

Emil Enrico Matcovich Aarbakke

Endokarditt- Årsaker til økende forekomst av tilstanden i Midt-Norge

Masteroppgave i Medisin profesjonsstudium

Veileder: Håvard Dalen

Medveileder: Katrine Slagsvold Hordnes

Januar 2024



NTNU

Kunnskap for en bedre verden

Emil Enrico Matcovich Aarbakke

Endokarditt- Årsaker til økende forekomst av tilstanden i Midt-Norge

Masteroppgave i Medisin profesjonsstudium
Veileder: Håvard Dalen
Medveileder: Katrine Slagsvold Hordnes
Januar 2024

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap



Kunnskap for en bedre verden

Endokarditt- Årsaker til økende forekomst av tilstanden i Midt-Norge

Hovedoppgave i medisin profesjonsstudium NTNU MD4051

Emil Enrico Matcovich Aarbakke

Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse	2
Sammendrag	3
Forkortelser	3
Bakgrunn	4
Formål	6
Utvalgte forskningsspørsmål	7
Metode	7
Populasjon	7
Variabler og endepunkter	10
Statistiske metoder	11
Etiske hensyn	12
Resultater	12
Insidens og epidemiologi	12
Endokardittrisiko	16
Agens: nativ vs. kunstig klaff	19
Diskusjon	22
Insidens og epidemiologi	22
Risiko	23
Agens: nativ vs. kunstig klaff	25
Begrensninger med studien	26
Konklusjon	26
Referanser	27

Sammendrag

Bakgrunn

Materiale og Metode

Resultater

Diskusjon

Forkortelser

CIEDs: implanterbare elektroniske enheter i hjertet

ICD: Implanterbar hjertestarter

SAVR: kirurgisk aortaklaffimplantasjon

TAVI: Kateterbasert aortaklaffimplantasjon

PM: Pacemaker

CRT(D): Pacemaker med hjertestarterfunksjon

2BivPM: Biventrikulær pacemaker

eGFR: estimert glomerulær filtrasjonsrate

PET-CT: positron emisjonstomografi- CT

MR: magnetisk resonans skanning

CT: computer tomografi

HF: helseforetak

REK: regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk

Bakgrunn

Endokarditt er en tilstand karakterisert av bakteriell kolonisasjon av endokard og systemisk infeksjon. Som oftest rammes hjertets klaffer, men andre manifestasjoner som for eksempel abscesser, mikro- eller septiske embolier til hjerne, lunge og andre organer er ikke uvanlig. Hos noen kan det også gi opphav til hud- og nyremanifestasjoner på grunn av sirkulerende immunkomplekser. Et langtrukket forløp kan medbringe potensielt alvorlige komplikasjoner; slik at det blir veldig viktig med tidlig diagnostisering og effektiv behandling (1). Behandling er som regel konservativ; med antibiotika over flere uker, men kan også innebære kirurgi.

I 2016 var global insidens av infeksjøs endokarditt regnet å være rundt 3-10 per 100 000 per år (2), mens tall fra 2019 anslo global insidens til å være rundt 14 tilfeller per 100 000 per år (3). I Norge antas insidensen å være rundt 5-8 tilfeller per 100 000 per år (1). Tilstanden utgjør ca. 1/1000 innleggelser ved norske sykehus og er også den vanligste formen for infeksjøs hjertesykdom (1). I tidsperioden 1999-2008 fikk 133 pasienter diagnosen endokarditt ved St. Olavs Hospital (4), og i tidsperioden 2010-2020 økte det antallet til 390 pasienter med diagnosen endokarditt (5). Disse tallene kommer fra tidligere studentoppgaver, samt en masteroppgave (6). I tidsperioden 1999-2008 var aortaklaffen rammet hos 65%, mitralklaffen

rammet hos 40% og 15% hadde infeksjon i tilknytning til kunstig klaffeprotese (4). Blant pasientene i tidsperioden 2010-2020 hadde 31% affisert aortaklaff, 25% affisert mitralklaff, 4% trikuspidalklaff, 5% multiple affiserte klaffer og 35% infisert protese (5). I tidsperioden 1999-2008 var streptokokker agens hos 42% av 118 med positive blodkulturer og stafylokokker var agens hos 39%. I tidsperioden 2010-2020 var stafylokokker agens hos 38% av 355 positive blodkulturer, streptokokker hos 35% og enterokokker hos 18%. Man ser her at insidensen av endokarditt er økende i Midt-Norge, og studier fra andre deler av verden tyder på at insidensen er økende globalt også (7,8).

Det europeiske registeret for infeksjøs endokarditt (EURO-ENDO) (9) ble startet som et europeisk initiativ for å skape en oversikt over endokarditt på kontinentet. Data fra registeret viser at tilstanden rammer menn (69%) oftere, at gjennomsnittsalder er rundt 59 år og at stafylokokker er vanligste agens (44%). Lignende tall ble funnet i en fransk studie av 198 endokardittpasienter spredt over 33 intensivavdelinger fra 2007-2008 hvor gjennomsnittsalder var 61 år og kjønnsfordeling var 70% menn (10).

For å stille diagnosen endokarditt har man brukt de såkalte modifiserte DUKEs kriterier siden begynnelsen av århundret. De innebærer både klinisk og patologiske karakteristika (1). Hovedkriteriene baserer seg på funn ved ekkokardiografi og dyrkning av mikrober i blodkulturer, mens bikriteriene i større grad gjelder kliniske karakteristika og anamnesticke funn. Disse kriteriene har i stor grad vært gode til å kunne stille diagnosen, men har hatt noen klare begrensninger fordi presentasjonsformen til infeksjøs endokarditt kan være meget variabel. Dette var ofte tilfellet når det forelå endokarditt på protesemateriale, graft, og implanterbart hjerteutstyr. Derfor har man siden 2015 foretrukket ESC-kriteriene, som sist ble revidert i 2023 (3). Disse kriteriene inkluderer en multimodal bildedannelse; som øker det diagnostiske omfanget. Transtorakal ekkokardiografi finner endokarditt i ca 50-60% av tilfellene (1). Transøsofageal ekkokardiografi er derimot mer sensitiv og spesifikk for kartlegging av mindre vegetasjoner grunnet høyere ultralydfrekvens og dermed bedre oppløsning i ultralydbildene. Dette bidrar til at det er en bedre undersøkelse for monitorering av utvikling

over tid, og undersøkelsen påviser opptil 90% av vegetasjoner (1). Man kan bruke ultralyd for å bestemme korttid- og langtidsprognose, alvorlighetsgrad og komplikasjonsrisiko.

Det finnes mange ulike risikofaktorer for bakteriell endokarditt; slik at det vil være nødvendig å kunne si noe om hvilke risikofaktorer er de mest vesentlige å vurdere i en stor populasjon. Ifølge European Society of Cardiology sine retningslinjer fra 2023 er en tidligere innleggelse med endokarditt den største risikofaktoren for infeksjøs endokarditt. De fant også at pasientene som hadde gjentakende innleggelser med endokarditt oftere hadde innsatte eller innopererte klaffepoteser og/eller graft (3). En annen studie fant at av alle klaffepoteser, graft eller implanterbare enheter, er det kun graft og klaffepoteser som er sterkt assosiert med en risiko for å utvikle en infeksjøs endokarditt (11). Det vil si at andre enheter som implanterbar hjertestarter (ICD) og andre implanterbare elektroniske enheter i hjertet (CIEDs) har liten virkning på endokardittrisikoen.

Pasienter som lever med klaffepoteser har en økt risiko for å utvikle endokarditt. Det er beskrevet at risikoen er betydelig større ved kateterbasert aortaklaffimplantasjon (TAVI) enn ved kirurgisk aortaklaffimplantasjon (SAVR) både ett og fem år etter operasjonen. Samtidig er det også et spenn i risiko etter ett og fem år i ulike studier (12, 13). En annen studie fant at risikoen for en endokarditt innen det første året etter innsettelse var høyere ved TAVI enn ved SAVR, men at risikoen assosiert med begge prosedyrene var omtrent lik. De fant heller at de med TAVI oftere hadde andre risikofaktorer i tillegg som for eksempel komplisert diabetes mellitus, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og langtkommen hjertesvikt. (14) En svensk studie fant at risikoen for endokarditt etter TAVI var 1,4% innen det første året etter innsettelse (11), og avtar deretter.

Formål

Formålet med oppgaven er å vurdere utviklingen av risiko for endokarditt i regionen Midt-Norge; ved å se på antallet og utviklingen av utførte prosedyrer, etiologi, og insidens av

endokarditt. Sekundært formål er å evaluere utviklingen i etiologi relatert til relevante agens ved infeksjøs endokarditt.

Utvalgte forskningsspørsmål

1. Hvordan har forekomsten for endokarditt og kirurgiske og kateterbaserte prosedyrer som kan øke risiko for endokarditt utviklet seg i tidsperioden 2010-2022 i Midt-Norge?
2. Finnes det en sammenheng mellom insidensen av endokarditt og forutgående kirurgisk og intervensjonell behandling av hjerteklaffer og aorta, samt implantasjon av CIEDs?
3. Vil risikoen for endokarditt være forskjellig for ulike forutgående prosedyrer for behandling av klaffefeil og aortasykdom?
4. Er det en forskjell i etiologi mellom proteseendokarditter og endokarditter på nativ klaff?

Metode

Populasjon

Alle pasienter som i løpet av et sykehusopphold i tidsperioden 2010-2022 fikk diagnosekoden I33.x «endokarditt» ble identifisert ved oppslag i pasientadministrativt system (PAS) ved St. Olavs hospital. Pasientrelaterte data ble hentet ut fra elektronisk pasientjournal og systematisert i en datafil med avidentifiserte pasientdata av Emil Aarbakke i tidsperioden september-oktober 2023; og koblingsnøkkel ble oppbevart på eget, sikkert filområde på St. Olavs Hospitals server. Samtidig har man også tatt i bruk registrert pasientdata fra 2010-2020 som ble registrert av Milja Granhild og Even de Lanlay, i forbindelse med deres studentoppgaver. Registreringsskjemaet inneholdt variabler som for eksempel: alder, kjønn, sivilstatus, rusmisbruk, tidligere sykdommer, tidligere operasjoner eller inngrep, diagnostiske metoder, blodprøver og komplikasjoner.

Innleggelser som oppfylte modifiserte DUKEs kriterier eller ESC 2023 kriterier for bakteriell endokarditt med sikker eller mulig diagnose ved St. Olavs Hospital ble inkludert.

Eksklusjonskriteriet var om innleggelsen ikke oppfylte modifiserte DUKes kriterier eller ESC 2023 kriteriene med sikker eller mulig diagnose. Totalt ble 504 pasienter inkludert i studien. Det totale antallet pasientopphold med sikker eller mulig infeksjøs endokarditt var 531, siden alle relevante innleggelser, uavhengig av hver unik pasient ble inkludert.

Hovedkriterier	<ol style="list-style-type: none"> 1. Typiske bakteriefunn i minst 2 uavhengige blodkulturer eller persisterende positive blodkulturer tatt med minst 12 timers mellomrom 2. Nyoppstått insuffisienslyd over hjertet eller påvisning av mobile vegetasjoner, abscess eller nyoppstått paravalvulær lekkasje ved klaffeprotese påvist ved ekkokardiografi 3. En eller flere blodkulturer positiv for <i>Coxiella burnettii</i>, eller IgG antistofftiter > 1:800
Bikriterier	<ol style="list-style-type: none"> 1. Predisponerende hjertesykdom eller intravenøst stoffmisbruk 2. Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 3. Vaskulære fenomener: embolier, infiserte aneurismer, petekkier 4. Immunologiske fenomener: glomerulonefritt, Osler-knuter, Roth-flekker eller positiv revmatoid faktor 5. Positive blodkulturer eller serologiske holdepunkter for aktiv infeksjon uten at det fyller hovedkriteriene
Sikker diagnose	<ol style="list-style-type: none"> a. Patologiske eller mikrobiologiske funn ved undersøkelse av vegetasjonene, eller b. 2 hovedkriterier, eller c. 1 hoved- og 3 bikriterier, eller d. 5 bikriterier
Mulig diagnose	<ol style="list-style-type: none"> a. 1 hoved- og 1 bikriterium, eller b. 3 bikriterier
Forkastet diagnose	<ol style="list-style-type: none"> a. Sikker alternativ diagnose, eller b. Bortfall av sykdomstegn etter mindre enn 4 døgns antibakteriell behandling, eller

	<p>c. Negative funn ved autopsi eller operasjon foretatt før 4 døgn antibiotikabehandling, eller</p> <p>d. Møter ikke kriteriene for mulig diagnose (over)</p>
--	--

Tabell 1: Modifiserte DUKEs kriterier for diagnosen av bakteriell endokarditt (15)

Table 10 Definitions of the 2023 European Society of Cardiology modified diagnostic criteria of infective endocarditis

Major criteria
<p>(i) Blood cultures positive for IE</p> <p>(a) Typical microorganisms consistent with IE from two separate blood cultures: Oral streptococci, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (formerly <i>S. bovis</i>), HACEK group, <i>S. aureus</i>, <i>E. faecalis</i></p> <p>(b) Microorganisms consistent with IE from continuously positive blood cultures: • ≥ 2 positive blood cultures of blood samples drawn >12 h apart. • All of 3 or a majority of ≥ 4 separate cultures of blood (with first and last samples drawn ≥ 1 h apart).</p> <p>(c) Single positive blood culture for <i>C. burnetii</i> or phase I IgG antibody titre $>1:800$.</p> <p>(ii) Imaging positive for IE: Valvular, perivalvular/periprosthetic and foreign material anatomic and metabolic lesions characteristic of IE detected by any of the following imaging techniques: • Echocardiography (TTE and TOE). • Cardiac CT. • [18F]-FDG-PET/CT(A). • WBC SPECT/CT.</p>
Minor criteria
<p>(i) Predisposing conditions (i.e. predisposing heart condition at high or intermediate risk of IE or PWIDs)^a</p> <p>(ii) Fever defined as temperature $>38^{\circ}\text{C}$</p> <p>(iii) Embolic vascular dissemination (including those asymptomatic detected by imaging only):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Major systemic and pulmonary emboli/infarcts and abscesses. • Haematogenous osteoarticular septic complications (i.e. spondylodiscitis). • Mycotic aneurysms. • Intracranial ischaemic/haemorrhagic lesions. • Conjunctival haemorrhages. • Janeway's lesions. <p>(IV) Immunological phenomena:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonephritis. • Osler nodes and Roth spots. • Rheumatoid factor. <p>(V) Microbiological evidence:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above. • Serological evidence of active infection with organism consistent with IE.
IE Classification (at admission and during follow-up)
<p>Definite:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 major criteria. • 1 major criterion and at least 3 minor criteria. • 5 minor criteria. <p>Possible:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 major criterion and 1 or 2 minor criteria. • 3–4 minor criteria. <p>Rejected:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Does not meet criteria for definite or possible at admission with or without a firm alternative diagnosis.

[18F]-FDG-PET/CT, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography; CT(A), computed tomography (angiography); HACEK, *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* and *Kingella*; IE, infective endocarditis; Ig, immunoglobulin; PWID, people who inject drugs; TOE, transoesophageal echocardiography; TTE, transthoracic echocardiography; WBC SPECT/CT white blood cell single photon emission tomography/computed tomography.

^aFor detailed explanation of predisposing conditions, please see [Section 3](#).

Figur 1: bilde av de oppdaterte ESC kriterier for diagnose av endokarditt, 2023 (3).

Relevante prosedyrekoder per NCMP-NCSP-NCRP systemet om aortagraft, aortaoperasjon, klaffeprosedyrer (kirurgiske og kateterbaserte) og pacemaker-og hjertestarterprosedyrer ble tatt ut av Hemit; det vil si prosedyrekodene under bokstav-avsnittene FCA-FXC.

Man har valgt å inndele de relevante prosedyrene etter hvordan man forventet de ville påvirke risikoen for endokarditt. Gruppe 1 involverer de prosedyrene som anses å ha høyest risiko, gruppe 2 involverer de resterende relevante prosedyrekodene.

	Aorta	Klaff	ICD/Pacemaker
Gruppe 1	Rørgraft	Klaffeprotoser	
Gruppe 2	Reparasjon, patch	Plastikk	Pacemaker, ICD, CIED

Tabell 2: Inndeling av relevante prosedyrer etter antatt endokardittrisiko

Variabler og endepunkter

De mest relevante variablene fra datasamlingen er definert nedenfor:

- “Endokarditt”: Pasienter som oppfyller de modifiserte DUKEs kriterier eller ESC 2023 kriterier for bakteriell endokarditt med mulig eller sikker diagnose.
- “Nativ endokarditt”: Pasienter som oppfyller de modifiserte DUKEs kriterier eller ESC 2023 kriterier for mulig eller sikker diagnose med affeksjon av native klaffer (pasienten har ikke klaffeprotese)
- “Proteseendokarditt”: Pasienter som oppfyller de modifiserte DUKEs kriterier eller ESC 2023 kriterier for mulig eller sikker diagnose med kjent klaffeprotese (mekanisk eller biologisk), uavhengig av hvor lenge det har gått siden innsettelsen.
- Mikrobe: en mikroorganisme som har potensialet til å forårsake sykdom. Hvis fullstendig agensnavn (for eksempel “streptococcus agalactiae) ikke er oppgitt, vil familienavn som “streptokokker”, “stafylokokker” eller “enterokokker” innebefatte alle aktuelle agens ved dataregistrering.
-

Helse Midt består av tre helseforetak:

- St. Olavs Hospital HF med sykehusfunksjoner lokalisert til Øya i Trondheim, Røros og Orkdal
- Helse Nord-Trøndelag HF med sykehus i Namsos og Levanger

- Helse Møre og Romsdal HF med sykehus i Ålesund, Molde, Volda og Kristiansund

Endokardittpasienter fra alle disse sykehusene ble inkludert hvis de har vært behandlet ved St. Olavs hospital under forløpet; enten for operasjon eller annen behandling. Midt-Norge definert som både Trøndelag og Møre og Romsdal fylker har 746 835 innbyggere, per 2023 (16). Antallet pasienter med St. Olavs hospital som primærsykehus er blitt estimert til ca. 310 000 i perioden 2010-2022.

Statistiske metoder

1. Nullhypotese (H_0): Forekomsten av endokarditt og kirurgiske og kateterbaserte prosedyrer som kan øke endokardittrisiko har ikke endret seg i tidsperioden 2010-2022.
2. (H_0): Det er ingen sammenheng mellom insidens av endokarditt og antallet prosedyrer utført mellom 2010-2022.
3. H_0 : Det er ingen forskjell i risiko basert på hvilke kirurgiske prosedyrer man tar hensyn til.
4. H_0 : Det er ingen forskjell i etiologi avhengig av om pasienten har en protese eller en nativ klaff.

For å beregne insidens av endokarditt i Midt-Norge har man valgt å se på insidens ved St. Olavs som både regionalsykehus og lokalsykehus. Det vil si at man har beregnet insidens ut fra antallet pasienter som har St. Olavs som lokalsykehus (310 000) og antallet pasienter som har St. Olavs som regionalsykehus (746 845). Det vil kunne gi et godt estimat av hva den reelle insidensen er ved St. Olavs Hospital. For å belyse endokardittrisiko relatert til antatt relevante prosedyrer konstruerte vi et proxy ved å indeksere antall sikre og mulige endokarditter per år i tidsrommet 2010-22 for antallet relevante prosedyrer de foregående fem årene. For eksempel ble risikoen for endokarditt i 2010 beregnet ved at antallet endokarditter ble delt på antallet relevante prosedyrer i tidsrommet 2005-09. Man har valgt å beregne risiko uavhengig av type endokarditt eller tidligere gjennomførte relevante prosedyrer. Endring i endokardittrisiko over

år ble analysert ved kji-kvadrattest hvor andelen observerte med endokarditt relatert til forutgående prosedyrer siste fem år ble statistisk testet mot forventet andel om lik fordeling. P-verdi $<0,05$ ble ansett som statistisk signifikant ved alle testene. Alle statistiske analyser er gjort med SPSS versjon 29, levert av IBM corporation.

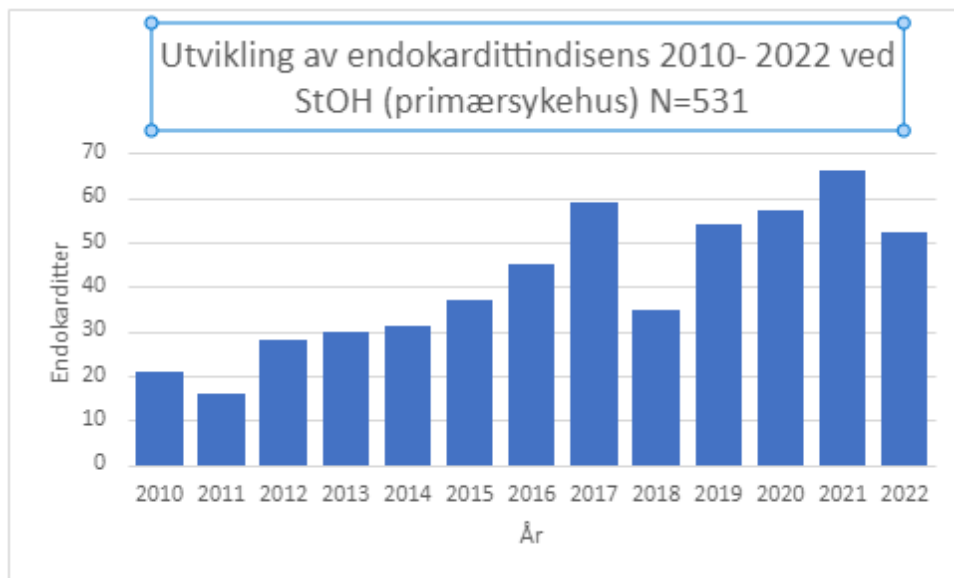
Etiske hensyn

Prosjektet er godkjent av "Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk" (REK) med passivt samtykke fra pasientene (REK ID: 135346). Studien er også godkjent av forskningsutvalget ved klinikk for hjertemedisin på St. Olavs Hospital. Personvern vurderingen (DPIA) er godkjent av personvernombudet ved St. Olavs Hospital.

Resultater

Insidens og epidemiologi

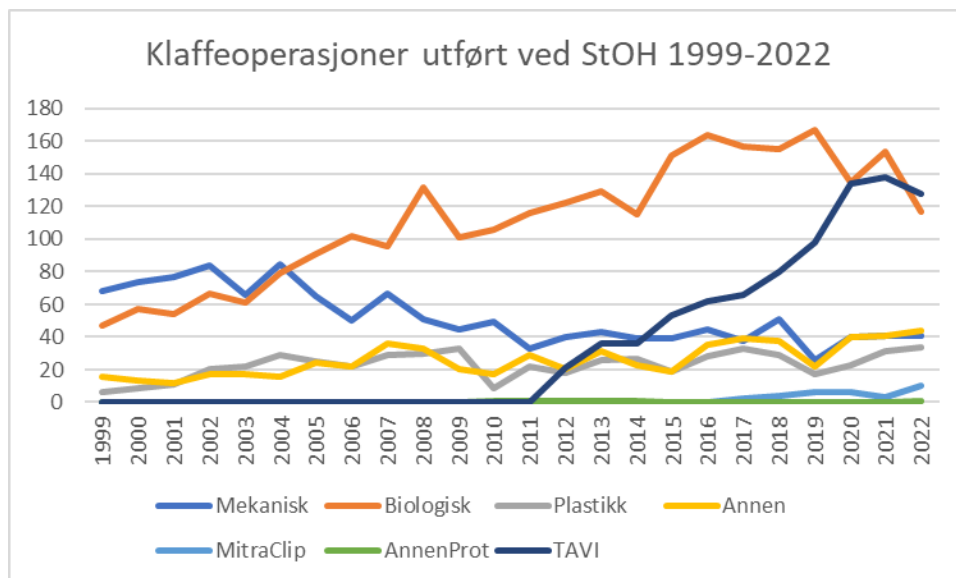
Beregnet insidens av mulig/sikker infeksjøs endokarditt i tidsperioden 2010-2022 er 12,5/100000 per år for St. Olavs som lokalsykehus. Beregnet insidens av mulig/sikker infeksjøs endokarditt i tidsperioden 2010-2022 er 5,2/100000 per år for St. Olavs som regionalsykehus. Figur 2 under viser insidensutviklingen i perioden 2010-2022.



Figur 2: grafisk fremstilling av utviklingen av endokardittinsidens fra 2010-2022.

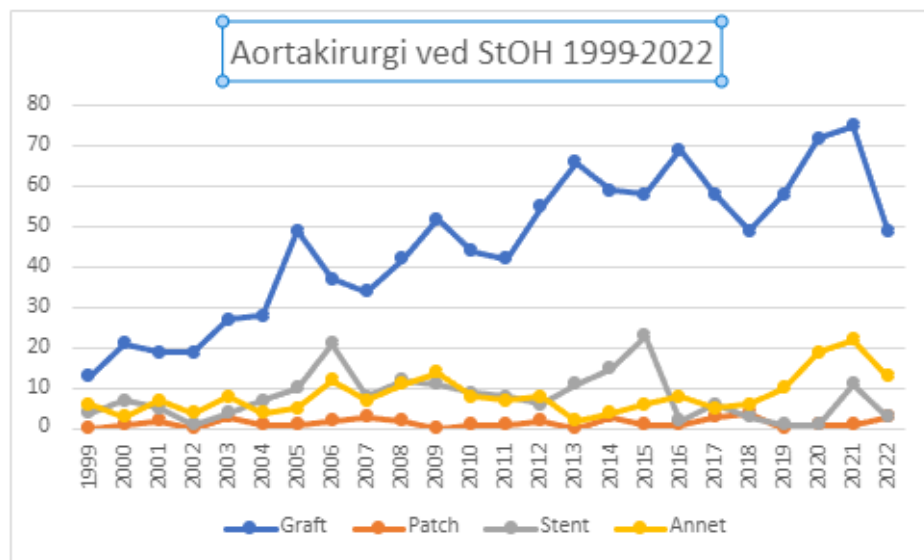
Antallet TAVI operasjoner økte fra 0 i 2010, til 128 i 2022. Tilsvarende økte antallet klaffeoperasjoner utenom TAVI fra 156 i 2010 til 159 i 2022. Samtidig har operasjoner i aorta vært gradvis økende; med 62 aortaoperasjoner gjort i 2010 som har økt til 68 i 2022, tilsvarende en økning på 9,6%. Operasjon av CIEDs har også vært økende i den samme tidsperioden: 228 CIED operasjoner ble utført i 2010, mens det ble utført 302 CIED operasjoner i 2022. Dette tilsvarer en økning med 32,4%.

Figur 3 viser utviklingen av klaffeoperasjoner ved St. Olavs i tidsperioden 1999-2022. Den viser at spesielt antallet TAVI-operasjoner økt, samtidig som at flere opereres med biologisk klaff enn mekanisk klaff.



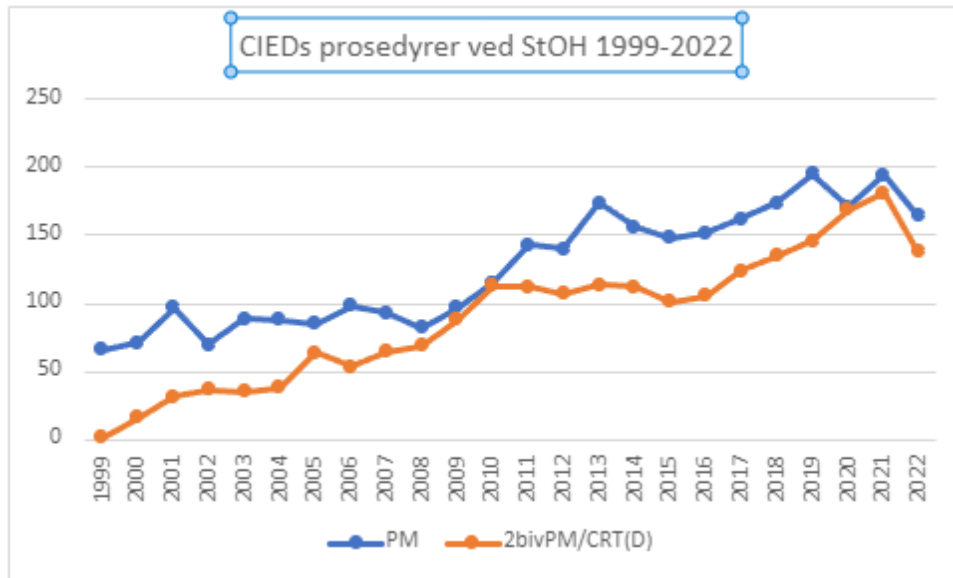
Figur 3: Oversikt over utviklingen av klaffeoperasjoner utført ved St. Olavs Hospital i tidsrommet 1999-2022. Plastikk betyr reparasjon av nativ hjerteklaff, annen innebefatter andre klafferelaterte prosedyrer som for eksempel sutur. Annenprot betyr andre proteser enn mekaniske og biologiske klaffer.

Figur 4 viser utviklingen av aortaoperasjoner ved St. Olavs mellom 1999-2022. Man ser spesielt at flere og flere blir operert med innsettelse av aortagraft.



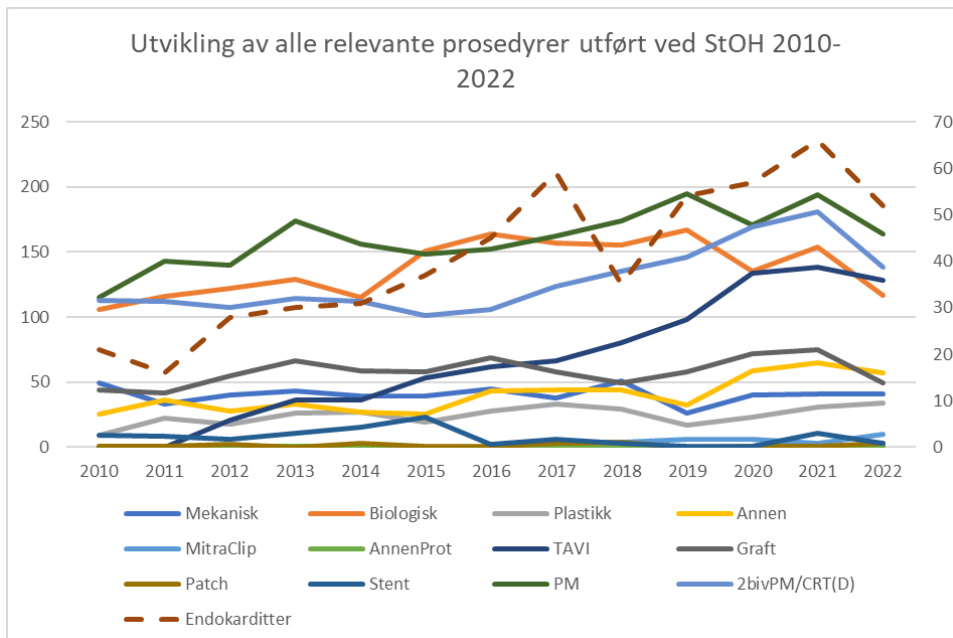
Figur 4: Oversikt over utviklingen av aortaoperasjoner utført ved St. Olavs Hospital i tidsrommet 1999-2022. Annet refererer til andre prosedyrer som gjøres i aorta som for eksempel sutur.

Figur 5 viser utviklingen av antallet innopererte implanterbare elektroniske enheter i hjertet (CIEDs) i tidsperioden 1999-2022.



Figur 5: Oversikt over utviklingen av CIED prosedyrer utført ved St. Olavs Hospital i tidsrommet 1999-2022. PM: pacemaker, 2bivPM: biventrikulær pacemaker, CRT(D): pacemaker med hjertestarterfunksjon.

Figur 6 viser den samlede utviklingen av operasjoner i tidsrommet 2010-2022, samtidig som utviklingen av endokarditter. Man ser at endokarditter (stiplede linje) øker i takt med antallet operasjoner.



Figur 6: Utvikling av alle relevante prosedyrer i sammenheng med antall endokarditter i tidsrommet 2010-2022. Y-aksen til venstre viser antallet av ulike operasjoner, y-aksen til høyre viser antallet endokarditter. Forklaring: TAVI: kateterbasert aortaklaffimplantasjon, plastikk: klaffereparasjon, PM: pacemaker, 2bivPM: biventrikulær pacemaker, CRT(D): Pacemaker med hjertestarterfunksjon, annenprot: protese som ikke er klaff, annen: andre fremmedlegemer, som for eksempel sutur.

Endokardittrisiko

Risikoen for endokarditt ved St. Olavs Hospital med hensyn på klaffeoperasjoner i tidsperioden 2010-2022 per år viste en økning fra 2,625% i 2010 til 3,515% i 2022, $p=0,007$ (figur 7). Det årlige totale antallet klaffeoperasjoner i de fem foregående årene for perioden 2010-2022 kan sees i tabellen under. Figur 7 viser at risikoen for endokarditt basert på klaffekirurgi har økt med 33.9% i perioden 2010-2022.

År	Klaffeoperasjoner
2010	800
2011	800
2012	798
2013	819
2014	845
2015	890
2016	977
2017	1098
2018	1175
2019	1252
2020	1352
2021	1417
2022	1479

Tabell 3: Oversikt over totalt antall klaffeoperasjoner i de fem foregående årene per år i tidsrommet 2010-2022.



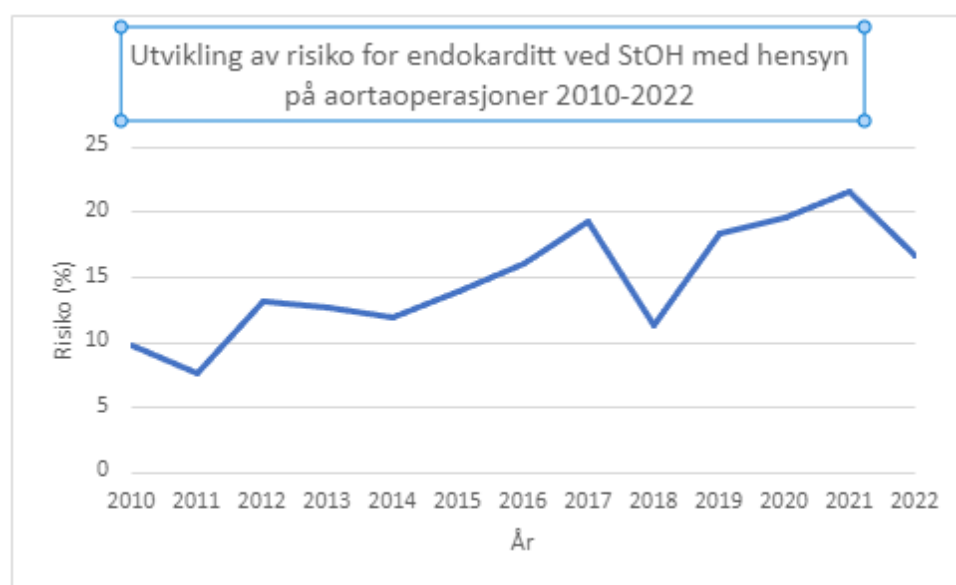
Figur 7: Grafisk fremstilling av utviklingen av endokardittrisiko relatert til klaffeoperasjoner ved St. Olavs Hospital foregående fem år er vist årlig i tidsrommet 2010-2022.

Risikoen for endokarditt ved St. Olavs Hospital relatert til aortaoperasjoner forutgående fem år for tidsperioden 2010-2022 per år viste en økning fra 9,813% i 2010 til 16,667% i 2022, $p < 0,001$ (figur 8). Det totale antallet aortaoperasjoner i de fem foregående årene for perioden 2010-2022 vises i tabellen under. Figur 8 viser at risikoen for endokarditt basert på aortakirurgi har økt med 69,8% i perioden 2010-2022.

År	Aortaoperasjoner
2010	214
2011	209
2012	214
2013	235
2014	259
2015	266
2016	280
2017	307

2018	310
2019	293
2020	292
2021	306
2022	312

Tabell 4: Oversikt over totalt antall aortaoperasjoner i de fem foregående årene per år i tidsrommet 2010-2022.

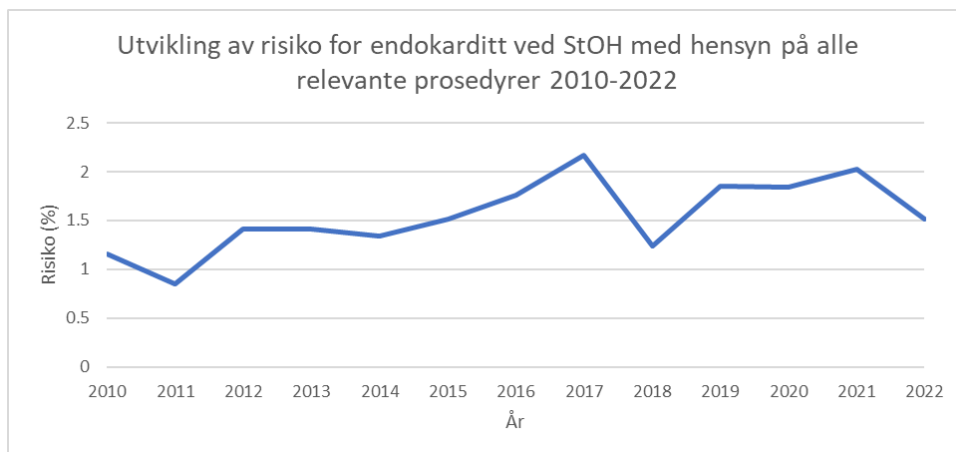


Figur 8: Grafisk fremstilling av utviklingen av endokardittrisiko med hensyn til aortaoperasjoner ved St. Olavs Hospital i tidsrommet 2010-2022.

Risikoen for endokarditt ved St. Olavs Hospital relatert til alle relevante prosedyrer forutgående fem år for tidsperioden 2010-2022 viste en økning fra 1,161% i 2010 til 1,511% i 2022, $p=0,011$ (Figur 9). Det totale antallet av relevante prosedyrer i de fem foregående årene per år vises i tabellen under. Figur 9 viser at risikoen for endokarditt basert på alle relevante prosedyrer økte med 30.1% i perioden 2010-2022.

År	Alle operasjoner
2010	1809
2011	1883
2012	1989
2013	2120
2014	2307
2015	2442
2016	2564
2017	2715
2018	2834
2019	2915
2020	3087
2021	3257
2022	3442

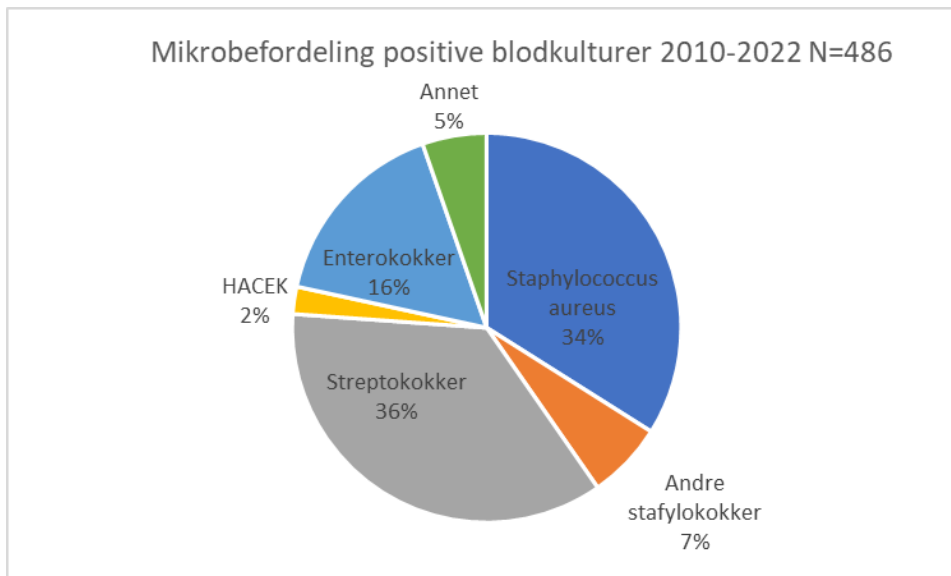
Tabell 5: Oversikt over totalt antall relevante operasjoner/prosedyrer i de fem foregående årene per år i tidsrommet 2010-2022



Figur 9: oversikt over utvikling av risiko for endokarditt med hensyn til alle relevante prosedyrer ved St. Olavs Hospital i tidsrommet 2010-2022.

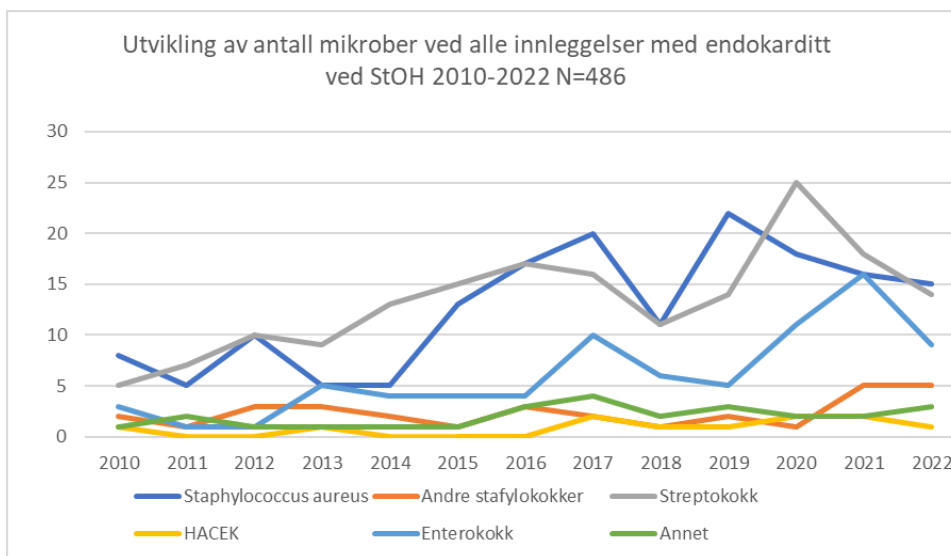
Agens: nativ vs. kunstig klaff

Ved 486 (91,5%) av de 531 innleggelsene var det oppvekst i blodkultur. Figur 10 viser fordelingen av agens i tidsperioden 2010-2022. Man ser at de fleste endokarditter forårsakes enten av staphylococcus aureus eller av streptokokker.



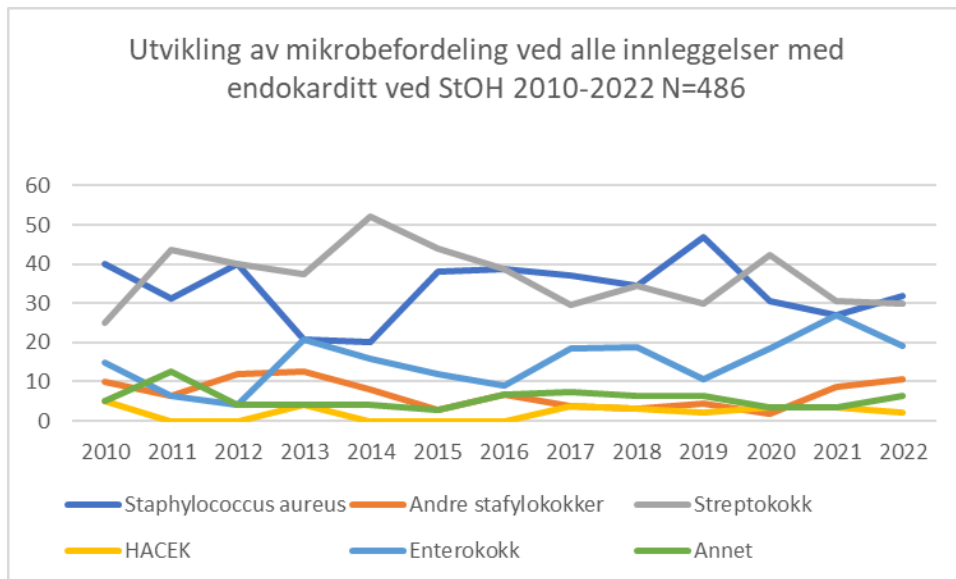
Figur 10: Mikrobefordeling i perioden 2010-2022 ved positive blodkulturer

Årlig mikrobefordeling har også endret seg i perioden 2010-2022, med økt antall av streptokokk- og stafylokokkendokarditter. Figur 11 viser utviklingen av antallet mikrober i perioden 2010-2022. Man ser at antallet av staphylococcus aureus og streptokokker øker i takt.



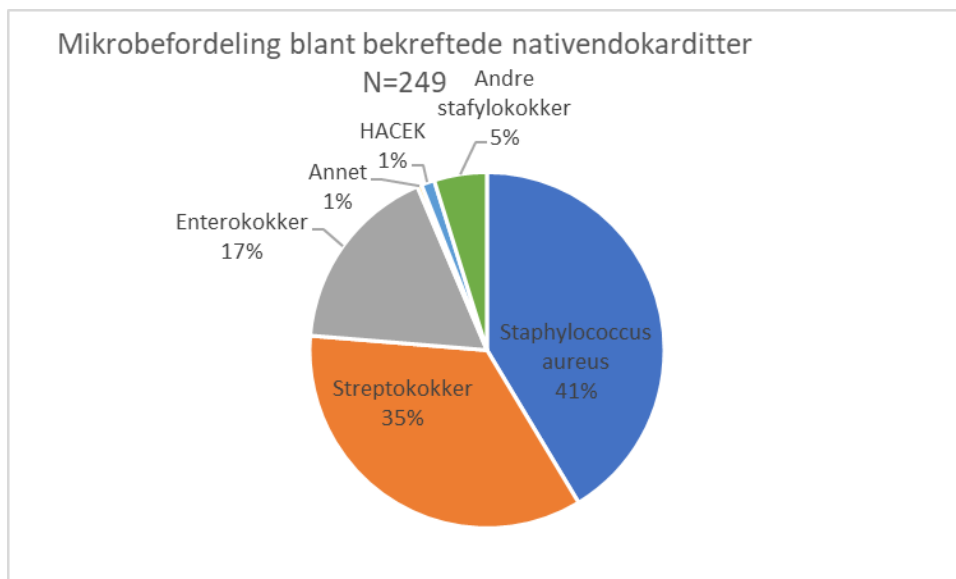
Figur 11: oversikt over antall mikrober i perioden 2010-2022. Y-aksen viser antall mikrober ved positive blodkulturer.

Figur 12 viser utviklingen av mikrobefordelingen blant positive blodkulturer. Man ser at andelen av staphylococcus aureus og streptokokker er relativt lik, mens andelen av enterokokker har økt.

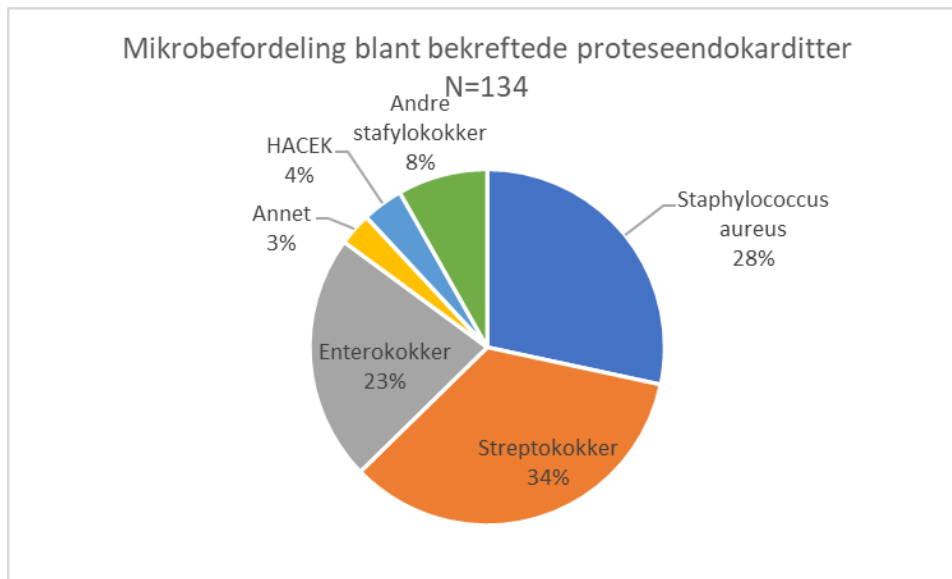


Figur 12: Oversikt over mikrobefordeling i perioden 2010-2022 ved alle endokardittinnleggelser. Y-aksen viser andel i prosent av positive blodkulturer.

Når det gjaldt nativ vs. proteseendokarditt fant man at native endokarditter oftere var forårsaket av staphylococcus aureus, mens proteseendokarditter oftere var forårsaket av streptokokker. Figur 13 og 14 demonstrerer dette.



Figur 13: Oversikt over mikrobefordeling blant nativendokarditter med positiv blodkultur.



Figur 14: Oversikt over mikrobefordeling blant proteseendokarditter med positiv blodkultur.

Diskusjon

Insidens og epidemiologi

Totalt 504 pasienter med infeksjons endokarditt hadde til sammen 531 innleggelser ved St. Olavs hospital i perioden 2010-2022. Det er tydelig at insidensen av endokarditt har økt i tidsperioden 2010-2022, hvor det var 21 endokarditter ved St. Olavs hospital i 2010, kontra 52 endokarditter i 2022. Dette tilsvarte en økning på 148%. Selve insidensen over denne perioden var 12,5/100000 per år, men kan anses som en overestimering siden man beregnet den basert på et innbyggertall med St. Olavs som primærsykehus (310 000). En stor andel av pasientene har blitt overført til St. Olavs hospital fra andre sykehus i Helse Midt, for blant annet kirurgisk behandling eller videre utredning med for eksempel positronemisjonstomografi og computertomografi (PET-CT). Samtidig er det mange pasienter som kun har fått medikamentell behandling ved sine lokalsykehus, og de er ikke inkludert i denne studien. Dette gjør at en estimering av insidens på bakgrunn av hele befolkningen som tjenes av Helse Midt (746 845) vil

være en underestimering. Denne estimeringen var 5,2/100000 per år, betydelig lavere. Den faktiske insidensen for endokarditt ved St. Olavs Hospital ligger dermed et sted mellom 5,2/100000 og 12,5/100000 per år.

Til sammenligning ser man at insidensen av endokarditt har vært økende i andre deler av verden. I en studie publisert i 2023 om insidensen av endokarditt i USA i tidsperioden 1990-2019 fant de at insidensen hadde økt fra 10,1/100000 i 1990 til 14,4/100000 i 2019 (17). En annen studie gjort på utviklingen av insidens i Europa i perioden 2000-2020, fant at insidensen økte med 4,1% per år og at insidensen hadde doblet seg i løpet av de to tiårene (18).

Når det gjelder utviklingen av prosedyrer som kan forårsake endokarditt, så har de også økt i takt med insidensen av endokarditt, som figur 6 viser. Hvis man tar for eksempel antallet klaffekirurgiske inngrep i tidsrommet 2010-2022, ser man at spesielt antallet TAVI operasjoner har økt kraftig; fra 0 TAVI-inngrep i 2010 til 128 TAVI i 2022. Man ser også at det totale antallet klaffeoperasjoner har gått opp en del; fra 156 klaffeoperasjoner i 2010 til 287 i 2022. Samtidig har den totale mengden relevante prosedyrer økt fra 428 prosedyrer i 2010 til 638 i 2022. Når man ser disse resultatene i sammenheng med hverandre, forkaster det nullhypotesen om at det ikke finnes en sammenheng mellom endokarditter og antallet prosedyrer utført i perioden 2010-2022.

Risiko

Når det gjelder risiko ser man en lett økning i risikoestimatet fra 2010-2022 på 30-50% med en dipp i 2018. På tross av at p-verdiene er $<0,05$ er selve forskjellene i risiko minimale og ikke så betydelige som man kanskje skulle forvente. I tillegg ligger det i denne analysen en usikkerhet i hva den reelle risikoen er siden man har valgt å beregne risiko ved å simpelthen ta antallet endokarditter og dele de på antallet operasjoner, uten å ta hensyn til om pasientene faktisk var opererte før de fikk endokarditt. Dette gjør at risikotallene som vises i spesielt figur 8 blir falskt forhøyede, fordi de tar ikke høyde for hvor mange pasienter som faktisk ble operert i aorta fikk en endokarditt deretter. Samtidig vil også tallene som vises i figur 7 og 9 være grove estimater siden man har valgt å anse hvert endokarditttilfelle som en endokarditt forårsaket av enten

klaffeoperasjon, aortaoperasjon eller andre operasjoner. Realiteten er at man burde ha inndelt endokardittfellene etter sannsynlig årsak og beregnet risiko utifra det.

Samtidig må man se på valget av å bruke antallet operasjoner i de fem foregående årene som basis for risikoberegningen. Man har valgt å bruke de tallene som en proxy for antallet pasienter som lever med klaffeprotoser, rørgraft, pacemakere, osv. til enhver tid. Det har man valgt ut på bakgrunn av at man mente det ville være en god representasjon av det reelle antallet mennesker som lever med klaffeprotoser, pacemakere, rørgraft, osv. til enhver tid. Man kan tenke seg at risikoen ville sett annerledes ut hvis man tok og så på risikoen for hvert enkelt år ut ifra antallet operasjoner for kun det året. Man kunne også ha valgt en større andel operasjoner å se på, som for eksempel å bruke det totale antallet operasjoner fra de 10 foregående årene i stedet for 5, og at det kunne gi en bedre representasjon av populasjonen som har gjennomgått relevante prosedyrer; siden flere og flere opereres per år. Dette, i kombinasjon med at en studie fra 2021 fant at medianlevetid blant lavrisiko pasienter mellom 60-64 år som fikk gjennomført SAVR var 16,2 år (19), gjør at man kunne vurdert å utvide antallet operasjoner man så på. Studien fant også at lavrisiko pasienter ≥ 85 år hadde en median levetid på 6,1 år etter gjennomført SAVR. Samtidig er median levetid etter operasjon avhengig av hvilken prosedyre som har blitt gjennomført. En studie gjennomført på overlevelse blant eldre pasienter etter TAVI operasjoner fant at overlevelse går fort ned i årene etter en TAVI-operasjon. De fant at 1-års overlevelse var 90,58% av alle undersøkte, men at 5-års overlevelse var 53,23% blant pasienter over 75 år (20). En annen studie fant at 5-års overlevelsen etter TAVI blant pasienter over 80 tilsvarte omtrent normalbefolkningen; men at pasienter i aldersrekkevidden 65-80 hadde en betydelig lavere overlevelsesrate enn normalbefolkningen (21). Man ser altså her en forskjell i overlevelsesrate blant ulike relevante prosedyrer, slik at valget av å bruke operasjoner fra de 5 foregående årene kan både være en styrke, men også en svakhet. Proxyen blir en slags middelvei for risikoberegning på tvers av prosedyrene, når det kunne være mer hensiktsmessig å bruke eksakte data på de ulike prosedyrene i beregningene. Man kan ikke på bakgrunn av disse resultatene si noe om nullhypotesen om at det ikke er en forskjell i risiko for infeksjons endokarditt på tvers av de ulike prosedyretypene, fordi selve

grunnlaget for beregningen er for generell og upresis. Man kan kun kommentere noe om utviklingen av generell risiko, som virker å ha økt noe, men det er ikke en vesentlig endring.

Agens: nativ vs. kunstig klaff

Mikrobefordelingen ved endokarditt endret seg noe i perioden 2010-2022. På begynnelsen av perioden var det flere med staphylococcus aureus- endokarditter (40%) enn streptokokk-endokarditter (25%), men på slutten av den observerte perioden var de omtrent like hyppige (omtrent 30%); og av det totale antallet positive blodkulturer var det hyppigere med streptokokk-endokarditter enn staphylococcus aureus-endokarditter. EURO-ENDO studien fant at stafylokokker var vanligst, etterfulgt av streptokokker og enterokokker (9). En studie gjort på pasienter på Haukeland sykehus i perioden 1995-2015 fant at staphylococcus aureus var vanligste mikrobe, etterfulgt av viridans-streptokokker, hvite stafylokokker og enterokokker (22). Det virker som fordelingen av mikrober i perioden 2010-2022 stemmer med data fra andre studier.

Når det gjelder fordelingen av agens blant bekrefte nativ- og proteseendokarditter ser man en forskjell i fordelingen av agens. I tidsperioden 2010-2022 ble 41% av bekreftede nativendokarditter forårsaket av staphylococcus aureus, mens 35% ble forårsaket av streptokokker. Derimot ble 34% av bekreftede proteseendokarditter forårsaket av streptokokker kontra 28% som ble forårsaket av staphylococcus aureus. Man så spesielt at flere endokarditter ble forårsaket av enterokokker enn før, og det kan ha en konsekvens for fremtidige retningslinjer for antibiotikavalg og behandling.

Man så også at det var vanligere å se andre agens som årsak til proteseendokarditter kontra native endokarditter; HACEK, andre stafylokokker, enterokokker og andre agens var vanligere. Man ser dermed at det finnes forskjeller i mikrobefordelingen mellom nativendokarditt vs. proteseendokarditt, spesielt når det gjelder mengden endokarditter som ble forårsaket av staphylococcus aureus, hvor de stod bak 41% av nativendokardittene, men kun 28% av proteseendokardittene. Man kan derfor si at nullhypotesen om at det ikke finnes en forskjell i fordelingen av agens mellom nativ- og proteseendokarditter ikke stemmer.

Begrensninger med studien

Denne retrospektive studien baserer seg mest på data fra journal, som har blitt hentet ut basert på individuell tolkning og skjønn. Dette kan ha medført feiltolkning av eksempelvis ekkokardiogram-beskrivelser og bildediagnostiske svar. Pasienter med usikre/uklare momenter i journalene har også blitt gjennomgått av veileder for å unngå dette mest mulig.

En annen begrensning, som nevnt over, er at studien ikke kan si noe substansielt om forskjellene i risiko på tvers av ulike prosedyretyper fordi beregningene er basert på for upresis og generell data.

For å kunne beregne risikoen for endokarditt behøves det en mer presis fordeling av pasientgrupper og prosedyrer. Det vil være hensiktsmessig å finne en komplett gruppering av personer i nedslagsfeltet som lever med ulike proteser og graft og relasjon av risiko for disse gruppene i stedet for det proxy som vi har brukt. Man burde for eksempel finne eksakte tall og data på hvor mange i nedslagsfeltet faktisk har en innoperert klaff eller graft slik at man har en bedre representasjon av populasjonen som er relevant. Samtidig vil det kunne være bra å kunne dele opp endokardittfellene etter om de er på en nativ klaff, en protese, et graft, en pacemaker, osv. Da vil man kunne fremstille et bedre estimat av risikoen for endokarditt.

Konklusjon

Insidensen av endokarditt ved St. Olavs Hospital har økt i perioden 2010-2022, en økning på 148% når man sammenligner tallene i 2010 og 2022. Parallelt med økt insidens har det blitt gjennomført flere aortaoperasjoner, klaffeoperasjoner og pacemakerinnsettelser.

Risikoen for endokarditt ved St. Olavs Hospital har økt litt i perioden 2010-2022, men ikke bemerkelsesverdig mye, slik at man kan ikke med sikkerhet si noe mer enn at den har økt. Usikkerhet i estimatene gjør at man ikke kan si noe om forskjellen i risiko mellom klaffeoperasjoner, aortaoperasjoner og alle relevante prosedyrer.

Mikrobiologisk etiologi var relativt uendret gjennom perioden 2010-2022, men man så en relativt stor forskjell i fordelingen av agens mellom nativendokarditter og proteseendokarditter. Man kan se at proteseendokarditter i større grad forårsakes av streptokokker og enterokokker

enn nativendokarditter, men funnet er usikkert da det det ikke er justert for om andelen av pasienter som overføres fra lokalsykehus til St. Olavs hospital i denne perioden.

Her vil det være et behov for fremtidig arbeid i å finne ut av om ulike prosedyrer gir ulik risiko for infeksiøs endokarditt.

Referanser

1. Birkeland KI, Gullestad L, Aabakken L. Endokarditt. *Indremedisin II: Forlaget Vett og Viten*; 2017. p. 63-72.
2. Khan O, Shafi AMA, Timmis A. International guideline changes and the incidence of infective endocarditis: a systematic review. *Open Heart*. 2016;3(2): e000498.
3. Delgado V, Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) *Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM)*, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 39, 14 October 2023, Pages 3948–4042
4. Wahba A, Hordnes K, Winnerkvist A, Nordhaug DO, Karevold A. Infeksiøs endokarditt ved St. Olavs Hospital gjennom 10 år- betydning av utløsende mikroorganismer. Studentoppgave 2010.
5. Granhild M, Dalen H. Endokarditt- nye trender i Helse Midt-Norge. Studentoppgave 2020.
6. Kildahl, H.A., Brenne, E.L., Dalen, H. *et al.* Systemic embolization in infective endocarditis. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* (2023). <https://doi.org/10.1007/s12055-023-01616-2>
7. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015;385(9974):1219-28.

8. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(19):2070-6.
9. Habib G, Erba PA, Jung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(39):3222-32.
10. Mirabel M, Sonnevile R, Hajage D, Novy E, Tubach F, Vignon P, et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2014;35(18):1195-204.
11. De Gevigney G, Pop C, Delahaye J. The risk of infective endocarditis after cardiac surgical and interventional procedures.
12. Bjursten H, Rasmussen M, Nozohoor S, Götberg M, Olaison L, Rück A, et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: a nationwide study. *Eur Heart J.* 2019;40(39):3263-9
13. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Prosthetic Valve Endocarditis After Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation.* 2017;136(3):329-31.
14. Calderón-Parra J, de Villarreal-Soto JE, Oteo-Domínguez JF, Mateos-Seirul M, Ríos-Rosado E, Dorado L, Vera-Puente B, Arellano-Serrano C, Ramos-Martínez A, Forteza-Gil A. Risk of Infective Endocarditis Associated with Transcatheter Aortic Valve Implantation versus Surgical Aortic Valve Replacement: A Propensity Score-Based Analysis. *J Clin Med.* 2023 Jan 11;12(2):586.
15. T1.20.18 Tabell 18 Modifiserte Dukes kriterier for diagnosen av bakteriell endokarditt [2023 12.12]. Available from:
https://www.legemiddelhandboka.no/T1.20.18/Tabell_18_Modifiserte_Duke-kriterier_for_diagnosen_av_bakteriell_endokarditt
16. Thorsnes G. Midt-Norge, store norske leksikon 2023 [cited 2023 12.12]. Available from:
<https://snl.no/Midt-Norge>

17. Mettler S, Alhariri H, Okoli U, et al. Gender, Age and Regional Disparities in the Incidence and Mortality Trends of Infective Endocarditis in the United States Between 1990 and 2019. *The American Journal of Cardiology*, 203, 128-135.
18. Talha KM, Baddour LM, Thornhill MH, Arshad V, Tariq W, Tleyjeh IM, Scott CG, Hyun MC, Bailey KR, Anavekar NS, Palraj R, Sohail MR, DeSimone DC, Dayer MJ. Escalating incidence of infective endocarditis in Europe in the 21st century. *Open Heart*. 2021 Oct;8(2)
19. Martinsson A, Nielsen SJ, Milojevic M, Redfors B, Omerovic E, Tønnessen T, Gudbjartsson T, Dellgren G, Jeppsson A. Life Expectancy After Surgical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Nov 30;78(22):2147-2157.
20. Pascual I, Hernández-Vaquero D, Alperi A, Avanzas P, et al. Survival in elderly patients with transcatheter aortic valve implants compared with general population. *Revista Española de Cardiología*. 2020 Oct
21. Zelis JM, van 't Veer M, Houterman S, Pijls NHJ, Tonino PAL; Netherlands Heart Registration Transcatheter Heart valve Implantation Registration Committee. Survival and quality of life after transcatheter aortic valve implantation relative to the general population. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020 May 22;28:100536.
22. Jordal S, Kittang BR, Salminen PR, Eide GE, Kommedal Ø, Wendelbo Ø, Haaverstad R, Sjursen H. Infective endocarditis in Western Norway: a 20-year retrospective survey. *Infect Dis (Lond)*. 2018 Oct;50(10):757-763. doi: 10.1080/23744235.2018.1482419. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29916753.

