

Høringssvar fra
Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi
til:

Høringsrapport: Infektøs endokardit – Diagnose og behandling

Først og fremmest vil vi udtrykke vores støtte til det gode initiativ, som vi synes er et flot stykke arbejde i forhold til en meget alvorlig infektion med høj dødelighed. Fra DSKM's side har vi haft rapporten i høring blandt medlemmerne. På baggrund af de indkomne reaktioner har vi sammenskrevet nogle velmente kommentarer til høeringsrapporten.

Vi er glade for, at det nu er klart, at cardiologerne tager ansvar for disse patienter med hurtig afklaring af, om de har endokarditis eller ej (TTE og TEE) og at endokarditispatienter skal ligge på kardiologisk afd. med tæt kontakt til thoraxkirurgerne, så evt. klapoperation ikke forsinkes.

Generelle, sproglige og formmæssige kommentarer:

- 1) Rapporten er meget flot; men hvor der gives anbefalinger, ville det højne kvaliteten, hvis man samtidig indførte den grad af evidens, der er for den pågældende anbefaling f.eks. direkte i tabellen.
- 2) Der er en række stavfejl og upræcise til fejlagtige betegnelser (specielt omkring bakterienavne: enterobakteriaceae – skal være med c og med stort E; Eijkjnella – nej, *Eikenella* (efter Mogens Eiken, en dansk radiolog); *Stafylococcus* – ph/kk osv osv). Det må tilrådes at følge Ugeskrift for Lægers relativt konservative danske stavemåde: Streptokokker frem for streptococcer og stafylokokker frem for staphylokokker. Desuden: *Enterococcus faecalis* eller enterokokker, - ikke enterococcer.
- 3) Side 3, første spalte: "Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi" – ikke "Dansk Mikrobiologisk Selskab" (dette sidste er et andet eksisterende selskab).
- 4) Side 4 (tabel 1): "den kausative mikroorganisme" er en neologisme på dansk (en direkte oversættelse fra engelsk af "causative microorganism"). På dansk dækker "det patogene eller ætiologiske agens" eller "den mikroorganisme, som er årsag". Der bør ordnes i rækkefølgen, så den er mikrobiologisk logisk organiseret i Gram-positive, -negative, svampe etc. (Abiotrophia species op til de Gram-positive bakterier; Gr.B streptokokker op under Gr. A, C og G; *S.lugdunensis* op under *S.aureus*). Titlen på tabellen bør være "Fokus i relation til mikrobiologi", ikke bakteriologi, da svampe, iøvrigt mere korrekt gærsvampe, er inkluderet.
- 5) Side 6, tabel 8 og figurer: Lad billeder og tabelpunkter komme i samme rækkefølge, f.eks. A splinters første række, B petecchier anden række etc.
- 6) Appendix I, tabel 4: Fucidin er et præparatnavn, det generiske navn er fusidin (eller fusidinsyre). Den generiske skrivemåde bør foretrækkes.
- 7) Side 17, Liste med forkortelser: Følgende forkortelser forekommer men er ikke forklaret: AI og MI for henholdsvis aorta og mitral insufficiens.

- 8) Appendix I: Den grafiske opstilling af behandlingsregimer er ikke konsistent. Et eksempel: Tabel 4 begynder entydigt med angivelse af kombinationsbehandlingen med penicillin G og gentamicin som er tydeligt markeret med "plus"; det samme gælder evt. supplerende behandling med enten rifampicin eller fusidin. I næste afsnit, methicillin følsomme, er der ikke noget "plus" mellem dicloxacillin og gentamicin, og dette gælder i de øvrige tabeller. I Tabel 2 er det således uklart at penicillin gives i kombination med gentamicin, og det er endnu mere uklart om ceftriaxon gives alene eller i kombination med gentamicin.

Kommentarer til beskrivelse og diagnostik af IE:

- 9) Ang. patogenesen ved IE savnes en række faktorer, som har været meget detaljeret undersøgt, fx forskellige bakteriers (men specielt *S. aureus*) adhærence til blodplader, som herefter kan bæres rundt i blodet og bl.a. sætte sig på hjerteklapper. Ligeledes kunne også omtales immunologiske forhold, f.eks. betydningen af at neutrofile ikke kan komme ind i vegetationerne osv.
- 10) Vi kunne ønske at der under den typiske klinik for disse ptt. ikke bare står nævnt, at der bør tages bloddyrkning, CRP, trombocytal etc., men at der også angives, hvad disse typisk er. Nemlig den febrile pt. - ofte subfebril gennem længere tid, med let normocytær anæmi, trombocytose og ofte normalt eller kun marginalt forhøjet leukocytal, ligesom CRP ofte kun er lettere forhøjet, ofte ikke over 100 mg/l. Vi oplever ofte, at det netop er her, den diagnostiske forsinkelse efter indlæggelse kommer ind, idet man skønner CRP for lav i forhold til en bakteriel infektion.
- 11) Det er ekstremt vigtigt at få den bakterielle diagnose, derfor skal bloddyrkningen tages optimalt. Specielt er det samlede blodvolumen vigtig for sensitiviteten af bloddyrkningen, hvorfor det anbefalede samlede blodvolumen til bloddyrkning bør angives (90ml).
- 12) Side 7, Bloddyrkn timer: I dette afsnit står korrekt, at bloddyrkn timer kan være negative op til en uges tid efter antibiotikabehandling er pauseret. Det stemmer ikke ganske overens med, at der i afsnittet om dyrkn timer negativ endokarditis skrives "antibiotika pause i få dage".
- 13) Tabel 11: Skal den overhovedet med? Den er ikke særlig fokuseret på de specielle endokarditårsager. Hvis den bibeholdes bør det bemærkes at der m.h.t. *Streptococcus bovis* (*S. galactolyticus*) er sket en sammenblanding af 2 forskellige streptokokkers navne: *S. gallolyticus* og *S. alactolyticus*. I forhold til detaljeringsgraden i den øvrige del af tabellen vil der ikke være grund til at nævne specielle species i *S. bovis* gruppen, hvorfor det foreslås, at parentesen med speciesnavnet fjernes.
- 14) Side 7, Hvornår anvendes speciel dyrkningsteknik...: I opremsningen af serologiske undersøgelsesmuligheder mangler *Brucella* (*Brucella* er korrekt nævnt i afsnittet Dyrkn timer negativ endokardit, side 9).
- 15) Side 9: "vigtigt, at KMA orienteres om IE mistanke, så bloddyrkn timer dyrkes 7 døgn". Der er ikke god evidens for optimal dyrkningstid med de nye

bloddyrkningsystemer og ej heller for evt. supplerende dyrkning på andre medier. Da der anvendes forskellige bloddyrkningsystemer og varierende praksis nationalt, vil vi foreslå, at der i stedet kommer til at stå: "vigtigt, at KMA orienteres om IE mistanke, da KMA vil kunne optimere dyrkningsbetingelserne i forhold til denne diagnose".

Kommentarer til profylakse og antibiotisk behandling af IE:

- 16) Side 4, profylakse: Hvad menes med "målrettet" behandling (linie 3)? Og senere: "fuld profylakse" (linie 13)?
- 17) Side 4, tabel 4: Der står i tabelteksten: Procedurer, hvor profylakse anbefales, men i tabellen er anatomi (mundhule) og procedure (body piercing) blandet sammen. Der står ikke noget om, hvilke patienter tabel 4's forslag skal bruges til – det er vel ikke meningen, at alle body piercinger skal have antibiotika profylakse?
- 18) Om profylakse angives det, at bakteræmi kan opstå f.eks. ved simpel tandbørstning. Dette er korrekt, men ses kun i større udstrækning ved parodontitis (ca. 10% ved en enkelt tandbørstning). Under tandrensning forekommer bakteræmi hos 10% af de, der har sundt tandkød, 20% der har gingivitis, og 75% af de der har parodontitis (J. Clin. Periodontol. 33: 401, 2006). Det vil derfor være af væsentlig profylaktisk betydning at sørge for at patienterne har et sundt tandkød og får behandlet evt. gingivitis og parodontitis. Dette bør angives i høringsrapporten.
- 19) Endokardit på kunstige klapper kunne være nævnt som en speciel entitet? De skal ikke behandles på samme måde som primære endokarditter.
- 20) Der skelnes mellem allergi og IgE-medieret allergi. Det gøres der også i nyere publikationer, men det kan være svært i klinisk praksis. Kræves der allergologisk udredning? Det ville være meget uheldigt, hvis konsekvensen bliver vancomycin til en tvivlsom penicillinallergi. Det bør specificeres, at cefalosporiner/carbapenemer i de fleste tilfælde er sikre ved anafylaksiberedskab.
- 21) Imipenem er tildelt en fremtrædende rolle i behandlingsstrategien. Dette er i høj grad diskutabelt og synes ikke nærmere uddybet i høringsrapporten. Den generelle anbefaling af imipenem som alternativ til penicillin ved allergi forekommer speciel set i lyset af, at imipenem ingen plads har i hverken de europæiske (ESC) eller amerikanske (AHA) guidelines.
- 22) MIC for penicillin for fuldt følsomme streptokokker er < 0,1 mg/l. Penicillin dosis ved disse fuldt følsomme streptokokker virker ubegrundet høj med stor risiko for drug fever. Ved proteseendokardit skal der altid gives kombinationsbehandling med aminoglykosid.
- 23) Til behandling af stafylokokendokardit foreslås rifampicin eller fusidin i tillæg til anden behandling. Vi kender ikke nogen valid dokumentation for brugen af fusidin. Kombination med betalactam-antibiotika giver antagonisme på fritvoksende bakterier (J. Antimicrob Chemother 42: 221, 1998 & 51: 1301, 2003), men der er dog vist synergistisk effekt på stafylokokker i biofilm (Antimicrob. Agents Chemother. 50: 55, 2006). Dets plads i behandlingen af

endokarditis kan derfor diskuteres. Dog ser rifampicin, ifølge den indirekte evidens der foreligger, ud til at have bedre supplerende effekt end fusidin.

Rifampicin inducerer sin egen metabolisme – ved tvivl om behandlingseffekt bør serum-koncentration måles for at være sikker på, at den ligger i niveau. Det bør overvejes om ikke rifampicindosis skal være 300 mg x 3, diclocildoseringen 1,5 g x 4, og gentamicinsupplement skal gives i 5 døgn.

- 24) Ang. enterokokendokarditis: Da der er meget variation på enterokokkernes følsomhed for penicillin, ampicillin og gentamicin, forekommer det noget svagt at anbefale penicillin + gentamicin til alle enterokokendokarditter uanset species og resistensmønster.

Bemærk, at 30% af *E. faecalis* og 60% af *E. faecium* nu er høj-gentamicin resistente i Danmark (DANMAP). For enterokokker er det væsentligt at kende MIC for gentamicin. Behandling med penicillin + gentamicin er derfor måske ikke det bedste valg, idet behandlingen af højresistente isolater med gentamicin er omsonst. Man kunne evt. bruge moxifloxacin i stedet for gentamicin.

Man kunne overveje ampicillin plus gentamicin istedet for penicillin plus gentamicin som første valg til enterokokkerne. Ampicillin dosis bør her være 2 g x 6. Gentamicin skal gives i hele behandlingsforløbet, når det drejer sig om de fleste enterokokker. Heller ikke her synes der at være dokumentation for brug af Imipenem. Enterokokker kan ikke altid forventes at være følsomme for Imipenem, idet penicillin- og ampicillin-resistente isolater af *Enterococcus faecium* er resistente overfor imipenem (J. Clin. Microbiol. 39: 2729, 2001).

De europæiske guidelines fra ESC synes at tage rimelig højde for variationen i enterokokkernes antibiotikafølsomhed ved at gradere behandlingen med penicillin, vancomycin og gentamycin efter MIC for penicillin (< 8 og > 8 mg/l) og gentamycin (< 500 mg/l). Det må anbefales at følge denne strategi.

- 25) Aminoglykosid behandling: Vi er helt enige i synspunktet vedr. overgang til 1x dosering af gentamicin. Der kommer i Lægemiddelkataloget og den lille grønne til at stå 5 mg/kg OD (once daily) for gentamicin dosering. Hermed sikres, at alle patienter får tilstrækkeligt. Samme dosis bør være standard til endokardit.
- 26) Ang. vancomycin skal infusionshastigheden være 10 mg/min, hvilket bør nævnes.
- 27) Brugen af AmBisome og Caspofungin er ikke veldokumenteret. Suppleret med 5-Flucytocin kunne overvejes.
- 28) Empirisk behandling: Da stafylokokendokarditter nu er relativt hyppige, bør der være stafylokok-dækning i den empiriske behandling. Man kunne lade cefuroxim indgå, men man er dog nødt til at bevare penicillin i den empiriske behandling p.g.a. enterokokkerne. Imipenem eller vancomycin er foreslået ved mistanke om *S.aureus* infektion. Hvis det antages at være tilstrækkeligt kun at dække ind for *S.aureus* ved speciel klinisk mistanke, må der tilføjes en meget tydelig fodnote (og det må også gerne indgå i rapportteksten) der konkretiser, hvornår man får denne mistanke (hyperakut forløb, forkalkede

klapper, dialyse patienter, i.v.misbrug, etc.). Dette fordi det næppe er alle klinikere, der har stor erfaring med endokarditis. Da behandlingsvalg, afhængig af klinisk mistanke om hvilken species der er ætiologisk agens, forekommer noget usikkert, vil vi som standard, da der ikke er evidens for brugen af imipenem, anbefale vancomycin plus gentamicin som empiriske behandling. Dette er i overensstemmelse med de europæiske guidelines fra ESC (2004).

Til behandling af dyrkningsnegative endokarditter, der skal dække de væsentlige ikke dyrkbare mikroorganismer men også de almindelige dyrkbare, hvor der af forskellig årsag ikke foreligger et mikrobiologisk fund (Ikke foretaget relevant bloddyrkning, utilstrækkeligt blodvolumen, bloddyrket efter institution af antibiotikabehandling etc.) er penicillin plus gentamicin også noget smalt jf. argumentationen ovenfor.

Man kunne overveje moxifloxacin plus gentamicin istedet for kombinationen af vancomycin + gentamicin, p.g.a. bedre Gram-negativ dækning og mindre nefro- og ototoxicitet. Dog mener vi ikke, at der foreligger valid dokumentation for brugen af fluoquinoloner i denne sammenhæng.

- 29) Forslag: Vi har her infektionssygdommen over dem alle, hvor man kunne lægge op til et team, der bestod af en cardiolog, en hjertekirurg, en mikrobiolog og en infektionsmediciner der mødes regelmæssigt og løbende konfererer patienter med mistanken om / diagnosen IE og tager stilling til behandlingen. Der kunne desuden laves regler for opbevaring af stammen, typning m.m., og der kunne oprettes en fælles prospektiv database, for endokarditpatienter i Danmark.

På vegne af DSKM

Svend Ellermann-Eriksen
Sekretær for DSKM, 1.reservelæge, dr.med., ph.d.

Klinisk Mikrobiologisk Afdeling
Herning Sygehus, Gl. Landevej 61, 7400 Herning

Tlf: 9927 1841, fax: 9927 2666, mail: sea@sks.aaa.dk