

NCS – KVALITETSUTVALGET

## 2015 ESC GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF INFECTIVE ENDOCARDITIS

<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Infective-Endocarditis-Guidelines-on-Prevention-Diagnosis-and-Treatment-of>  
Eur. Heart J. 2015; 36:3075-3123  
doi/10.1093/eurheartj/ehv319

### **Kvalitetsutvalget har innhentet uttalelse fra:**

Professor dr.med. Haakon Sjørnsen, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Haukeland universitets-sykehus/Universitet i Bergen

Overlege ph.d. Håvard Dalen, Hjertemedisinsk seksjon, Sykehuset Levanger/NTNU

*De har levert en felles uttalelse som er gjengitt nedenfor (tilpasset og forkortet av KU):*

Det er flere grunner til at ESC nå vil oppdatere retningslinjene, bl.a. nye store studier, viktige nyvinninger i bildediagnostikk og for å rydde opp i forskjeller mellom ulike tidligere retningslinjer.

### **Profylakse**

Antibiotikaprofylakse anbefales til høyrisikopopulasjoner: 1) pasienter med klaffeprotese eller annet protesemateriale ved klaffeplastikk, 2) pasienter med tidligere endokarditt og 3) pasienter med ubehandlet cyanotisk hjertesykdom, og pasienter med postoperative palliative shunter, konduiter og andre proteser (etter kirurgi uten restdefekt anbefales profylakse i 6 måneder). Nytt er at profylakse kun skal gis ved tannbehandling som krever manipulering av gingiva eller periapikale regioner eller perforasjon av munnslimhinne (IIa (C)). Amoxicillin 2 g per oralt gis 1 time før prosedyre. Antibiotikabehandling anbefales ved invasive prosedyrer i vev med manifest

infeksjon. Ved hjerte- og karintervensjoner, operasjoner og pacemakerinnleggelser anbefales i Norge profylakse med 2 g cefalotin iv. ( $T_{1/2}$  er 45 min, dvs. må gjentas ved prosedyrer > 1 time). Alle potensielle kilder til bakteriemi (spesielt tenner) må være eliminert minst 2 uker før innsetting av ventil eller pacemaker dersom ikke øyeblikkelig hjelp (IIa (C)).

## Endokarditt-team

Dette anbefales opprettet på referansesentrene (senter med hjertekirurgi). Teamet bør bestå av kardiolog, hjertekirurg, mikrobiolog og infeksjonsspesialist og ha regelmessige møter og individualisere beslutninger for enkeltpasienter. De bør følge kompliserte endokarditter og være rådgivere ved behandling av ikke-komplisert endokarditt. Pasienter med komplisert endokarditt, dvs. med hjertesvikt, abscess, *Staphylococcus aureus*, sopp, emboliske eller neurologiske komplikasjoner og kronisk hjertesykdom skal så tidlig som mulig sendes til et referansesenter med akuttkirurgisk beredskap. Referansesenteret skal ha tilgang til diagnostiske prosedyrer som transtorakal (TTE) og transøsofageal ekkokardiografi (TØE), multislice CT (MSCT), MR og PET/CT.

## Diagnose

**Laboratoriefunn:** Mange ulike laboratorieprøver kan være nyttige, dog har prøvene lav spesifisitet for endokarditt og inngår derfor ikke som major-kriterium. Mistanken styrkes hos febril pasient med økt CRP og senkningsreaksjon, leukocytose, anemi og mikroskopisk hematuri.

**Bildedannende diagnostikk:** Ekkokardiografi er sentralt, og det ingen større endring av tidligere anbefaling. TØE bør gjentas etter 5 - 7 dager ved høy risiko og negativ initial undersøkelse (I (C)). CT er aktuelt som alternativ til angiografi for preoperativ vurdering av koronararter, klaffer, aorta etc. I tillegg kan perifere og cerebrale embolier påvises ved CT. MR er mer sensitiv for påvisning av mindre iskemiske lesjoner. Leukocyttscintigrafi og PET/CT kan være nyttig ved infeksjonsfokus både i hjertet (spesielt ved proteseendokarditt), ved implantater eller metastatiske foci.

**Mikrobiologi:** Første major-kriterium er positive blodkulturer med typiske bakterier som viridans-streptokokker, *Streptococcus bovis/galolyticus*, HACEK-gruppen, gule stafylokokker og enterokokker, uten annet primærfokus. Minst 3 sett blodkulturer tatt med 30 minutters intervall skal tas. Blodkulturer er negative hos en tredjedel av pasientene og kan skyldes sopp (*Candida*, *Aspergillus*), langsomtvoksende bakterier som HACEK-gruppen eller intracellulære bakterier. Disse mikroorganismene krever spesialdyrking, antistoffpåvisning eller PCR.

**Dukes modifiserte kriterier** er oppdatert, og nye punkt tatt inn i major-kriterium 2: a) Ekkokardiografi positiv for endokarditt med typiske vegetasjoner, abscess, pseudoaneurisme, intrakardial fistel, klaffeporforasjon og ny partiell løsning av klaffen, b) unormal aktivitet rundt en kunstig klaff undersøkt med PET eller SPECT/CT og c) paravalvulære lesjoner påvist med CT. Nytt minor-kriterium er «vaskulære fenomen» inkl. funn kun påvist ved cerebral MR.

## Prognose

Sykehusmortalitet er 15 - 30 %, og rask identifisering av høyrisikopasienter er essensielt. Funnsomtaler for dårlig prognose er *pasientkarakteristika* (høy alder, klaffeproteseendokarditt, diabetes, komorbiditet), *kliniske komplikasjoner* (hjertesvikt, nyresvikt, større område med cerebral iskemi, hjerneblødning, septisk sjokk), *mikrobiologisk agens* (*S. aureus*, soppinfeksjon, non-HACEK gram negative mikrober) og *ekkokardiografiske funn* (periannulære komplikasjoner, alvorlig venstresidig klaffelekkasje, lav EF, pulmonal hypertensjon, store vegetasjoner, alvorlig dysfunksjon av klaffeprotese og tegn til forhøyede fylningstrykk). Manglende infeksjonskontroll og vedvarende positive blodkulturer 2-3 døgn etter oppstart av antibiotika har dårligst prognose. 40-50 % opereres i løpet av sykehusoppholdet.

## Antibiotikabehandling

**Generelle prinsipper:** Den viktigste endringen i de nye retningslinjene er at gentamicin ikke lenger anbefales initialt i kombinasjon med ekvacillin mot stafylokokker. Dette begrunnes med økt risiko for nyretoksisitet

uten at det gir økt overlevelse. Ved å dosere gentamicin én gang per dag økes bakteriedrapet, og nyretoksisiteten reduseres med 20 %. Ved å følge kreatinin og gentamicin-serumnivå kan nyreskaden unngås. Gentamicin bør gis med forsiktighet til eldre > 70 år og til pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller diabetes. Det er viktig initialt å bruke baktericide antibiotikaregimer i kombinasjon. Aminoglykosider virker synergistisk med celleveggsinhibitorer som betalaktam-antibiotika (penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer). Gentamicin gir konsentrasjonsavhengig bakteriedrap og raskere initialt effekt. Betalaktamer virker på bakterier i vekst, mens proteinsyntese-hemmere som gentamicin, klindamycin og rifampicin også virker på bakterier i hvilefase.

**Penicillinfølsomme orale streptokokker og Streptococcus bovis** kan behandles med penicillin, ampicillin eller ceftriaxon i monoterapi i 4 uker. I ukompliserte tilfeller kan denne behandlingen gis som korttids-terapi i 2 uker, dersom gentamicin 1 gang daglig gis i tillegg.

**Penicillinresistente streptokokker** behandles som over, men alltid tillegg av gentamicin én gang daglig i minst 2 av 4 uker. Korttidsbehandling (2 uker) anbefales ikke. For isolater med MIC  $\geq$  4 mg/L er det liten erfaring, men vancomycin anbefales i kombinasjon med gentamicin.

**Streptococcus pneumoniae og beta-hemolytiske streptokokker gruppe A, B, C og G** behandles som orale streptokokker bortsett fra at korttidsbehandling på 2 uker ikke anbefales. Gentamicin skal gis de første 2 ukene.

**Stafylokokker:** Ved endokarditt i nativ klaff (NVE) er tillegg av gentamicin som nevnt over ikke lenger anbefalt i retningslinjene. Vi anbefaler likevel at gentamicin 3 g/kg/dag gis som én dose per dag i 5 - 7 dager i kombinasjon med ekvacillin, for å få et raskere initialt bakteriedrap.

Ved proteseendokarditt (PVE) anbefales som før gentamicin og rifampicin i tillegg til ekvacillin. Rifampicin skal kun brukes ved fremmedlegemeinfeksjoner og skal startes 3 - 5 dager etter antibiotikastart (rifampicin virker antagonistisk med andre antibiotika mot planktoniske bakterier i blodbanen, men synergistisk mot bakterier i hvilefase i biofilm på fremmedlegemer som

PVE eller pacemakerledning). Rifampicin skal kun gis per oralt (absorberes 100 %) pga. høyere risiko for levertoksisitet ved iv. behandling. Det er viktig med observasjon pga. interaksjoner (ulike hjertemedisiner, warfarin).

Ved MRSA/MRSE (meticillinresistente *S. aureus* og *S. epidermidis*) anbefales daptomycin i kombinasjon, da det har vist å gi bedre overlevelse enn vancomycin. Daptomycin må gis i høy nok dose ( $\geq$  10 mg/kg), én gang daglig og alltid i kombinasjon med betalaktam-antibiotika eller fosfomycin (uregistrert i Norge). Andre alternativer er omtalt i orginaldokumentet.

**Enterokokker:** 90 % av enterokokk-endokarditter er forårsaket av *Enterococcus faecalis*, som er høygradig resistente. Betalaktam-antibiotika som ampicillin virker mot disse kun bakteriostatisk og skal alltid kombineres med annet antibiotika for å oppnå bakteriedrap. Amoxicillin 200 mg/kg/dag i 4 - 6 doser pluss gentamicin én gang daglig er fortsatt førstevalg (unntatt ved høygradig gentamicinresistens). Kombinasjon med gentamicin i 2 uker (tidligere 6 uker anbefalt) er like effektivt og gir mindre nyretoksisitet. Ampicillin pluss ceftriaxon 4 g daglig i 6 uker er andrevalg (like effektivt og uten nyretoksisitet).

**Gram negative bakterier:** HACEK-gruppen vokser langsomt, og standard MIC-tester kan være upålitelige. Noen av bakteriene produserer betalaktamase. Monoterapi med ceftriaxon 2 g x 1 i 4 uker er førstevalg. Ved ampicillinfølsomhet kan det gis ampicillin 12 g/dag delt i 4-6 doser i 4-6 uker pluss gentamicin 3 mg/kg/dag x 1 de første 2 ukene. Alternativ er ciprofloxacin 400-600 mg x 2 i 4 uker.

**Sopp** kan forårsake PVE og NVE hos intravenøse stoffmisbrukere og immunsvekkede pasienter. *Candida* og *Aspergillus* dominerer. Mortaliteten er svært høy (> 50 %), og klaffekirurgi er ofte nødvendig. Ved *Candida* gis liposomalt amfotericin B i kombinasjon med flukonazol eller echinocandin.

**Empirisk behandling:** Før har anbefalingen vært penicillin pluss gentamicin dersom orale streptokokker er mest sannsynlig, og kloxacillin pluss gentamicin dersom stafylokokker er mest sannsynlig. Den nye anbefalingen er at det ved alvorlig sykdom før

bakteriologi foreligger dekkes mot begge bakteriegrupper med ampicillin + kloxacillin + gentamicin. Ved tidlig PVE (< 12 måneder etter kirurgi) og ved nosokomial endokarditt gis vancomycin + gentamicin + rifampicin.

I Norge er meticillinfølsomme stafylokokker (MSSA/MSSE) det vanligste ved PVE, slik at vi fortsatt anbefaler kloxacillin + gentamicin med tillegg av rifampicin etter 3 - 5 dager (jmf. stafylokokk PVE) inntil bakteriesvar og resistens foreligger.

### Komplikasjoner ved venstresidig endokarditt

Hovedgrunnene for tidlig kirurgi er forverret hjertesvikt, manglende infeksjonskontroll og for å forhindre systemiske embolier. Perivalvulær ekstensjon er assosiert med dårlig prognose. Abscessdannelse, pseudoaneurismer og fistler kan være vanskelig å se ved TØE. Ved ukontrollert infeksjon kreves utskifting av iv. tilganger, gjentatte laboratorieprøver, blodkulturer og ekkokardiografi samt ytterligere leting etter infeksjonsfokus med MSCT, PET eller leukocyttscintigrafi. Operasjonsindikasjon er uendret ved lokal ukontrollert infeksjon (I (B)), infeksjon forårsaket av sopp eller multiresistente mikrober (I (C)) og ved persisterende positive blodkulturer (IIa (B)). Ny anbefaling er å vurdere kirurgi ved proteseendokarditt forårsaket av stafylokokker eller ikke-HACEK gram negative mikrober (IIa (C)). Forebygging av embolier er mest omdiskutert. Embolisering skjer oftest før hospitalisering, og tidlig oppstart av antibiotika er viktigste forebyggende tiltak. Anbefalingene for kirurgisk intervensjon er uendret for aorta- og mitralendokarditt (nativ klaff og protese) med vegetasjon 10 mm i kombinasjon med emboli (I (B)), og vegetasjon > 15 mm uten annen indikasjon for kirurgi (IIb (C)). Nye anbefalinger for kirurgi er vegetasjoner > 10 mm med alvorlig stenose eller lekkasje, og isolert svært store vegetasjoner (> 30 mm) på aorta- eller mitralklaff (IIa (B)).

Nevrologiske komplikasjoner er symptomatiske hos 15 - 30 %, men med cerebral MR påvises asymptomatiske forandringer hos 35 - 60 %. Antitrombotisk behandling har ingen rolle her, men ved atrieflimmer bør endokarditt-teamet gjøre individuelle tilpasninger. Anbefalingene for tiltak ved nevrologiske komplikasjoner er

uendret med tanke på hjertekirurgi eller nevrokirurgi etter henholdsvis cerebral embolisering, eller ved svært store/voksende eller rupturerte aneurismer. Rask kirurgi skal vurderes etter hjerneinfarkt, men bør avvendes etter hjerneblødning (IIa (B)). Det finnes ingen akseptert standardutredning eller -behandling av infeksjose (mykotiske) aneurismer, men det anbefales involvering av endokarditt-teamet og nevrokirurg.

Ved myokarditt, muskel-/skjelettmanifestasjoner og miltkomplikasjoner er anbefalingene utvidet med MR-undersøkelse, MSCT og PET/CT. Akutt nyresvikt forekommer hos ca. 6-30 % av pasienter med endokarditt, og årsaken er oftest multifaktoriell. Ledningsforstyrrelser (hyppigst AV-blokk) kan opptre, slik at pasientene bør overvåkes med telemetri eller gjentatte EKG.

### Kirurgisk behandling

Ekstrakardiale infeksjoner bør saneres før klaffekirurgi, så fremt ikke klaffekirurgi må utføres som øyeblikkelig hjelp. I så fall må ekstrakardialt fokus saneres før man avslutter antibiotika. Peroperativ TØE anbefales for å påvise lokalisasjon og utbredelse av sykdommen, veilede kirurg og vurdere resultat. Klaffebevarende kirurgi anbefales, spesielt ved affeksjon av mitral- eller trikuspidalklaff uten større destruksjon. Ved aortaklaffendokarditt er implantasjon av biologisk eller mekanisk protese førstevalg. Retningslinjene gir som tidligere ingen spesifikk anbefaling, hverken når det gjelder reparasjonsmetode eller valg av protese.

### Oppfølging

TTE skal gjøres ved avslutning av antibiotikabehandling og gjentas regelmessig det første året. Pasientene skal ved utskrivelse og ved oppfølgingsvisitter informeres om endokarditt-symptomer, tannhelse, hudhygiene og å unngå piercing og tatovering.

### Spesielle situasjoner

**Endokarditt ved klaffeprotoser** er den alvorligste form for endokarditt og forekommer med insidens 0,3 - 1,2 % pr pasientår. Både blodkulturer og ekkokardiografi har redusert sensitivitet ved proteseendokar-

ditt. Nyere kardial bildediagnostikk, spesielt nukleærmedisinske metoder (PET/CT og leukocyttscintigrافي), kan øke diagnostisk sensitivitet (nytt major-kriterium). Behandling ved proteseendokarditt er som for nativ klaff, men rifampicin skal legges til og behandling forlenges ( $\geq 6$  uker).

**Endokarditt ved kardiale implanterte elektroniske enheter (CIED)** er alvorlig og assosiert med høy mortalitet. Koagulase-negative stafylokokker og *S. aureus* utgjør 60 - 80 % av tilfellene. Anbefalt behandling er vancomycin, evt. daptomycin kombinert med annet antibiotikum inntil resistens foreligger, med behandlingsvarighet 4 - 6 uker, og minst 2 uker parenteralt etter at ledning og pacemaker er fjernet.

**Høyresidig endokarditt** (5 - 10 %): De aller fleste tilfeller diagnostiseres hos intravenøse stoffmisbrukere, men noen tilfeller er relatert til CIEDs, sentralvenøse katetre eller medfødt hjertesykdom. Samtidig venstresidig endokarditt er ikke uvanlig. *S. aureus* er årsak i 60 - 90 %. MRSA er økende. Mortalitet i sykehus er vesentlig lavere enn for venstresidig endokarditt (ca. 7 %). Persisterende feber, bakteriemi og multiple septiske foci i lunger er vanligste manifestasjoner. Vegetasjoner på trikuspidalklaffen er oftest store og påvisbare ved transtorakal ekkokardiografi. Empirisk behandling må dekke *S. aureus*. Behandlingstid på 2 uker med ekvacillin i kombinasjon med gentamicin foreslås i ukompliserte tilfeller. Fordi residivfaren er høy ved fortsatt misbruk, anbefales restriktiv tilnærming til kirurgi.

**Sluttkommentar:** Vi anbefaler at de nye europeiske retningslinjer tas i bruk i norske sykehus. Vi tar forbehold mot anbefalingen om å behandle *S. aureus*-endokarditt med monoterapi med ekvacillin. Her bør gentamicin 3 g/kg/døgn gitt én gang daglig

gis i tillegg de første 5-7 dager til pasienter under 70 år med normal nyrefunksjon.

## Kvalitetsutvalgets vurdering (møte 22.1.16):

Som det fremgår av ekspertuttalelsen ovenfor, er de nye retningslinjene gode og i hovedsak samsvarende med norsk praksis for behandling av endokarditt. Restriktiv holdning til antibiotikaprofylakse, fokus på tidlig diagnose, antibiotikabehandling og kirurgi ("early strategy") samt anbefaling om "endokarditt-team" er viktige poenger i de nye retningslinjene. I Norge har vi fortsatt mindre problemer med antibiotikaresistens (MRSA) enn ellers i Europa, og ikke alle antibiotika som beskrives i retningslinjene er tilgjengelige eller skal brukes her. Kvalitetsutvalget anbefaler derfor at vi fortsatt følger de råd om antibiotikavalg som er gitt i Helsedirektoratets antibiotikaveiledning (<https://sites.helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus/Sider/default.aspx>), slik det også fremgår av fagekspertenes uttalelse ovenfor.

Med disse kommentarer anbefaler vi at NCS gir sin tilslutning til retningslinjene.

## Kvalitetsutvalget presiserer: Retningslinjer er råd, ikke regler

Disse retningslinjer er ment som en støtte for legers kliniske beslutninger angående utredning og behandling. De beskriver flere mulige fremgangsmåter, som vil være passende for de fleste pasienter under de fleste omstendigheter. Bedømmelse og behandling av den enkelte pasient må gjøres av legen og pasienten i lys av den aktuelle pasients spesielle situasjon. Det vil dermed finnes situasjoner der det er akseptabelt å fravike retningslinjene.

Oslo den 22.1.16

Ole-Gunnar Anfinssen  
leder  
(sign.)

Tonje Amb Aksnes  
(sign.)

Vernon Bonarjee  
(sign.)

**NCS har i styremøte 1.3.16 gitt tilslutning til disse retningslinjer, med ovennevnte reservasjon.**