (kirurgisk eller perkutan) der den eneste hensikt er å forbygge IE. Dette gjelder også som sekundærprofylaktisk tiltak mot residerende IE. Generell endokardittprofylakse er essensielt hos denne pasientgruppen.

Tabell 7. Indikasjon for kirurgisk behandling ved høyresidig endokarditt

Operasjon bør overveies i følgende situasjoner	Grad	Nivå
Høyre ventrikkelsvikt sekundært til stor trikuspidalinsuffisiens som responderer dårlig på diuretikabehandling	IIa	C
Infeksjon med mikroorganismer som er vanskelig å eradikere med antibiotika (eks. sopp) eller ved manglende respons (fortsett positive blodkulturer tross adekvat antibiotikabehandling i minst 7 dager)	IIa	C
Ved residerende lungeembolier med vedvarende store vegetasjoner (> 20 mm) på trikuspidalklaffen.	IIa	C

Langtidsprognose

Av dem som utskrives fra sykehus i live dør 10-40 % i løpet av 10 år. Underliggende faktorer som alder og komorbiditet er avgjørende for langtidsprognosen. I en prospektiv oppfølgingsstudie etter utskrivelse fra sykehus var ny infeksjon dødsårsak hos kun 6,5 % (14).

Oppfølging og etterkontroll

Pasientene må informeres om symptomer og tegn på ny infeksjon, om generelle forebyggende tiltak som tannhygiene og antibiotikaprofylakse. Retningslinjene anbefaler klinisk kontroll med blodprøver og TTE 1, 3, 6 og 12 måneder etter avsluttet behandling, men presiserer at det mangler god dokumentasjon som begrunner dette.

Konklusjon

Dødeligheten ved IE er fortsatt høy. Prognosen bestemmes av pasientrelaterte faktorer, infeksjøst agens og forekomst av komplikasjoner. Selv om endokardittprofylaksen er blitt betydelig forenklet, er diagnostikk og behandling fortsatt komplisert og krever multidisiplinær kompetanse. Håndteringen krever derfor både sentralisering og utstrakt grad av samhandling mellom ulike spesialister og behandlingsnivåer.

Referanseliste

1. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2369 - 2413

2. Horstkotte D et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2004;25:267-276
3. Naber CK et al. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:615-616
4. Tleyjeh IM et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007;132:1025-1035
5. Feuchtner GM et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transthoracic echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:436-444
6. Greaves K et al. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart* 2003;89:273-275
7. Vieira ML et al. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004;90:1020-1024
8. Dickerman SA et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study. *Am Heart J* 2007;154:1086-1094
9. Tornos P et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:571-575
10. Thuny F et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007;28:1155-1161
11. Chan KL et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:775-780
12. Majumdar A et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1782-1787
13. Pigrau C et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 2005;118:1287
14. Martinez-Selles M et al. Long-term outcome of infective endocarditis in non intravenous drug users. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1213-1217 ■