

Endocarditis protocol UMCG

April 2013

Auteurs:

Sander van Assen, afd. interne geneeskunde/infectieziekten

Joost van Melle, afd. cardiologie

Ymkje Stienstra, interne geneeskunde/infectieziekten

Eshan Natour, afd. thoraxchirurgie

Rik Winter, afd. medische microbiologie

Met meewerking van Alexander Maass, cardioloog en Bhanu Sinha, arts-microbioloog.

1. Klinische aspecten.

Endocarditis is gedefinieerd als een infectie van het endocardiale oppervlak van het hart. Dit betekent dat het dus niet altijd de infectie betreft van een hartklep (hoewel dit meestal wel het geval is), maar ook van PM- of ICD-draden, septumdefecten of murale structuren. De mortaliteit van endocarditis is hoog: de mortaliteit gedurende ziekenhuisopname bedraagt 20%, de mortaliteit na 6 maanden is 25%. De mortaliteit is afhankelijk van de verwekker.

Gezien de ernst van endocarditis, en het feit dat er bij presentatie vaak 1 of meerdere relatief aspecifieke symptomen of afwijkingen zijn (tabel 1), moet laagdrempelig aan een endocarditis gedacht worden. Criteria voor endocarditis zijn opgesteld om het stellen van de diagnose endocarditis te vereenvoudigen. De meest bekende, en tevens de criteria die we in het UMCG gebruiken, zijn de *Duke criteria* (tabel 2). Hoewel de sensitiviteit niet optimaal is (+/- 80%), kan hiermee toch op gestandaardiseerde wijze de waarschijnlijkheid van endocarditis worden geschat. Het gebruik van de Duke criteria impliceert direct dat standaard een aantal items moet worden nagegaan bij elke patiënt die mogelijk symptomen heeft van een endocarditis (tabel 3).

Tabel 1. *Symptomen en bevindingen bij lichamelijk onderzoek bij endocarditis.*

Symptomen	Patiënten (%)	Bevindingen	Patiënten (%)
Koorts	80	Koorts	90
Rillingen	40	Souffle over het hart	85
Zwakte	40	Veranderde souffle	5-10
Dyspnoe	40	Nieuwe souffle	3-5
Zweten	25	Embolisch fenomeen	>50
Anorexia	25	Huidmanifestatie	18-50
Gewichtsverlies	25	Oslerse noduli	10-23
Malaise	25	Splinterbloedingen	15
Hoest	25	Petechiën	20-40
Huidlesies	20	Janeway lesies	<10
Tekenen van CVA	20	Splenomegalie	20-57
Nausea/vomitus	20	Septische embolieën	20
Hoofdpijn	20	Mycotische aneurysmata	20
Myalgie/artralgie	15	Trommelstokvingers	12-52
Oedeem	15	Retinale afwijkingen (Roth spots)	2-10
Pijn op de borst	15	Nierinsufficiëntie	10-25
Buikpijn	15		

Tabel 2. Modified Duke criteria.

Major criteria

1. Bloedkweken

1a. Positieve bloedweek met voor infectieuze endocarditis typisch microorganisme uit 2 verschillende bloedkweken:

- Viridans streptokokken, *Streptococcus bovis*, HACEK groep*, of
- *S. aureus* of community-acquired enterokokken, geen primair focus, of

1b. Persisterend positieve bloedkweken voor elk willekeurig microorganisme (d.w.z. uit bloedkweken afgenomen met een interval van >12 uur), of

1c. Alle van 3 of het merendeel van ≥ 4 separaat afgenomen bloedkweken, waarbij de eerste en de laatste met een interval van ten minste 1 uur zijn afgenomen

1d. *Coxiella burnetti* anti-fase I IgG-antistoftiter $\geq 1:800$

2. Bewijs voor endocardiale betrokkenheid

2a. Echocardiografische tekenen van infectieuze endocarditis

- Oscillerende intracardiale massa op hartklep of steunweefsel of in de stroom van een jet, of op iatrogene materialen, bij afwezigheid van een andere verklaring, of
- Abces, of
- Nieuwe partiële dehiscentie van een prothetische hartklep, of

2b. Nieuwe hartkleplekkage (toename van of verandering in pre-existente soufflé is niet voldoende)

Minor criteria

1. Predisponerende factoren: Predisponerende hartaandoening of intraveneus drugsgebruik

2. Koorts: $\geq 38^{\circ}\text{C}$

3. Vasculaire fenomenen:

- arteriele embolie, septische Longinfarcten, mycotisch aneurysma, intracraniele hemorrhagie, Janeway lesions

4. Immunologischre fenomenen:

- glomerulonefritis, Oslerse noduli, Roth spots, reumafactor

5. Microbiologisch bewijs:

- positieve bloedweek, maar niet voldoende aan de criteria voor major criterium, of
- serologisch bewijs voor een actieve infectie met een micro-organisme dat infectieuze endocarditis kan veroorzaken

Tabel 3. Wanneer dient endocarditis overwogen te worden? (BSAC-richtlijn 2012)

1. Koorts in combinatie met een souffle passend bij een nieuwe hartkleplekkage;
2. Koorts in combinatie met een pre-existente hartaandoening die de kans op endocarditis verhoogt* zonder andere verklaring voor de koortsende ziekte;
3. Koorts in combinatie met één van onderstaande:
 - predisponerende conditie en recente ingreep met risico op bacteriemie;
 - tekenen van hartfalen;
 - nieuwe geleidingsstoornis;
 - vasculaire of immunologische fenomenen: septische embolie, Roth spots, splinterbloedingen, Janeway lesies, Oslerse noduli;
 - nieuw CVA;
 - perifere abcessen (nier, milt, cerebraal, wervel) van anderszins onbekende oorzaak.
4. Langer bestaande episode van nachtzweeten, gewichtsverlies, anorexie of malaise en een pre-existente hartaandoening die de kans op endocarditis verhoogt*;
5. Elke nieuwe onverklaarde embolie (bijv. cerebraal of ischaemie van een extremiteit);
6. Onverklaarde, persisterend positieve bloedkweken;
7. Intravasculaire catheter-gerelateerde bacteriemie met persisterende positieve bloedkweken 72 uur na verwijdering van de catheter.

**Hartklepaandoening met klepstenose of -insufficiëntie; status na hartklepvervangning, structurele congenitale hartziekte (m.u.v. ASD, volledig gesloten VSD, volledig opgeheven ductus arteriosus, en kunstmateriaal dat als geheel gereëthelialiseerd kan worden beschouwd); eerder doorgemaakte infectieuze endocarditis; hypertrofische cardiomyopathie*

2. Diagnostiek.

Bij iedere patiënt die verdacht wordt van endocarditis, dient de onderstaande diagnostiek te worden verricht:

1. Anamnese (tabel 1)
2. (Herhaald) lichamelijk onderzoek (tabel 1)
3. Laboratoriumonderzoek: bloedbeeld met machine-diff, CRP, Na, K, ureum, kreat, LDH, AF, gGT, AST, ALT, bili's, reumafactor.
Urinesediment (indien haem positief, dan ook dysmorphie van erythrocyten en celcilinders laten beoordelen).
4. Bloedkweken: 3 sets (1 set=2 flesjes te vullen met 10 ml bloed/flesje), perifeer afgenomen (niet uit lijn!) met intervallen van bij voorkeur 1 uur (onafhankelijk van de aanwezigheid van koorts!).
Als het een mogelijke endocarditis lenta betreft dienen 3 bloedkweken over een periode van 24 uur te worden afgenomen (zie ook Duke criteria).
Bij antibiotica-gebruik dienen 4-6 bloedkweken over een periode van 48-72 uur te worden afgenomen.
Uitzondering op bovenstaande is de septische patiënt: hierbij dient na afname van 2 bloedkweken direct met antibiotica gestart te worden!

Op aanvraag van bloedkweken bij verdenking endocarditis altijd vermelden "verdenking endocarditis" of "verlengde incubatieduur". Tevens aangeven of, en zo ja welke, antibiotica patiënt reeds krijgt en of er sprake is van een kunstklep, pacemaker, ICD of ander kunstmateriaal in/rondom het hart.

Tot slot altijd een buis stolbloed én een buis EDTA-bloed voor serologisch en moleculair biologisch onderzoek naar een moeilijk of niet-kweekbare verwekker (*Bartonella* spp., *Coxiella burnetii* (Q koorts), *Tropheryma whipplei* (ziekte van Whipple), evt. *Mycoplasma* spp. en *Chlamydia* spp.).*
5. ECG (op zoek naar geleidingstoornis bij myocardiale betrokkenheid/abcesvorming)
6. X-thorax (voor evt. tekenen van decompensatio cordis)

* Het merendeel van de endocarditis gevallen wordt veroorzaakt door micro-organismen die in bloedkweekmedia groeien. Bloedkweken kunnen echter negatief blijven als de afgenomen bloedkweken tijdens of na voorafgaande antibacteriële therapie afgenomen worden. Verder bestaan er een aantal niet op conventionele wijze kweekbare micro-organismen (meest frequent: *Coxiella burnetii* (Q koorts), *Bartonella* spp. (kattenkrabziekte) en *Tropheryma whipplei*. Zeldzaam: *Mycoplasma* en *Chlamydia* spp.). Voor de diagnostiek hiervan zijn serologische dan wel PCR-gebaseerde technieken aangewezen.

De volgende consultants dienen te betrokken te worden bij een verdenking op endocarditis:

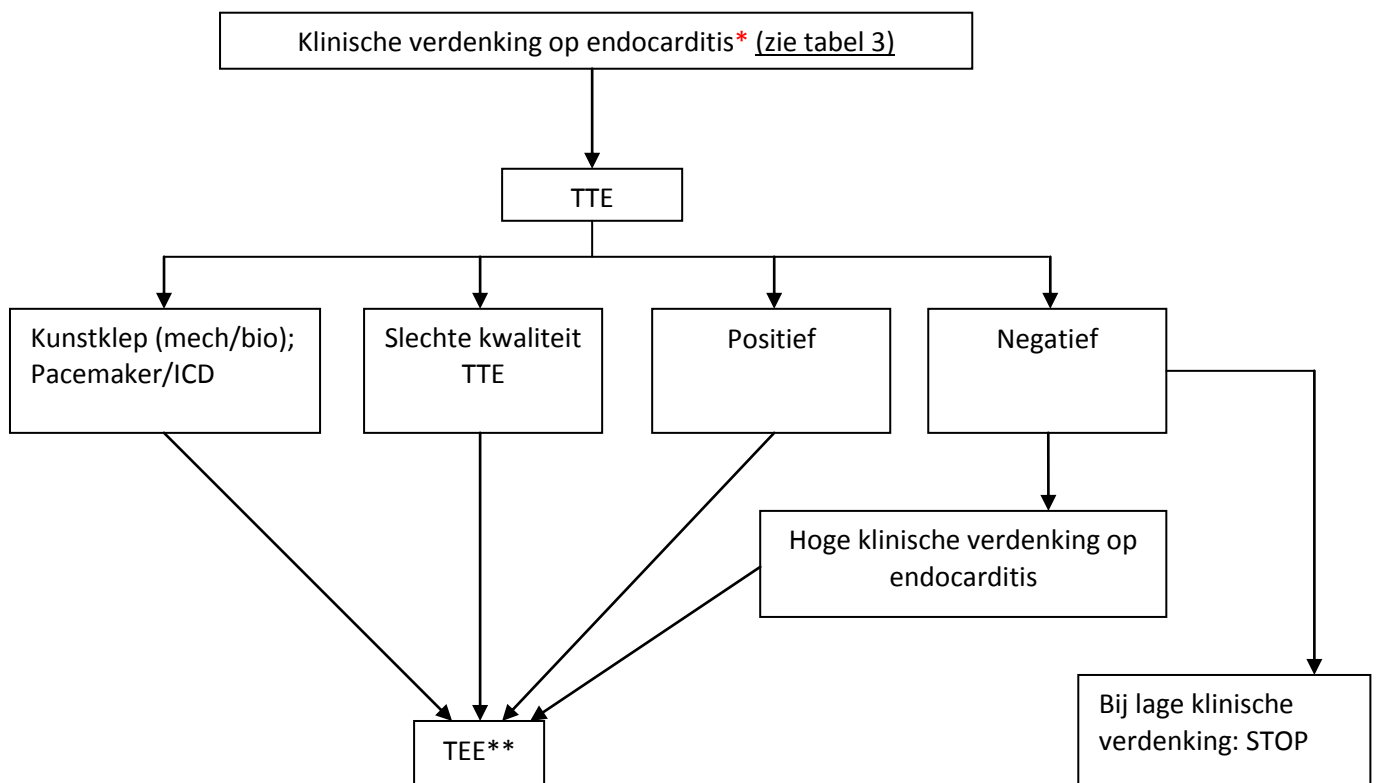
1. Cardioloog *
2. Internist-infectioloog (pieper 77007)

3. De oogarts (via toestel 12518; vraagstelling: Roth spots?)
4. De neuroloog, bij iedere verdenking op cerebrale embolieën of intracerebraal mycotisch aneurysma (pieper 77579)

* Afhankelijk van de mate van verdenking zal een TTE (transthoracaal echocardiogram) en/of een TEE (transoesofageaal echocardiogram) aangevraagd worden door de consulent cardiologie (zie onderstaand algoritme in figuur 1; ESC guidelines 2009). Als uitzondering op dit algoritme wordt in geval van een bewezen *S. aureus* bacteriëmie altijd zowel een TTE als een TEE verricht.

Een negatief echocardiogram (TTE en TEE) sluit endocarditis niet uit, m.n. niet bij slechte opneembaarheid en aan bij aanwezigheid van kunstmateriaal in het hart. Bij aanhoudende verdenking is het raadzaam om een echocardiogram te herhalen. Wanneer m.b.v. TTE een endocarditis is vastgesteld dan is het advies om een TEE te verrichten (m.n. om complicaties op te sporen: fistels, abcesvorming, pseudo-aneurysma, etc).

Figuur 1. Stroomdiagram echocardiografie bij verdenking endocarditis (ESC guideline 2009)



* Als uitzondering op dit algoritme wordt in geval van een bewezen *S. aureus* bacteriëmie altijd zowel een TTE als een TEE verricht.

** Wanneer de initiële TEE negatief is, maar de verdenking op endocarditis blijft: herhaal TEE na 7-10 dagen

De volgende consulten worden aangevraagd bij een diagnose endocarditis:

1. Medisch microbioloog om behandeladvies te geven op grond van de kweekuitslagen en evt. aanvullende diagnostiek te verrichten: sein 77856/77857.
2. Thoraxchirurg (ook wanneer er op dat moment (nog) geen indicaties voor chirurgische interventie lijkt te bestaan). In dat geval kan dit naar een tijdstip binnen kantooruren worden uitgesteld): collega Natour's mobiel 41865 (b.g.g. dienstdoend thoraxchirurg via tel. no. 12328)
3. Device-cardioloog bij aanwezigheid van een PM of ICD systeem: dr. Maass (sein 77474), dr. Rienstra (sein 77439), of via de dienstdoende cardioloog (sein 77401).

3. Behandeling

1. Medicamenteus:

De duur, dosering en toedieningswijze van de antibiotica worden bepaald i.o.m. de arts-microbioloog en internist-infectioloog. De empirische therapie staat weergegeven in tabel 4.*

Elke patiënt met een endocarditis zal besproken worden tijdens de eerstvolgende infectiebespreking op de woensdagmiddag (bespreekruimte E4va, 15:30-16:30 uur), aanmelding vindt plaats door de behandelaren van het opnemend specialisme bij de consulent infectieziekten (77007). De lijst van de te bespreken patiënten wordt ook verstuurd naar de consulent cardiologie. Op de bespreking wordt naast de keuze van de antimicrobiële therapie ook de duur van de behandeling vastgesteld.

* Antibiotica moeten bij endocarditisbehandeling langdurig in hoge doses intraveneus worden toegediend en bij voorkeur bactericide zijn, aangezien in de vegetatie micro-organismen vaak in hoge dichtheid (10^9 CFUs/gram) aanwezig zijn, in een metabool inactieve groeifase verkeren en omgeven zijn door trombocyten, fibrine en biofilm. Hierdoor zijn deze slecht toegankelijk voor fagocyterende cellen en relatief ongevoelig voor antimicrobiële therapie.

M.b.t. de empirische therapie wordt onderscheid gemaakt tussen een acuut en een subacuut beloop, en tussen een native hartklep en een kunstklep.

Acute infectieuze endocarditis is een fulminant ziektebeeld dat vaak gepaard gaat met een snelle klepdestructie en perivalvulaire en/of metastatische abscessen. De aandoening wordt veroorzaakt door virulente micro-organismen, zoals *S. aureus*, en ontstaat vaak op een voorheen normale hartklep. Bij een acute endocarditis is onmiddellijke therapie geïndiceerd, echter nooit voordat er bloedkweken zijn afgenomen (zie diagnostiek).

Subacute endocarditis ontstaat meestal op een al eerder beschadigde hartklep door relatief avirulente micro-organismen, zoals vergroenende streptokokken. Het beloop is traag en metastatische abscessen zijn zeldzaam. Bij de subacute vorm kan in de meeste gevallen gewacht worden op de resultaten van de bloedkweek en, op geleide van de determinatie en de MIC van een antibioticum, met de behandeling gestart worden.

N.B. Het klinisch verschil tussen een acuut en subacuut beloop is niet specifiek voor een bepaalde verwekker!

Tabel 4. Empirische antibiotische behandeling

Empirische antibiotische behandeling van volwassen patiënten met infectieuze endocarditis; de toediening is steeds intraveneus	
Natieve klep; acuut begin en fulminant verloop, of intraveneus druggebruik:	flucloxacilline 2 g 6 dd óf 12 g continu IV Bij penicilline allergie: vancomycine 15 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 1 g) 2 dd IV + gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd IV
Natieve klep; subacuut begin en langdurig beloop:	benzylpenicilline 2 x 10 ⁶ IU 6 dd + gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd Bij penicilline allergie: vancomycine 15 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 1 g) 2 dd IV + gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd IV
Kunstklep:	vancomycine 15 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 1 g) 2 dd + gentamicine 3 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd

Bij penicilline overgevoeligheid kan uit een aantal alternatieven gekozen worden waarbij de keuze afhankelijk is van het type allergie. Wanneer er sprake is van een niet-ernstige allergie (dus *geen* type 1 allergische reactie in verleden) kan gekozen worden voor een cefalosporine zoals cefazoline 3 dd 2 g IV (doorgaans als vervanging voor flucloxacilline) of ceftriaxon 1 dd 2 g IV (doorgaans als vervanging van penicilline). Bij een ernstige IgE-gemedieerde penicilline allergie (type 1) wordt vanwege mogelijke kruisovergevoeligheid met cefalosporines gekozen voor vancomycine. Het nadeel van vancomycine is de mogelijke ototoxiciteit en nefrotoxiciteit (zeldzaam) en de noodzaak van langzame infusie omdat er anders kans is op het 'red-man-syndroom'.

Van de vancomycine en gentamicine dienen spiegels te worden gecontroleerd, frequentie i.o.m. internist-infectioloog of arts-microbioloog en ziekenhuisapotheker.

2. Chirurgisch: de operatie-indicatie wordt gesteld t.t.v. van de cardio-chirurgische bespreking. De bij de behandeling betrokken cardioloog bespreekt de patiënt met de cardiothoracaal chirurg (doorgaans vergaderkamer hartcatheterisatie-afdeling). Tijdens de operatie zal de chirurg weefsel voor kweken, moleculair onderzoek en histologie insturen naar de medische microbiologie en de pathologie. Naast conventioneel onderzoek (microscopie en kweek) is broad range PCR gebaseerde diagnostiek (op het 16S rRNA gen) gevolgd door sequencing van grote waarde. Dit onderzoek kan bacterieel DNA aantonen en vervolgens, door het bepalen van de base-paar volgorde, naar de verwekker leiden, en moet standaard verricht worden in een dergelijk geval.

Indicaties voor operatie staan in tabel 5.

Voor operatie check:

- a. Noodzaak voor CAG
- b. Noodzaak voor focusonderzoek mondheelkunde/KNO

3. Behandeling van een bewezen of vermoedelijke pacemaker of ICD endocarditis:
Bij een bewezen geïnfecteerd cardiaal device systeem vindt antibiotische behandeling plaats volgens de eerdere aanbevelingen en daarnaast is percutane extractie van het gehele systeem geïndiceerd, onafhankelijk van vegetatiegrootte (evidence klasse I). Bij zeer grote vegetaties kan chirurgische extractie overwogen worden (klasse IIb). Snel verwijderen van kunstmateriaal is wenselijk. Bij incomplete extractie of gedestrueerde tricuspidalisklep mag een chirurgische extractie overwogen worden (klasse IIa). Bij vermoeden van een device endocarditis extractie overwegen (klasse IIa). Bij linkszijdige endocarditis en gelijktijdig cardiaal device in situ mag een extractie overwogen worden (klasse IIb).
De noodzaak voor re-implantatie moet kritisch beoordeeld worden (klasse I). Bij indicatie voor re-implantatie dient men te wachten tot antibiotische therapie is afgerond en follow-up kweken negatief zijn (klasse IIa). Geen tijdelijke PM draad plaatsen (klasse III). Bij noodzaak voor instantane implantatie dient dit een epicardiaal systeem te zijn.

4. Follow-up tijdens de behandeling

Tijdens de antibiotische behandeling dient de volgende diagnostiek verricht worden:

- Dagelijks: anamnese en lichamelijk onderzoek: cave septische embolieën en decompensatio cordis
- 3x/week: ECG (geleidingsstoornissen?)
- 3x/week: Hb, Ht, L, T, Na, K, ureum, kreat, CRP
- 1x/week: leverenzymen
- Afhankelijk van antibioticum: serumspiegels (o.a. vancomycine en gentamicine)
- Echocardiografie:
 - o Gedurende de behandeling ten minste 1x
 - o Aan het eind van de medicamenteuze behandeling
 - o Bij hemodynamische achteruitgang, tekenen van hartfalen en ongecontroleerde infectie

Tabel 5. Indicaties voor en timing van chirurgie bij endocarditis:

Hartfalen		Timing-Operatie	Evidence Klasse	Level
<p>1. 1A 1B</p> <p>Met één van de volgende kenmerken</p> <p>leidend tot</p>	<p>Aorta klep of mitraal klep endocarditis Kunstklep endocarditis</p> <p>A. ernstige acute klep insufficiëntie B. klep obstructie C. fistelvorming</p> <p>A. refractaire longoedeem B. cardiogene shock</p>	Acuut	1	B
<p>2. 2A</p> <p>Met één van de volgende kenmerken</p> <p>leidend tot</p>	<p>Aorta klep of mitraal klep endocarditis</p> <p>A. ernstige acute klep insufficiënte B. klep obstructie</p> <p>A. hartfalen B. echografisch slechte hemodynamica vroeg sluiting mitraalklep pulmonale hypertensie</p>	Spoed	1	B
<p>3. 3A</p> <p>Met één van de volgende kenmerken</p>	<p>Aorta klep of mitraal klep endocarditis Ernstige prothese dehiscentie</p> <p>A. ernstige klep insufficiëntie zonder hartfalen</p>	Electief	2a	B
<p>4. Rechter hartfalen secundair aan tricuspidalis insufficiëntie met slechte respons op diuretica</p>		Urgent / spoed	2a	C

Onbehandelde / ongecontroleerde Infectie	Timing-Operatie	Evidence Klasse	Level
1 Locale infecties - abscessen, fistel, vegetatie, vals aneurysma	Urgent	1	B
2 Koorts en positieve bloedkweek 7-10 dagen, niet gerelateerd aan andere pathologie	Urgent	1	B
3 Infectie secundair aan schimmels of multiresistente organismen	Urgent / electief	1	B
4 Endocarditis van prothesemateriaal door stafylokokken of Gram-negatieve bact.	Urgent / electief	2a	C
Preventie van embolieën			
1 Aortaklep / mitraalklep / klepprothese endocarditis met grote vegetaties (> 10mm) gediagnosticeerd na symptomen van embolieën ondanks antibiotica therapie	Urgent	1	B
2 Aortaklep / mitraalklep / klepprothese endocarditis met grote vegetaties (> 10mm) met hartfalen, persisterende infectie, abces vorming	Urgent	1	C
3 Aortaklep / mitraalklep / klepprothese endocarditis met geïsoleerde grote vegetaties (> 15 mm)	Urgent	2b	C
4 Persisterende tricuspidaalklep vegetaties (>20 mm) na recidiverende long embolie	Urgent / Electief	2a	C

4. Follow-up na de behandeling

Wanneer de patiënt ontslagen wordt na een geslaagde behandeling voor endocarditis, dient adequate nazorg geregeld te worden. Een goede behandeling stopt dus niet ten tijde van het ontslag:

- a) Bespreek de mogelijkheid van hartrevalidatie na opname
- b) Wijs op de noodzaak van endocarditis profylaxe (zie richtlijn Nederlandse Hartstichting)
- c) Geef instructies wat te doen bij klachten
- d) Welke klachten kunnen passen bij recidief endocarditis?
- e) Wijs op belang van goede orale hygiëne
- f) Polikliniekafspraak op 1, 3, 6 en 12 maanden na opname. Bij bijzondere verwekkers ook controle op de polikliniek infectieziekten

Stroomdiagrammen endocarditis

