Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V10210751

Infektiøs endokarditis

Lauge Østergaard[1, 2], Nana Valeur[2], Christian Ditlev Tuxen[2], Henning Bundgaard[1], Kasper Iversen[3], Claus Moser[4], Jannik Helweg-Larsen[5], Morten Smerup[6], Niels Eske Bruun[7] & Emil Fosbøl[1]

1) Hjertecentret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Kardiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg-Frederiksberg Hospital, 3) Kardiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev-Gentofte Hospital, 4) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Infektionsmedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 6) Thoraxkirurgisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 7) Kardiologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital Roskilde

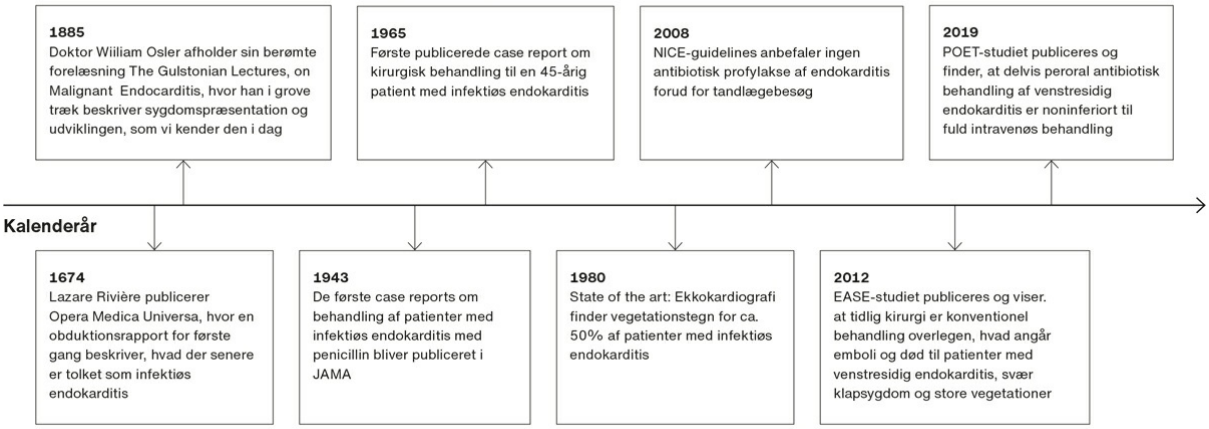
Ugeskr Læger 2022;184:V10210751

HOVEDBUDSKABER

- Infektiøs endokarditis har stigende incidens, og patienterne er ældre og har mere komorbiditet end tidligere.
- Efter stabilisering kan behandling ofte skiftes fra intravenøse til perorale antibiotika.
- Igangværende studier undersøger, om længden af antibiotisk behandling kan forkortes.

Infektiøs endokarditis (IE) antages at have en dødelighed på 100% uden behandling [1]. Sygdommen har været kendt siden midten af det 19. århundrede, men særligt gennem de seneste 10-20 år er der rapporteret betydelig ændret epidemiologi med samtidig udvikling af både diagnostik og behandling af IE, hvilket er grundlaget for denne statusartikel [2, 3]. **Figur 1** opridser nogle af de landvindinger, der er sket igennem tiden. Vi fokuserer på ændringer i den kliniske præsentation og karakteristik af patienter med IE over tid, mens kliniske fund og diagnostisk udredning kun beskrives i mindre grad. Endelig præsenteres nye behandlingsprincipper og perspektiverne af disse.

FIGUR 1 Historiske fremskridt inden for diagnostik og behandling af infektiøs endokarditis.



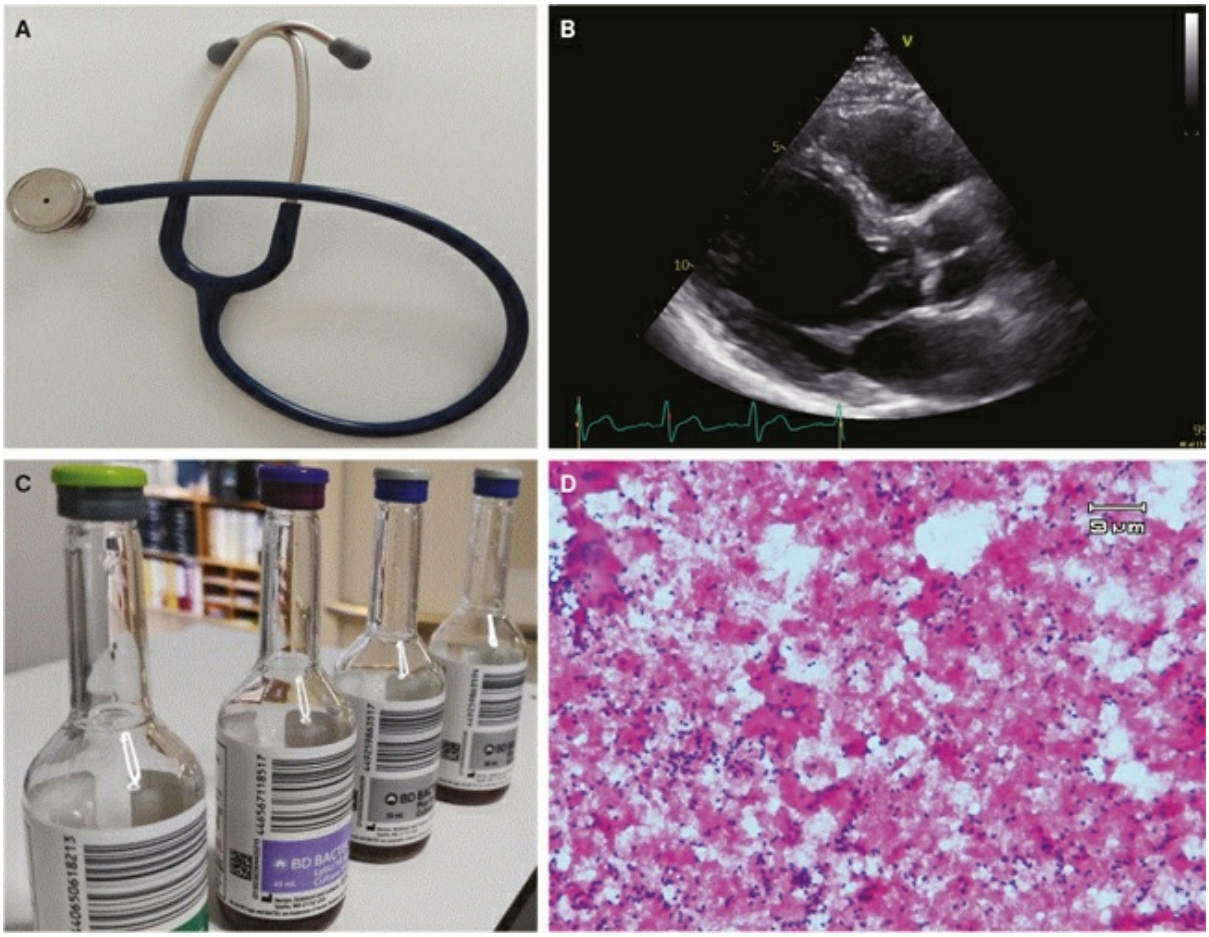
EASE = early surgery versus conventional treatment in infective endocarditis; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; POET = partial oral treatment for left-sided endocarditis.

DEFINITION OG PATOGENESE

IE defineres som infektion af endokardiet eller protesemateriale i hjertet (typisk hjerteklapprotese eller pacemakerelektroder). Patogenesen forklares ved, at bakterier under bakteriæmi adhærerer til vulnerabelt og/eller beskadiget endokardium eller implanteret protesemateriale. Ved større vegetationer kan elementer løsrives og sprede infektionen til øvrige dele af kroppen. Infektionen kan medføre destruktion af hjerteklapperne med insufficiens og akut hjertesvigt til følge. Spredning af infektion til det perivalvulære væv kan medføre, at hjerteklappen løsner sig fra det omgivende væv. Langt overvejende afficeres klapper/endotel i den venstre del af hjertet eller protesemateriale (overvejende pacemaker, men også klapprotese) på højre side af hjertet (ca. 90%).

SYGDOMSPRÆSENTATION

Patienter med IE kan præsentere sig akut eller subakut. Den akut påvirkede patient indlægges typisk med sepsis med relativt kort sygdomsvarighed eller med akut hjertesvigt på baggrund af hjerteklapdestruktion. Infektionsspredning til hjertets atrioventrikulær (AV)-knude kan medføre tredjegrads AV-blok. Andre hyppige debutsymptomer er betinget af septiske infarkter til andre organer, typisk i form af apopleksi, nyre-, knogle- eller miltinfarkt.



Infektiøs endokarditis. A. Klinik. B. Ekkokardiografi. C. Bakteriæmi. D. Pneumokokker i hjerteklappræparat.

Den subakutte patient med IE præsenterer sig ofte med mere uspecifikke klager i form af subfebrilia, nattesved, vægttab, træthed, åndenød, muskel- og ledsmerter eller anæmi (som led i kronisk sygdom). I disse tilfælde er diagnosen ofte betydeligt forsinket på grund af de uspecifikke symptomer, og hyppigt ledsages IE af anden primær eller sekundær infektion som urinvejsinfektion, pneumoni, spondylodiskitis, anden proteseinfektion

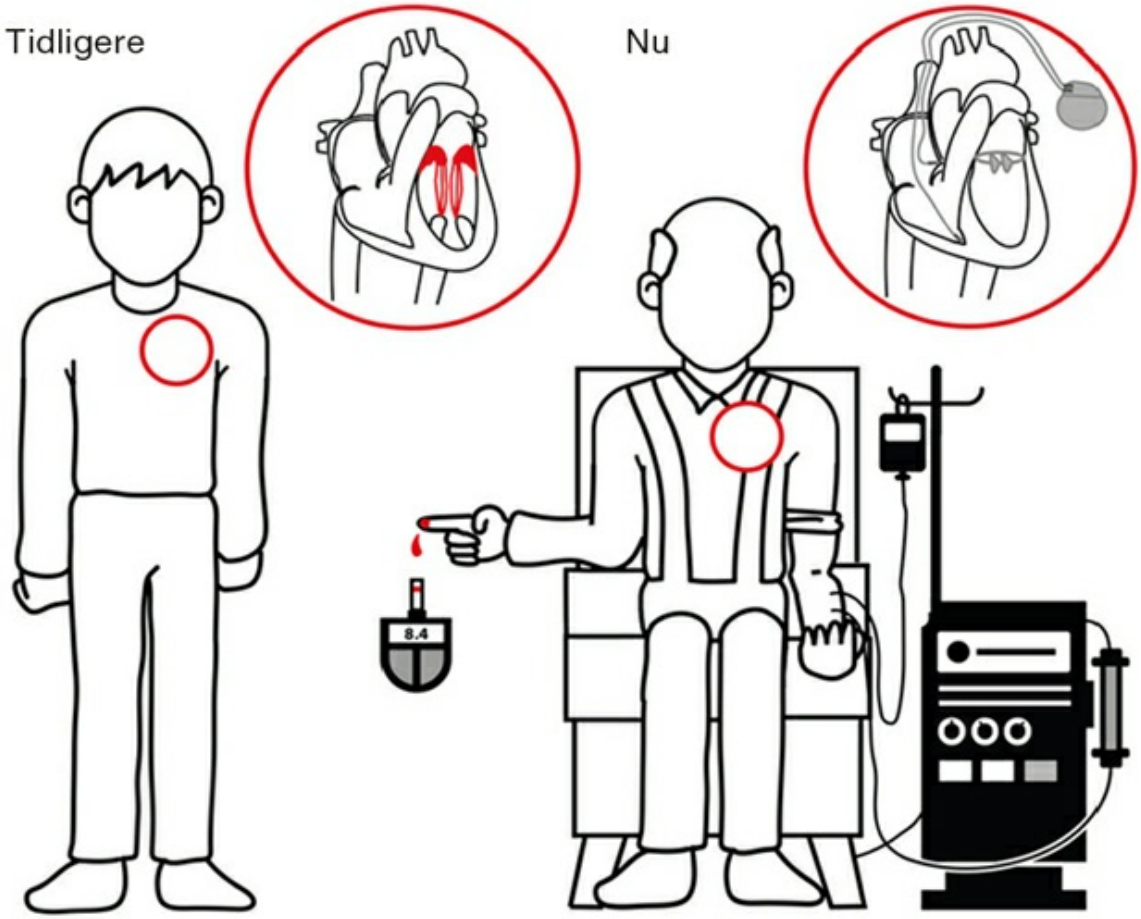
eller infektion i centralnervesystemet.

EPIDEMIOLOGI

Incidensen af IE ligger på 8-12 tilfælde/100.000 personår, svarende til 650-700 tilfælde årligt i Danmark [4-6]. Incidensen afhænger af køn og alder, men højest incidens findes blandt mænd i alderen 70-79 år [7]. På tværs af geografi og tid er det vist, at mænd udgør ca. to tredjedele af alle IE-tilfælde. Dødeligheden ved IE under indlæggelse varierer er mellem 20 og 25% i populationsbaserede studier [8, 9]. I absolutte estimater har dødeligheden under indlæggelse været stabil over de seneste årtier, men tages udviklingen i patientdemografien i betragtning, synes dødeligheden at være faldende [4]. Flere studier har peget på, at incidensen af IE er stigende. Et studie fra danske landsdækkende registre har for nylig vist en tilsvarende stigende incidens også blandt patienter uden pacemaker eller hjerteklapprotese [5]. En større klinisk bevågenhed og ekkokardiografisk screening ved visse bakteriæmier kan være en del af forklaringen på den stigende incidens [10-13], men flere risikofaktorer i den generelle befolkning synes også mere prævalente nu end tidligere.

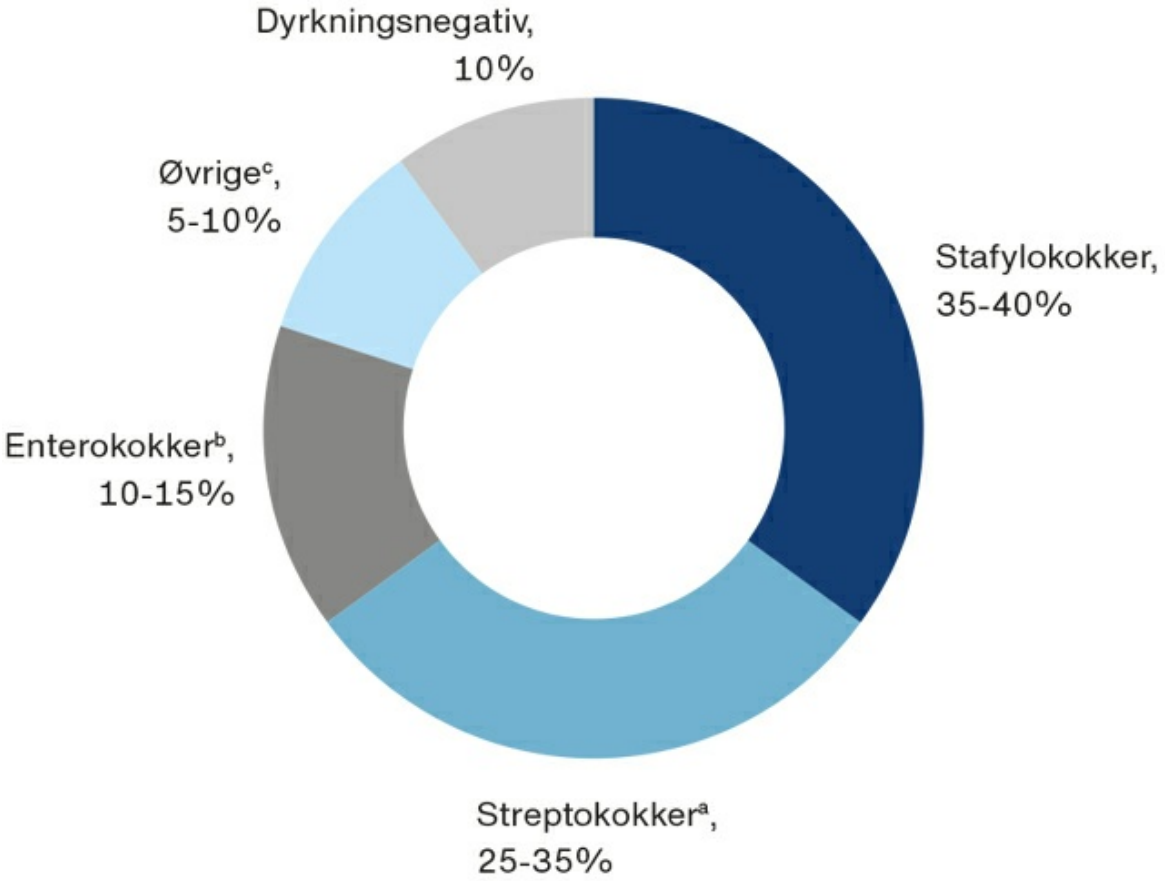
Figur 2 viser udviklingen i de almindeligste patientkarakteristika hen over tid. I den præantibiotiske æra var den typiske præsentation af en patient med IE en relativt ung mand med reumatisk hjertesygdom [3, 14]. Flere risikofaktorer for IE er blevet mere prævalente i baggrundsbefolkningen og kan være en mulig forklaring på den stigende incidens af IE. Befolkningen er generelt blevet ældre, og på tværs af landegrænser har alder vist sig at være en betydende risikofaktor for IE. Yderligere får et større antal patienter implanteret pace device eller hjerteklapprotese end tidligere. Dertil er incidensen af patienter i dialyse stigende både i Europa og USA med en årlig stigning på omkring 2%. Anlæggelse af katetre og gennemførelse af dialyse giver risiko for peritonitis og bakteriæmi og dermed for udvikling af IE [15, 16]. Personer med et intravenøst (i.v.) stofmisbrug udgør en relativt lille andel af alle patienter med IE i Danmark (< 5%) [17]. Dette er betydeligt højere i USA, hvor personer med i.v.-stofmisbrug udgør 10-15% af patienter med IE [4].
Sideløbende med ændringer i typiske patientkarakteristika er der påvist en ændring i sammensætningen af den mikrobiologiske ætiologi. Aktuelt er de hyppigste mikrobiologiske ætiologier *Staphylococcus aureus*, streptokokker eller *Enteroccocus faecalis* og udgør samlet set mere end 75% af alle IE-tilfælde [18]. Inden for de seneste 20 år har man set et skift imod, at stafylokokker og særligt *S. aureus* er den hyppigste ætiologi, mens streptokokker er mindre hyppigt forekommende [18]. *S. aureus* er årsag til ca. 25% af alle IE-tilfælde, hvor meticillinresistent *S. aureus*-IE udgør et forsvindende lille problem i Danmark, mens det flere steder i udlandet udgør et væsentligt problem for behandlingen [4].

FIGUR 2 En skematisk illustration af, hvordan patientpopulationen igennem de seneste årtier har ændret sig, sådan at ældre patienter, kardielle devices, patienter i dialyse og patienter med diabetes mellitus nu er hyppigere forekommende end tidligere.



Ætiologien til IE varierer også afhængig af patienten, hvor det f.eks. blandt patienter med proteseklap-IE ses, at *S. aureus* og *E. faecalis* er mere prævalente [19]. Patienter med *E. faecalis*-IE er typisk ældre end patienter med IE med anden mikrobiologisk ætiologi. For både proteseklap- og pacemaker-IE er koagulasenegative stafylokokker betydeligt mere prævalente sammenlignet med nativ klap-IE, og generelt observeres en større variation af mikrobiologiske ætiologier ved implanteret materiale [19-21]. **Figur 3** er en skematisk illustration af fordelingen af mikrobiologisk ætiologi ved IE i den vestlige verden.

FIGUR 3 Skematisk illustration af mikrobiologisk ætiologi ved infektiøs endokarditis (IE) i den vestlige verden.



a) *Streptococcus mitis* og *S. bovis* udgør ca. 40% af patienter med streptokok-IE.
b) Majoriteten udgøres af *Enterococcus faecalis* (> 90%), men også *E. faecium* og *E. durans* forekommer.
c) Dækker bl.a. over *Haemophilus* (typisk inkluderes *H. influenzae* ikke), *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*, svampe og gramnegative bakterier.

ANTIBIOTISK FOREBYGGELSE AF INFEKTIØS ENDOKARDITIS

Der har gennem tiden været meget opmærksomhed på risikoen for IE i forbindelse med tandlægeindgreb, og hvorvidt antibiotisk profylakse bør gives til særligt udsatte patientgrupper i forbindelse med sådanne indgreb. Evidensen er sparsom, og aktuelt anbefales det, at patienter i høj risiko for IE (hjerteklapprotese, visse medfødte hjertesygdomme og patienter med tidligere IE) tilbydes antibiotisk profylakse forud for »blodige« tandlægeindgreb og andre indgreb i inficerede områder [22, 23]. I Storbritannien blev retningslinjer fra National Institute for Health and Care Excellence publiceret i 2008. De anbefalede, at antibiotisk profylakse forud for

tandlægeindgreb ikke blev administreret til nogen patientkategorier (Figur 1). Danske nationale retningslinjer ligger på linje med de europæiske kardiologiske retningslinjer, om at patienter i høj risiko for IE tilbydes antibiotisk profylakse forud for tandlægeindgreb, som kan medføre blødning, men at dette ikke bør tilbydes forud for urologiske, bronkoskopiske eller gastrointestinale procedurer (fraset ved pågående infektion i området for indgrebet, eller hvis der i øvrigt anbefales antibiotisk profylakse ved den pågældende procedure) [22].

DIAGNOSTIK

Overordnet set kræver en sikker IE-diagnose, at der både er en IE-typisk bakteriæmi og en billeddannende modalitet suspekt for IE (typisk ekkokardiografi). Tidsforskudte sæt af bloddyrkninger er essentielle for vurdering af graden af bakteriæmi. Dette må gøres med relativt korte tidsintervaller, hvis patienten er akut påvirket. Førstevalg af billeddannende modalitet er ekkokardiografi, hvor transtorakal ekkokardiografi udføres på lav klinisk mistanke. Såfremt der er høj klinisk mistanke (IE-typisk bakteriæmi, feber og hjertesvigt, uafklaret infektion og emboli, feber og mislyd, uafklaret feber), bør der yderligere foretages transøsofageal ekkokardiografi [22]. Diagnostisk udredning suppleres ofte med PET-CT, som er særligt relevant hos patienter, som har hjerteklapprotese eller pace device, og som er mistænkt for IE [22, 24]. **Tabel 1** angiver fordele og ulemper ved de typisk brugte skanningsmodaliteter. Ved mistanke om abscesdannelse, især ved proteseklap-IE, er supplerende hjerte-CT ofte værdifuld. Internationale og danske retningslinjer anbefaler, at diagnostik og behandling varetages af et multidisciplinært »endokarditisteam« – f.eks. med deltagelse af kardiolog, thoraxkirurg, klinisk mikrobiolog eller infektionsmediciner [22, 25].

TABEL 1 Fordele og ulemper ved typisk brugte skanningsmodaliteter ved infektiøs endokarditis.

	TTE	TEE	^{18}F-FDG-PET
Fordele	Lettilgængelig Ingen komplikationer Sensitivitet ca. 75% for vegetation og ca. 50% for absces	Høj sensitivitet og høj specificitet	Moderat-høj sensitivitet for protese-klapendokarditis God i vurderingen af generel fokusudredning og ekstrakardiel vurdering
Ulemper	Lav specificitet Undersøgerafhængig	Øsofageal sygdom kan være kontraindikation Ekstrem sjælden komplikation er øsofagusperforation Patientubehag ved undersøgelsen Faste 6 h forinden Skyggedannelse og nedsat sensitivitet ved proteseklapendokarditis Undersøgerafhængig	Lav sensitivitet og specificitet ved nativ klap-endokarditis Faste og særlig diæt op til undersøgelse Strålebelastning Tilgængelighed kan være en begrænsning

FDG = fluorodeoxyglukose; TEE = transøsofageal ekkokardiografi; TTE = transtorakal ekkokardiografi.

BEHANDLING

Behandlingen af IE beror på to principper: 1) antibiotisk behandling eventuelt suppleret med 2) hjertekirurgi. Siden 1940'erne har den antibiotiske behandling bestået af langvarig i.v.-behandling med fortrinsvist baktericide antibiotika. Behandlingen har typisk en varighed på 4-6 uger afhængig af den mikrobiologiske ætiologi, og hvorvidt infektionen er på native eller proteseklapper.

I et dansk randomiseret kontrolleret studie undersøgte man, om i.v.-antibiotisk behandling var påkrævet under hele behandlingen af IE [26]. Patienter med stafylokok-, streptokok- eller *E. faecalis*-IE og med infektionskontrol blev randomiseret til vanlig behandling (fortsat i.v.-behandling) eller overgang til peroral antibiotisk kombinationsbehandling. Resultatet viste, at peroral antibiotisk kombinationsbehandling var noninferior til i.v.-behandling med hensyn til det primære sammensatte endepunkt: død, emboli, tilbagefald af bakteriæmi og uplanlagt hjertekirurgi [26]. Langtidsopfølgning af disse patienter viste, at overgang til peroral antibiotisk kombinationsbehandling havde en statistisk signifikant lavere forekomst af det primære endepunkt [27].

Disse resultater har medført ændringer i de nationale retningslinjer og forventes indført i kommende fornyede europæiske retningslinjer. Med muligheden for at omlægge den antibiotiske behandling til peroral administration kan de fleste patienter overgå til ambulant kontrol i det afsluttende behandlingsforløb. Dette betyder færre indlæggelsesdage og deraf potentielt færre hospitalserhvervede komplikationer. Endelig er det vores erfaring, at mange patienter bliver psykisk belastet af lang indlæggelse, og at overgang til et ambulant forløb forbedrer patientoplevelsen. Inden for de næste 5-10 år er der planlagt færdiggørelse af flere randomiserede kliniske studier fra Danmark og udlandet, der undersøger, hvorvidt den antibiotiske behandlingsvarighed kan forkortes [28].

Indikationer for kirurgi er overordnet inddelt i tre grupper: 1) udvikling af hjertesvigt, 2) manglende infektionskontrol og 3) forebyggelse af embolisering fra vegetationer. Indikationerne for kirurgi er enslydende i internationale retningslinjer. Andelen af patienter, der opereres under indlæggelse, er 20-25% i populationsbaserede studier [29]. Der har været megen debat om, hvornår kirurgi bør gennemføres i IE-forløbet (tidlig vs. sen kirurgi). Der er gennemført et enkelt mindre, randomiseret studie fra Sydkorea i 2012 blandt patienter med venstresidig IE med vegetation > 10 mm [30]. Studiet inkluderede i alt 76 patienter og indikerede, at tidlig kirurgi var forbundet med en reduktion i det samlede endepunkt (embolisering og død) sammenlignet med konventionel behandling [30].

KONKLUSION

IE er en af de mest alvorlige infektionssygdomme, og flere undersøgelser har påvist en stigende incidens. Patientdemografien har ændret sig, så populationen nu er ældre og med højere grad af komorbiditet end tidligere. Diagnostikken er væsentligst baseret på påvisning af bakteriæmi og på kardiel billeddannelse, oftest inkluderende flere billedmodaliteter. Endelig har den behandlingsmæssige tilgang ændret sig, efter at et dansk studie påviste, at delvis peroral antibiotisk behandling var ligeværdig med udelukkende i.v.-behandling hos en stor del af patienterne. Herudover pågår studier af afkortet antibiotisk behandling.

Korrespondance *Lauge Østergaard*. E-mail: laugeoestergaard@gmail.com

Antaget 24. januar 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 21. marts 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V10210751

SUMMARY

Infective endocarditis

Lauge Østergaard, Nana Valeur, Christian Ditlev Tuxen, Henning Bundgaard, Kasper Iversen, Claus Moser, Jannik Helweg-Larsen, Morten Smerup, Niels Eske Bruun & Emil Fosbøl

Ugeskr Læger 2022;184:V10210751

Infective endocarditis (IE) is one of the most severe infectious diseases with an in-hospital mortality of 20-25%. Several studies have shown, that the incidence of IE is increasing, and that patients now are older with a higher burden of comorbidities than previously. The diagnostic work-up is mainly based upon the presence of

bacteraemia and echocardiography. The treatment is antibiotics and, in some cases, also cardiac surgery. In most cases, after clinical stabilization, it is safe to switch antibiotic treatment from intravenous to oral administration, as argued in this review.

REFERENCER

1. Que Y-A, Moreillon P. Infective endocarditis. Nat Rev Cardiol. 2011;8(6):322-3
2. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. Heart. 2006;92(7):879-85.
3. Pruitt RD. William Osler and his Gulstonian lectures on malignant endocarditis. Mayo Clin Proc. 1982;57(1):4-9.
4. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S et al. Trends in infective endocarditis in California and New York State, 1998-2013. JAMA. 2017;317(16):1652-1660.
5. Jensen AD, Bundgaard H, Butt JH et al. Temporal changes in the incidence of infective endocarditis in Denmark 1997-2017: a nationwide study. Int J Cardiol. 2021;326:145-152.
6. Erichsen P, Gislason GH, Bruun NE. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994–2011. Eur J Intern Med. 2016;35:95-99.
7. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. Clin Infect Dis. 2012;54(9):1230-9.
8. Ternhag A, Cederström A, Törner A et al. A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. PLoS One. 2013;8(7):e67519.
9. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(1):27-35.
10. Dahl A, Iversen K, Tonder N et al. Prevalence of infective endocarditis in Enterococcus faecalis bacteremia. J Am Coll Cardiol. 2019;74(2):193-201.
11. Andersen MH, Holle SLK, Klein CF et al. Risk for infective endocarditis in bacteremia with Gram positive cocci. Infection. 2020;48(6):905-912.
12. Rasmussen RV, Host U, Arpi M et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia: the value of screening with echocardiography. Eur J Echocardiogr. 2011;12(6):414-20.
13. Østergaard L, Bruun NE, Voldstedlund M et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with positive blood cultures: a Danish nationwide study. Eur Heart J. 2019;40(39):3237-3244.
14. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. PLoS One. 2013;8(12):e82665.
15. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R et al. The current and future landscape of dialysis. Nat Rev Nephrol. 2020;16(10):573-585.
16. Chaudry MS, Carlson N, Gislason GH et al. Risk of infective endocarditis in patients with end stage renal disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(11):1814-1822.
17. Lassen H, Nielsen SL, Gill SUA et al. The epidemiology of infective endocarditis with focus on non-device related right-sided infective endocarditis: a retrospective register-based study in the region of Southern Denmark. Int J Infect Dis. 2020;95:224-230.
18. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS et al. Infective endocarditis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16059.
19. Østergaard L, Lauridsen TK, Iversen K et al. Infective endocarditis in patients who have undergone transcatheter aortic valve implantation: a review. Clin Microbiol Infect. 2020;26(8):999-1007.
20. Nagpal A, Baddour LM, Sohail MR. Microbiology and pathogenesis of cardiovascular implantable electronic device infections. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5(2):433-41.
21. Chu VH, Miro JM, Hoen B et al. Coagulase-negative staphylococcal prosthetic valve endocarditis - a contemporary update based on the International Collaboration on Endocarditis: prospective cohort study. Heart. 2009;95(7):570-6.
22. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ 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):3075-3128.

23. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2020;143(5). https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000923 (9. dec 2021).
24. Saby L, Laas O, Habib G et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2013;61(23):2374-82.
25. Botelho-Nevers E, Thmny F, Casalta JP et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related Mortality with a management-based approach. Arch Intern Med. 2009;169(14):1290-8.
26. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. N Engl J Med. 2019;380(5):415-424.
27. Bundgaard H, Ihlemann N, Gill SU et al. Long-term outcomes of partial oral treatment of endocarditis. N Engl J Med. 2019;380(14):1373-1374.
28. Østergaard L, Pries-Heje MM, Hasselbalch RB et al. Accelerated treatment of endocarditi - The POET II trial: rationale and design of a randomized controlled trial. Am Heart J. 2020;227:40-46.
29. Østergaard L, Oestergaard LB, Lauridsen TK et al. Long-term causes of death in patients with infective endocarditis who undergo medical therapy only or surgical treatment: a nationwide population-based study. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;54(5):860-866.
30. Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. N Engl J Med. 2012;366(26):2466-73.