

Trenger pasienter med ventrikkelseptumdefekt endokardittprofylakse?

Sammendrag

Bakgrunn. Pasienter med ventrikkelseptumdefekt anses å ha høyere risiko for infeksøs endokarditt enn normalbefolkningen. De skal derfor ha antibiotikaprofylakse før inngrep med fare for bakteriemi. De siste årene er det imidlertid blitt publisert flere studier som trekker denne praksisen i tvil.

Materiale og metode. Vi diskuterer risiko for endokarditt og indikasjon for antibiotikaprofylakse hos pasienter med ventrikkelseptumdefekt etter litteratursøk i Medline.

Resultater. Pasienter med perimembranøse og subvalvulære ventrikkelseptumdefekter har høyere risiko for endokarditt enn normalbefolkningen. De fleste risikopasienter utvikler endokarditt uavhengig av prosedyrer. Det er uenighet om anbefalte retningslinjer for antibiotikaprofylakse har tilstrekkelig effekt.

Fortolkning. Andelen endokarditttilfeller det teoretisk er mulig å forhindre, er lav, og profylaksen gir ufullstendig beskyttelse mot endokarditt. Litteraturen gir kun støtte for at høyrisikopasienter skal motta profylakse før inngrep.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Infeksøs endokarditt har en insidens på 4,2 per 100 000 for befolkningen generelt (1). Ved flere medfødte hjertefeil er det en betydelig økt risiko for infeksøs endokarditt. Pasienter med komplekse cyanotiske hjertefeil, kunstige hjerteklaffer eller tidligere gjennomgått endokarditt regnes som høyrisikopasienter. Ventrikkelseptumdefekt blir regnet blant de hjertefeil som gir moderat økt risiko for utvikling av infeksøs endokarditt, men er tallmessig en viktig gruppe (1–3).

Det er kjent at ulike medisinske og kirurgiske inngrep kan gi bakteriemi og dermed forårsake infeksøs endokarditt hos pasienter med ventrikkelseptumdefekt. Fordi det er høy mortalitet og morbiditet ved infeksøs endokarditt, er antibiotikaprofylakse forut for bestemte inngrep innarbeidet i amerikanske og europeiske retningslinjer for disse pasientene.

I de senere årene har flere studier trukket nytten av endokardittprofylakse i tvil. Det er reist spørsmål om effekten av profylakse og det er blitt hevdet at spontan bakteriemi er viktigere enn tidligere antatt i patogenesen av infeksøs endokarditt (4–7). Det er berettiget å stille spørsmål om dagens praksis gir våre pasienter en falsk trygghet.

Hensikten med denne artikkelen er å se på hvor ofte infeksøs endokarditt forekommer ved ventrikkelseptumdefekt, og om alle pasienter med lidelsen har like høy risiko. Vi ville også belyse betydningen av defektens størrelse og lokalisasjon. Vi har også sett på hvor mange tilfeller av endokarditt man kan forhindre ved riktig bruk av antibiotikaprofylakse.

Materiale og metode

Denne artikkelen bygger på litteratur funnet ved søk i Medline. Som søkeord har vi brukt «endocarditis» kombinert med «heart septal defect, ventricular». Vi fikk 93 treff i tidsrommet fra 1985 til 2003. Vi har også brukt søkeordene «congenital heart defect» kombinert med «antibiotic prophylaxis» og «endocarditis» og fått 16 treff i samme tidsrom. Vi har gjennomgått sammendraget til alle studiene og ut ifra dette tatt stilling til om studien skulle inkluderes eller ikke. I tillegg har vi gjennomgått referanselistene til aktuelle studier. Vi har ekskludert artikler som kun er tilgjengelig på japansk, enkeltstående kasusrapporter og studier som kun diskuterer ulike lukningsmetoder av defekter.

Resultater og diskusjon

Insidensen av endokarditt blant pasienter med ventrikkelseptumdefekt ble funnet å

ligge rundt 2% i tre av studiene, mens den fjerde fant en insidens på 11% (tab 1) (8–12). Den største og kanskje viktigste av studiene, NHS-2, konkluderte med en insidens på 145 per 100 000 pasientår (10). Dette representerer en klart økt risiko i forhold til hele befolkningen som har en risiko på 4,2 per 100 000 pasientår (1).

Risikofaktorer

I to studier med til sammen 25 endokarditttilfeller, ble det funnet at bare pasienter med perimembranøse eller subvalvulære ventrikkelseptumdefekter utviklet endokarditt (8, 9). Det er derfor mulig at muskulære defekter representerer langt mindre risiko for endokarditt enn de perimembranøse og subvalvulære.

Risikoen for endokarditt er mindre ved defekter som blir kirurgisk lukket enn ved dem som forblir åpne, med mindre det foreligger restshunt etter operasjonen. Gersony og medarbeidere fant at risikoen var dobbelt så høy ved åpne defekter som ved de kirurgisk lukkede (10). Dette ble støttet av Neumayer og medarbeidere (9). Ifølge amerikanske retningslinjer skal pasienter med kirurgisk lukkede defekter kun motta antibiotikaprofylakse i seks måneder etter korreksjon (2). For pasienter med defekter som er lukket ved kateterbaserte teknikker, er dataene for sparsomme til at de amerikanske retningslinjene gir anbefalinger (2). Vanlig praksis i Norge er å gi profylakse de første seks månedene etter korreksjon. Vi har ikke kunnet finne holdepunkter for noen sammenheng mellom størrelse av defekten og risiko for endokarditt (10).

Risikoen for endokarditt øker derimot med økende alder. Gersony og medarbeidere fant en frekvens på 106 per 100 000 personår i gruppen under 18 år, mot 186 per 100 000 personår i gruppen over 18 år (10). Gjennomgått endokarditt øker også risikoen for ny endokarditt (13) og er et argument for

Hovedbudskap

- Det er liten risiko for endokarditt ved muskulære ventrikkelseptumdefekter
- De med perimembranøse og subvalvulære defekter er høyrisikogrupper for endokarditt
- Endokarditt utvikles oftest uavhengig av prosedyrer, og antibiotikaprofylakse er kun delvis effektiv

Helga Midtbø

helgamit@online.no

Seksjon for pediatri

Institutt for klinisk medisin

Asle Hirth

Hjerteavdelingen

Gunnar Norgård

Gottfried Greve

Seksjon for pediatri

Institutt for klinisk medisin

Haukeland Universitetssjukehus

5021 Bergen

lukking av en ellers hemodynamisk betydningsløs ventrikkelseptumdefekt.

Effekt av antibiotikaprofylakse

Det finnes ingen randomiserte, kliniske studier som viser effekt av profylakse. Dagens praksis er basert på dyreforsøk og pasient-kontrollstudier. I tabell 2 er fire viktige pasient-kontrollstudier gjennomgått i et forsøk på å estimere beskyttelseeffekten av antibiotikaprofylaksen (4–7, 14). Et felles problem for disse studiene er at få individer er inkludert.

van der Meer og medarbeidere hadde i sin studie samlet alle endokarditttilfellene i Nederland over to år (14,5 millioner innbyggere). Endokarditt utviklet seg innen 30 dager etter prosedyre hos 25 (13 %) av 197 pasienter med endokarditt og hjerteanomali. Fem hadde mottatt profylakse før inngrepet. I denne studien ville altså optimal administrasjon av en 100 % effektiv profylakse maksimalt kunnet forhindre 20 tilfeller. Dette utgjør 6 % av de 349 som i studien hadde endokarditt med affeksjon av eget klaffeapparat (5). Denne konklusjonen blir støttet av Strom og Lacassin med medarbeidere. I deres studier var kombinasjonen risikopasient og nylig gjennomgått prosedyre henholdsvis 11 % og 3 % av de totale endokarditttilfellene (4, 7). Samlet viser disse studiene at de fleste pasientene med hjerteanomali utvikler endokarditt uavhengig av prosedyrer. Andelen tilfeller av endokarditt som kan forhindres, er altså lav.

Følges profylakseanbefalingene?

Tabell 3 viser andelen risikopasienter som faktisk mottar profylakse. Studiene baserer seg på spørreskjemaer delt ut til leger, tannleger og risikopasienter (15, 16).

Det er også interessant å merke seg at i to studier er tannbehandling ikke funnet assosiert med økt risiko for endokarditt hos risikopasienter, se tabell 4 (4, 7). Det er stor enighet om at god tannhelse og munnhygiene er svært viktig hos risikopasienter (6, 17).

Det er et paradoks at insidensen av infeksøs endokarditt ikke har gått ned siden antibiotikaprofylaksen ble innført i 1940-årene (1). En forklaring er at profylaksen forhindrer for få endokarditttilfeller til at det vises på statistikken. Dette kan komme av flere forhold. Litteraturen peker på at de fleste risikopasienter utvikler endokarditt som et resultat av spontan bakteriemi, uavhengig av prosedyrer. Beskyttelseeffekten av profylaksen er i studier trukket i tvil, og det er også vist at risikopasienter ikke mottar adekvat profylakse før prosedyrer. Vi savner imidlertid en større, klinisk studie på området. Basert på dagens studier er det vanskelig å si noe sikkert om verdien av endokardittprofylaksen, men litteraturen gir god grunn til å stille spørsmål ved dagens praksis (18).

Konklusjon

Pasienter med perimembranøs og subvalvulær ventrikkelseptumdefekt har betydelig

Tabell 1 Hvor mange med ventrikkelseptumdefekt (VSD) som utvikler infeksøs endokarditt

Førsteforfatter, år	Antall pasienter	Antall med infeksøs endokarditt	Lokalisasjon av VSD
Gabriel, 2002 (8)	229	4 (2 %)	Alle perimembranøse
Neumayer, 1998 (9)	188	21 (11 %)	Alle subvalvulære
Gersony (NHS-2), 1993 (10)	1 347	32 (2 %)	Ikke angitt
		(145 per 100 000 pasient per år)	
van Hare, 1987 (11)	381	7 (2 %)	Ikke angitt
Backer, 1993 (12)	141	0	Postoperativ studie etter frivillig lukking av små VSD

Tabell 2 Estimert beskyttelseeffekt av antibiotikaprofylakse. Med pasienter menes personer med diagnostisert endokarditt (uansett predisponerende årsak). For hver pasient er det en endokardittfrisk kontrollperson. Pasienter og kontrollpersoner samsvarer med hensyn til alder og hjertestatus

Studie – førsteforfatter, år	Andel pasienter som mottok profylakse	Andel kontrollpersoner som mottok profylakse	Estimert beskyttelseeffekt av profylaksen (% som unngår endokarditt ved profylaksebruk)
Strom, 1998 (4)	6 av 273 (2 %)	2 av 273 (0,7 %)	Ikke oppgitt, for små tall
Lacassin, 1995 (7)	6 av 26 (23 %)	6 av 22 (27 %)	20 %
van der Meer, 1992 (5, 6)	8 av 48 (17 %)	25 av 96 (26 %)	Ikke oppgitt, for små tall (estimert til 49 %)
Imperiale, 1990 (14)	1 av 8 (13 %)	15 av 24 (63 %)	91 %

Tabell 3 Andelen pasienter med økt risiko for endokarditt som mottar profylakse før prosedyrer der profylakse er indisert. I Forbat og medarbeidere ble spørreskjemaet besvart av 100 % av pasientene, 55 % fra allmennlegene og ca. 30 % fra tannlegene. I Gohlke-Bärwolf og medarbeidere var svarprosenten 100 % for pasientene og 31 % for tannlegene

Studie – førsteforfatter, år	Andel risikopasienter som mottar profylakse før inngrep	
	Rapportert fra	Rapportert fra pasienter
Forbat, 1993 (15)	Tannleger: 100 % Allmennleger: 97 %	44 %
Gohlke-Bärwolf, 1995 (16)	Tannleger: 77 %	63 %

Tabell 4 Andel pasienter og kontrollpersoner som har gjennomført tannbehandling mindre enn tre måneder før endokardittdebut eller studiedeltakelse. Pasienter er personer med diagnostisert endokarditt. For hver pasient er det en endokardittfrisk kontrollperson som samvarer i alder, hjertestatus og profylaksebruk

Studie – førsteforfatter	Andel pasienter og kontrollpersoner som har gjennomført tannbehandling	
	Pasienter	Kontrollpersoner
Strom (4)	23 % (63 av 273)	23 % (64 av 273)
Lacassin (7)	22 % (37 av 171)	19 % (33 av 171)

større risiko for endokarditt enn pasienter med muskulære ventrikkelseptumdefekter. Pasienter med perimembranøs og subvalvulær type bør regnes som høyrisikogrupper. Vi har ikke kunnet finne holdepunkter for at pasienter med muskulære ventrikkelseptumdefekter har økt risiko i forhold til normalbefolkningen. De fleste risikopasienter utvikler endokarditt uavhengig av prosedyrer. Antibiotikaprofylakse til risikopasienter er kun delvis effektiv, og andel av risikopasienter som faktisk bruker profylakse er lav. Den gjennomgåtte litteraturen gir kun støtte for at høyrisikopasienter skal motta profylakse før inngrep.

Manuskriptet ble godkjent 11.5. 2005.

Litteratur

1. Karchmer AW. Infective endocarditis. I: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6 utg. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001: 1723–50.
2. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997; 277: 1794–1801.
3. Brubakk O, Bruun JN, Hovig B et al. Antibiotikaprofylakse mot bakteriell endokarditt. Tidsskr Nor Lægeforen 1992; 112: 466–71.
4. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. Ann Intern Med 1998; 129: 761–9.

>>>

5. van Der Meer JTM, van Wijk W, Thompson J. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992; 339: 135–9.
6. van der Meer JTM, Thompson J, Valkenburg HA et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. II. Antecedent procedures and use of prophylaxis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1869–73.
7. Lacassin F, Hoen B, Leport C et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995; 16: 1968–74.
8. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P et al. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1066–71.
9. Neumayer U, Stone S, Sommerville J. Small ventricular septal defects in adults. *Eur Heart J* 1998; 19: 1573–82.
10. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993; 87 (suppl 1): 121–6.
11. van Hare GF, Soffer LJ, Sivakoff MC et al. Twenty-five-year experience with ventricular septal defect in infants and children. *Am Heart J* 1987; 114: 606–14.
12. Backer CL, Winters RC, Zales VR et al. Restrictive ventricular septal defect: How small is too small to close? *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1014–9.
13. Li W, Sommerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J* 1998; 19: 166–73.
14. Imperiale TF, Horwitz RI. Does prophylaxis prevent postdental infective endocarditis? A controlled evaluation of protective efficacy. *Am J Med* 1990; 88: 131–6.
15. Forbat LN, Skehan JD. Failure of provision of antibiotic prophylaxis for «at risk» cardiac patients: impetus for improvement required from cardiologists. *Eur Heart J* 1993; 14: 812–8.
16. Gohlke-Bärwolf C, Rost M, Roskamm H. Prevention of bacterial endocarditis in Germany. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl B): 110–3.
17. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA et al. Risk factors for infective endocarditis. Oral hygiene and non-dental exposures. *Circulation* 2000; 102: 2842–8.
18. Durack DT. Antibiotics for prevention of endocarditis during dentistry. Time to scale back? *Ann Intern Med* 1998; 129: 829–31.