



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Endokarditt i Nord-Norge 2016-2017

Pasienter innlagt på sykehus i Nord-Norge med infeksjøs endokarditt

Sindre Skåland

Masteroppgave i Medisin profesjonsstudium MED-3950 august 2020

Forord

Hjertemedisin er et medisinsk fagfelt som undertegnede har hatt stor interesse for helt siden starten av medisinstudiet. Da tema og veileder for masteroppgaven skulle velges ble det derfor naturlig å kontakte en lege på hjertemedisinsk avdeling. David Johansen er generell indremedisiner, lege i spesialisering hjertemedisin på Hjertemedisinsk avdeling ved Universitetssykehuset Nord-Norge Tromsø og førsteamanuensis II ved UiT - Norges arktiske universitet. Han sa seg villig til å være min veileder og foreslo infeksøs endokarditt som tema. Infeksøs endokarditt er en diagnose som krever tverrfaglig samarbeid mellom ulike legespesialister, deriblant hjertemedisinere, infeksjonsmedisinere, mikrobiologer, radiologer og thoraxkirurger. Ved å velge infeksøs endokarditt som tema for masteroppgaven fikk jeg et godt innblikk i ulike aspekter ved denne sykdomstilstanden, inkludert viktigheten av tverrfaglig samarbeid, noe som utvilsomt vil være av stor verdi i framtidig yrkesutøvelse.

Sammen med Vegard Skogen, infeksjonsmedisinere ved Universitetssykehuset Nord-Norge Tromsø og førsteamanuensis II ved UiT - Norges arktiske universitet, opprettet David Johansen et kvalitetsregister for infeksøs endokarditt i Helse Nord regionale helseforetak 01.01.2016. Registeret ble opprettet på bakgrunn av at det ble avdekket høy mortalitet av infeksøs endokarditt i Helse Nord regionale helseforetak i to rapporter utgitt i 2011 og 2014 (1;2). Rapporten fra 2014 konkluderte også med at bruk av data fra Norsk pasientregister gav opphav til betydelig usikkerhet, og understreket dermed behovet for et kvalitetsregister (2).

David Johansen og Vegard Skogen har sammen med lege i spesialisering Maja Stein Eilertsen drevet Nordnorsk Kvalitetsregister for Endokarditt siden 2016. I 2019 ble også Brage Håheim, lege i spesialisering ved Universitetssykehuset Nord-Norge Tromsø, med i registeret. Sammen har de fire registrert pasienter innlagt på sykehus i Helse Nord regionale helseforetak med infeksøs endokarditt, der dataene har blitt samlet inn fortløpende. Undertegnede har vært så heldig å få være med i denne gruppen fra høsten 2018, og har bidratt med registrering av pasienter innlagt i perioden 2016-2019 siden våren 2019. Dataene som har blitt samlet inn i perioden 2016-2017 er grunnlaget for denne masteroppgaven.

Jeg vil takke min hovedveileder David Johansen, biveileder Vegard Skogen, Maja Stein Eilertsen og Brage Håheim for at jeg fikk ta del i arbeidet med Nordnorsk Kvalitetsregister

for Endokarditt, for at jeg fikk bruke data fra registeret i min masteroppgave og for all hjelp og støtte underveis i arbeidsprosessen. Jeg vil også takke Helse Nord IKT og Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering for all hjelp med registeret og for hjelp til uttak av data fra registeret. En stor takk må også rettes til min samboer Eline Sol Garthsdatter Tylden for revidering og for all hjelp og støtte under arbeidet med denne masteroppgaven.

Tromsø, 31.08.2020

Sindre Skåland

Sindre Skåland

Innholdsfortegnelse

FORORD	I
SAMMENDRAG	IV
BAKGRUNN.....	IV
MATERIALE OG METODE.....	IV
RESULTATER	IV
KONKLUSJON.....	IV
FORKORTELSER	V
INNLEDNING	1
MATERIALE OG METODE	7
RESULTATER	9
DISKUSJON	14
KONKLUSJON	20
REFERANSER	21
TABELLER	24
TABELL 1 - MODIFISERTE DUKES KRITERIER OG ESC 2015 MODIFISERTE DIAGNOSTISKE KRITERIER FOR IE.....	24
TABELL 2 - MORTALITET	26
TABELL 3 - KARAKTERISTIKA VED PASIENTER INNLAGT PÅ SYKEHUS I HELSE NORD MED DIAGNOSEN IE.....	27
TABELL 4 - MODIFISERTE DUKES KRITERIER - OPPFYLTE HOVEDKRITERIER OG BIKRITERIER.....	28
TABELL 5 - TYPE IE SPESIFISERT	29
TABELL 6 - MIKROBER I BLODKULTUR	29
FIGURER	31
FIGUR 1 - ESC 2015 ALGORITME FOR DIAGNOSTISERING AV IE	31
FIGUR 2 - ALDERSFORDELING	32
FIGUR 3 - OPPFYLTE MODIFISERTE DUKES KRITERIER FOR SIKKER ELLER MULIG ENDOKARDITT	32
FIGUR 4 - TYPE IE.....	33
FIGUR 5 - BEHANDLINGSRESULTAT	33
VEDLEGG	34
VEDLEGG 1 - SAMTYKKESKJEMA	34
SAMMENDRAG AV KUNNSKAPSEVALUERINGER	36

Sammendrag

Bakgrunn

I 2016 ble Nordnorsk Kvalitetsregister for Endokarditt etablert. Pasienter innlagt på sykehus i Helse Nord regionale helseforetak med diagnosen infeksøs endokarditt blir registrert fortløpende i registeret. Data fra 2016-2017 ble hentet ut fra dette registeret og analysert for å beskrive pasientene med hensyn til insidens, mortalitet, kliniske karakteristika, diagnostikk og behandling.

Materiale og metode

95 pasienter ≥ 18 år med norsk statsborgerskap ble registrert i tidsrommet 01.01.2016-31.12.2017. Disse dataene ble hentet ut våren 2020 og analysert i dataprogrammet SPSS 26, der toutsvalgs t-test, Welch t-test, Mann-Whitney U-test, kji-kvadrattesten og Fishers eksakte test ble brukt for å teste forskjeller mellom grupper. P-verdi $< 0,05$ ble regnet som statistisk signifikant.

Resultater

Insidensen av infeksøs endokarditt i Helse Nord regionale helseforetak i perioden 2016-2017 var 12,3 per 100 000 innbyggere per år. Intrahospital mortalitet var 13,7 % og 1-års mortalitet var 23,2 %. Av de opererte pasientene (32,6%) var 1-års mortalitet signifikant lavere enn for pasienter som ikke ble operert. Det var ingen signifikant forskjell i mortalitet mellom pasienter innlagt og ikke innlagt på Universitetssykehuset Nord-Norge Tromsø i løpet av pasientforløpet. Majoriteten (72,6 %) av pasientene i totalpopulasjonen var menn, og det var signifikant flere kvinner blant pasientene som døde under behandling sammenlignet med pasientene som ble utskrevet levende. Pasientene var i hovedsak eldre, der gjennomsnittlig alder var 67 år og median alder var 69 år. Gjennomsnittlig liggetid var 48 dager og median liggetid var 42 dager. Vanligste type endokarditt var nativ venstresidig endokarditt (56,8 %) og proteseendokarditt (31,6 %). Hyppigste forekommende mikrober i blodkultur var *Staphylococcus aureus* (29,5 %), alfa-hemolytiske streptokokker (24,2 %), *Enterococcus faecalis* (20,0 %) og koagulase-negative stafylokokker (8,4 %). Flertallet av pasientene (88,4 %) fikk utført transøsofagal ekkokardiografi som del av diagnostikken.

Konklusjon

Insidensen av infeksøs endokarditt var høy i Helse Nord regionale helseforetak i perioden 2016-2017, med en relativt lav intrahospital mortalitet sammenlignet med Ålesund, Europa og flere andre verdensdeler. 1-års mortalitet for opererte pasienter var signifikant lavere enn for ikke-opererte pasienter. En høy andel pasienter får utført transøsofagal ekkokardiografi som del av diagnostikken, noe som vitner om god diagnostisk praksis.

Forkortelser

CIED; Kardielle implanterbare elektroniske enheter

CT; Computertomografi

ESC; European Society of Cardiology

Helse Nord; Helse Nord regionale helseforetak

HF; Helseforetak

ICD; Implanterbar hjertestarter

IE; Infeksiøs endokarditt

MR; Magnettomografi

NKE; Nordnorsk Kvalitetsregister for Endokarditt

NPR; Norsk pasientregister

PET/CT; Positronemisjonstomografi/computertomografi

SKDE; Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering

SPECT/CT; Singel foton-emisjons-computertomografi/computertomografi

SSB; Statistisk sentralbyrå

TAVI; Transkateter Aorta Ventil Implantasjon-klaff

TTE; Transthorakal ekkokardiografi

TØE; Transøsofagal ekkokardiografi

UiT; Universitetet i Tromsø - Norges arktiske universitet

UNN; Universitetssykehuset Nord-Norge

Innledning

Infeksiøs endokarditt (IE) er en inflammasjon i endokard forårsaket av en infeksjon (3). Dette inkluderer blant annet infeksjon på native hjerteklaffer, hjerteklaffproteser og kardielle planterbare elektroniske enheter (CIED), der infeksjon på hjerteklaffer er vanligst (3). Infeksjonen er vanligvis forårsaket av bakterier, men kan også forårsakes av andre mikrober (3). De vanligste bakteriene som forårsaker IE er stafylokokker av typen *Staphylococcus aureus*, alfa-hemolytiske streptokokker av typen viridans-streptokokker og enterokokker (3). IE er den vanligste formen for infeksiøs hjertesykdom i Norge med en insidens på 5-8 per 100 000 personer per år, og står for omtrent 1 av 1000 innleggelser i norske sykehus (3). Globalt ligger insidensen på 1,5-11,6 per 100 000 personer per år (4).

Mortaliteten ved IE ligger på 10-25 % (3), noe som vitner om at IE er en alvorlig og potensielt livstruende sykdom. Mortalitet defineres som andelen av en gitt populasjon som dør i løpet av en gitt tidsperiode, uavhengig av dødsårsak (5). Ofte beregnes mortalitet for hver enkelt sykdom. Da er populasjonen definert som personer med en bestemt sykdom, og mortaliteten er andelen av de med sykdommen som dør i løpet av en gitt tidsperiode, uavhengig av dødsårsak. Letalitet er et annet mål på dødelighet. I motsetning til mortalitet, som ikke tar stilling til hva som var dødsårsaken, angir letaliteten hvor mange med en bestemt sykdom som dør av akkurat denne sykdommen i løpet av en gitt tidsperiode. Tidsperioden som blir brukt varierer, der det vanligste er intrahospital mortalitet, 30-dagers mortalitet og 1-års mortalitet. Dersom man bruker pasienter med IE som eksempel, vil intrahospital mortalitet angi andelen pasienter med diagnosen IE som dør på sykehus uavhengig av årsak. 30-dagers mortalitet angir andelen pasienter med diagnosen IE som dør i løpet av 30 dager etter et definert tidspunkt, eksempelvis fra diagnosetidspunkt, uavhengig av årsak. 1-års mortalitet angir andelen pasienter med IE som dør i løpet av 1 år etter et definert tidspunkt, eksempelvis fra diagnosetidspunkt, uavhengig av årsak.

En større prospektiv kohortstudie fra 2009, som inkluderte 2781 pasienter med IE innlagt på 58 ulike sykehus i 25 ulike land, fant at den intrahospitale mortaliteten var 17,7 % (6). Økt intrahospital mortalitet var assosiert med hjerteklaffproteser, økt alder, lungeødem, *Staphylococcus aureus*-infeksjon, koagulase-negativ stafylokokk-infeksjon, mitralklaffvegetasjon og paravalvulær komplikasjon. Redusert intrahospital mortalitet var

assosiert med viridans-streptokokkinfeksjon og kirurgi (6). Predisponerende faktorer for IE er mannlig kjønn, alder > 60 år, dårlig tannstatus, tidligere gjennomgått endokarditt, hjerteklaffprotese, klaffefeil med bilyd, coarctatio aortae, medfødte hjertefeil, intravenøs rusavhengighet, intravenøse katetere, invasive intravaskulære prosedyrer, CIED og kronisk hemodialyse (3;7). For høyresidig IE er særlig intravenøs rusavhengighet, CIED, intravenøse katetere og høyresidig hjerteanomali predisponerende faktorer (8). For pasienter som tidligere har gjennomgått IE er intravenøs rusavhengighet, tidligere gjennomgått IE og hemodialyse assosiert med økt risiko for å få et nytt tilfelle av IE (9). Ved nytt tilfelle av IE hos pasienter med tidligere gjennomgått IE er 1-års mortaliteten dobbelt så høy som hos pasienter med førstegangstilfelle av IE (9).

Diagnostikken av IE er utfordrende og kompleks. Dette skyldes blant annet uspesifikke symptomer og et svært variert sykdomsbilde (10), noe som vanskeliggjør tidlig identifisering av pasienter med IE. I Europa er diagnostikken basert på retningslinjene fra European Society of Cardiology (ESC) fra 2015 (figur 1) (11). Ved klinisk mistanke om IE anbefaler ESC først å bruke de modifiserte Dukes kriterier for å bekrefte mistanken (tabell 1) (12). De modifiserte Dukes kriterier som ble foreslått i 2000 er en modifisert versjon av de opprinnelige Dukes kriterier fra 1994 (13), og består av både patologiske kriterier og kliniske kriterier (12). De kliniske kriteriene består av 2 hovedkriterier og 6 bikriterier (3;12). Hovedkriteriene baserer seg på vekst av mikrober i blodkultur og funn ved ekkokardiografi, mens bikriteriene baserer seg på anamnese, kliniske funn samt blodkultur og ekkokardiografi (3;12;14). De modifiserte Dukes kriterier for sikker endokarditt er enten 2 hovedkriterier, 1 hovedkriterie og 3 bikriterier eller 5 bikriterier. De modifiserte Dukes kriterier for mulig endokarditt er enten 1 hovedkriterie og 1 bikriterie eller 3 bikriterier (1;3). Ved oppfylte modifiserte Dukes kriterier for mulig endokarditt, eller ved avkreftet endokarditt med fortsatt høy mistanke, anbefales det å gjøre videre undersøkelser. Hvilke undersøkelser som bør utføres avhenger av om pasienten har nativ hjerteklaff eller klaffeprotese. Ut fra svaret på de videre undersøkelsene kan man bruke ESC 2015 modifiserte diagnostiske kriterier for å fastslå om om pasienten har sikker, mulig eller avkreftet IE (tabell 1). ESC sine kriterier har som formål å øke sensitiviteten til de modifiserte Dukes kriterier, og derved øke den diagnostiske presisjonen, særlig ved infeksjon på fremmedlegemer som hjerteklaffproteser og CIED (11). Forskjellen på de modifiserte Dukes kriterier og ESC sine kriterier er at ESC har lagt til to kliniske hovedkriterier og endret ett bikriterie som inkluderer bildediagnostikk som magnettomografi (MR), computertomografi (CT), positronemisjonstomografi/computertomografi (PET/CT) og singel

foton-emisjons-computertomografi/computertomografi (SPECT/CT) i diagnostikken. ESC har således lagt til moderne diagnostiske metoder i de modifiserte Dukes kriterier (figur 1).

Behandlingen av IE består av antimikrobielle legemidler med eller uten kirurgi, der type legemiddel og varighet av behandling avhenger av mikrobe (3). Behandlingslengden med antibiotika for IE forårsaket av bakterier er vanligvis 2-12 uker (3), der for kort antibiotikabehandling er assosiert med residiv (15). Helsedirektorat anbefaler som minimum en behandlinglengde på 4-6 uker for venstresidig endokarditt, 2 uker for høyresidig endokarditt og 4-6 uker for proteseendokarditt (16). Ved mistanke om affeksjon av nativ hjerteklaff med viridans-streptokokker eller enterokokker er empirisk standardregime i Norge kombinasjonsbehandling med benzylpenicillin og gentamicin, mens ved mistanke om stafylokokketiologi er empirisk standardregime kombinasjonsbehandling med kloksacillin og gentamicin (17). Tidlig behandling av IE er viktig blant annet for å unngå destruksjon av klaffeapparatet med påfølgende hjertesvikt, som er den vanligste komplikasjonen (3). Andre vanlige komplikasjoner er hjerneslag forårsaket av septisk emboli, septisk embolisering til andre organer og intrakardiell abscess (6). For å unngå slike komplikasjoner er det derfor svært viktig å få sanert infeksjonen så fort som mulig, enten ved hjelp av antibiotikabehandling eller ved hjelp av kirurgi (3). Det er faglig konsensus for at pasienter med nativ venstresidig endokarditt eller proteseklaffendokarditt som utvikler hjertesvikt bør opereres (11). Det samme gjelder pasienter med ukontrollert infeksjon i form av intrakardiell abscess, pseudoaneurisme, fisteldannelse eller voksende vegetasjon, og/eller infeksjon forårsaket av sopp eller høygradig resistent mikrobe. Pasienter med nativ venstresidig endokarditt eller proteseklaffendokarditt med persisterende vegetasjon > 10 mm i diameter etter en eller flere emboliske hendelser til tross for adekvat antibiotikabehandling, og/eller vegetasjon > 10 mm i diameter assosiert med alvorlig klaffestenose eller regurgitasjon, bør også opereres (11).

Det er ikke nådd konsensus om hvorvidt kirurgi skal utføres tidlig eller sent i pasientforløpet. Pasientforløp defineres som hele sykdomsforløpet til en gitt pasient, der hele forløpet med alle innleggelse for aktuelle sykdom frem til utskrivelse ved siste sykehus inkluderes. En systematisk oversikt og meta-analyse fra 2016 konkluderte med at tidlig kirurgisk intervensjon, definert som kirurgi innen 20 dager etter diagnostetidspunkt eller ved initial innleggelse, bedret overlevelse sammenlignet med medisinsk behandling og forsinket kirurgi

utover 20 dager etter diagnosetidspunkt. Flere randomiserte kontrollerte studier var dog nødvendig for å validere disse funnene (18).

Det er vedtatt at pasienter i Helse Nord regionale helseforetak (Helse Nord) med mistanke om diagnosen IE skal overflyttes til Infeksjonsmedisinsk seksjon ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) Tromsø, der man også har tilgang på hjertekirurgi, for utredning og behandling dersom mulig. Ved UNN Tromsø diskuteres pasientene i tverrfaglige endokardittmøter med representanter fra infeksjonsmedisin, hjertemedisin og thoraxkirurgi ved UNN Tromsø. Noen av Helse Nord's IE pasienter blir likevel behandlet andre steder. Dette kan for eksempel være pasienter med en sikker diagnose som ikke hadde tålt kirurgisk behandling, hvor behandling på lokalsykehus vurderes som likeverdig. Ullevål sykehus har nasjonal kompetanse på ekstraksjon av CIED som for eksempel pacemakere og implanterbar hjertestarter (ICD), og noen pasienter overflyttes derfor dit.

I 2011 skrev medisinstudentene Sivert Eggesvik og Ståle Kjeldsen ved UiT - Norges arktiske universitet (UiT) en femteårsoppgave om IE ved UNN Tromsø (1). Journalen til pasientene innlagt på UNN Tromsø med IE i perioden 2006-2008 ble gjennomgått for å kartlegge IE ved UNN Tromsø i dette tidsrommet. I studien ble det påvist en insidens av IE ved UNN Tromsø på 5,72 per 100 000 per år, der 29,5 % av pasientene døde enten under behandling eller i løpet av 4 uker etter endt antibiotikabehandling (1). Ifølge det svenske nasjonale kvalitetsregisteret for endokarditt var den intrahospitale mortaliteten av endokarditt i Sverige på 16% i 2008 (19). En studie av endokardittpasienter innlagt på Ålesund sjukehus i perioden 1997-2006 viste en intrahospital mortalitet på 16% (14), noe som er i tråd med funnene fra det svenske nasjonale kvalitetsregisteret. Videre ble det gjort en svensk kohortstudie i 2013 , som analyserte 7603 pasienter innlagt med IE på svenske sykehus i perioden 1997-2007 (20). I denne studien ble det funnet en 30-dagers mortalitet fra diagnosetidspunkt på 10,4%. Disse funnene fra Sverige og Ålesund er ikke direkte sammenlignbare med funnene i femteårsoppgaven ved UiT fra 2011 (1), ettersom det er brukt ulike mål for mortalitet. Likevel kan resultatene tyde på at det foreligger en betydelig forskjell i mortalitet av IE ved UNN Tromsø sammenlignet med Sverige og Ålesund. I kjølvannet av femteårsoppgaven ble det derfor bestilt en rapport om IE ved sykehusene i Helse Nord fra Analyseenheten ved Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE). Rapporten ble utgitt i januar 2014, og ga oversikt over antallet IE-pasienter i Helse-Nord, kjønn, alder, bosted, behandlingssted og overflytting mellom behandlingssteder (2). Datamaterialet ble hentet ut fra Norsk

pasientregister (NPR). Rapporten fra SKDE viste en insidens av IE på 6,4-7,7 per 100 000 per år og en intrahospital mortalitet av IE på 22,7-24 % i perioden 2008-2012 i Helse Nord. Til sammenligning var intrahospital mortalitet av endokarditt i Sverige på 11 % i 2012 (21). Konklusjonen fra SKDE var at datagrunnlaget fra NPR for denne diagnosen er inkomplett og gir opphav til betydelig usikkerhet, og at det derfor bør opprettes et kvalitetsregister for endokarditt.

På bakgrunn av femteårsoppgaven ved UiT i 2011 (1) og rapporten fra SKDE i 2014 (2) ble det fra 1. januar 2016 etablert et endokardittregister for Helse Nord: Nordnorsk Kvalitetsregister for Endokarditt (NKE). Formålet med NKE var å få oversikt over IE i Helse Nord og dermed

- Redusere dødeligheten ved IE
- Utvikle og forbedre diagnostikk, behandling og oppfølging
- Dokumentere behandlingseffekt og evaluere tiltak
- Øke kunnskap og fokus på endokarditt både i fagmiljøene og i befolkningen
- Danne grunnlag for videre forskning og kvalitetsarbeid
- Bedre samarbeidet mellom sykehusene i Helse Nord

Databehandlingsansvarlig og eier av NKE er administrerende direktør i UNN helseforetak (HF). Databehandlingsansvarlig har øverste faglige myndighet og skal godkjenne vedtekter og styringsgruppe. Ved en eventuell nedleggelse av registeret vil tilhørende data forvaltes av databehandlingsansvarlig. NKE rapporterer til Databehandlingsansvarlig som evaluerer virksomheten etter nærmere fastsatte retningslinjer. NKE skal ha en faglig styringsgruppe bestående av minst 4 medlemmer. Databehandlingsansvarlig skal godkjenne styringsgruppen og se til at denne har ønsket sammensetning. Driften av registeret er finansiert av Helse Nord og UNN HF, og registeret er faglig uavhengig, det vil si at det ikke kan motta økonomisk støtte eller annen støtte fra industrien eller lignende interesser. UNN HF har det administrative ansvaret for registeret. Personvernombudet ved UNN HF skal alltid godkjenne utleveringer av data fra NKE. NKE er godkjent av Datatilsynet (22).

Det svenske endokardittregisteret har 4 kvalitetsmål for behandlingen av IE. Disse målene er at mortaliteten skal være < 10 % for menn og kvinner under behandling, > 90 % skal ha gjennomgått transøsofagal ekkokardiografi (TØE), > 75 % skal ha gjennomgått tannlegeundersøkelse i løpet av behandlingstiden og tid til korrekt antibiotikabehandling på

sykehus skal være 3 dager eller mindre. NKE har muligheten til å sammenligne seg med flere av disse kvalitetsmålene, og man kan på den måten sammenligne endokardittbehandlingen i Helse Nord med behandlingen i Sverige.

Inspirert av tidligere norske pasientserier og kohortestudier om IE fra blant annet Haukeland universitetssykehus i 1988 (23), Helse Bergen HF i 2018 (24), Ullevål sykehus i 1998 (25) og Ålesund sjukehus i 2011 (14) vil det i denne masteroppgaven utføres en pasientserie om IE i Nord-Norge. Formålet med oppgaven er å beskrive pasienter innlagt med diagnosen IE på sykehus i Helse Nord i tidsrommet 01.01.2016-31.12.2017, med hensyn til insidens, mortalitet, kliniske karakteristika, diagnostikk og behandling.

Materiale og metode

Studiepopulasjonen i denne oppgaven er pasienter registrert i NKE i tidsrommet 01.01.2016-31.12.2017. NKE inkluderer pasienter ≥ 18 år med norsk statsborgerskap som har vært innlagt på sykehus i Helse Nord med diagnosen IE, ICD-10 kode I33.0-I33.9, med oppfylte modifiserte Dukes kriterier for sikker eller mulig endokarditt. Pasienter med avkrefte endokarditt etter de modifiserte Dukes kriterier, alder < 18 år og utenlandsk statsborgerskap er ekskluderte. Alle pasienter som har blitt registrert i NKE har gitt sitt samtykke til å bli registrert ved å signere et samtykkeskjema (vedlegg 1). Der pasienten ikke var i stand til å signere eller døde før samtykke ble gitt har hovedpårørende samtykket skriftlig.

Helse Nord omfatter totalt 12 somatiske sykehus fordelt på 4 HF. Pasienter som har vært innlagt med diagnosen IE på følgende sykehus registreres i NKE:

- Finnmarkssykehuset HF: Hammerfest sykehus og Kirkenes sykehus
- UNN HF: UNN Tromsø, UNN Harstad, UNN Narvik og Longyearbyen sykehus
- Nordlandssykehuset HF: Nordlandssykehuset Bodø, Nordlandssykehuset Lofoten, Nordlandssykehuset Vesterålen
- Helgelandssykehuset HF: Helgelandssykehuset Mo i Rana, Helgelandssykehuset Sandnessjøen og Helgelandssykehuset Mosjøen

Antall personer i befolkningen i Nord-Norge (Nordland, Troms og Finnmark) som var 18 år eller eldre var 381911 per 1. januar 2016 og 384991 per 1. januar 2017 ifølge Statistisk sentralbyrå (SSB) (26). De tilsvarende tallene for Svalbard er noe påvirket av at SSB fører statistikk over antall personer i aldersgruppen 16-19 år, slik at 16- og 17-åringer har blitt inkludert i befolkningen. SSB har med andre ord ikke tall på hvor mange som er 18 år eller eldre på Svalbard. Siden totalt antall personer i aldersgruppen 16-19 år på Svalbard per 1. januar 2016 og 1. januar 2017 var henholdsvis 67 og 62 (27), er imidlertid forskjellen ubetydelig. Antall personer som var 16 år eller eldre på Svalbard var 1795 per 1. januar 2016 og 1793 per 1. januar 2017 (27). Da også pasienter som har folkeregistrert adresse et annet sted enn i Nord-Norge eller Svalbard har blitt inkludert i NKE, kunne insidensen potensielt blitt falskt forhøyet ved at flere pasienter utenom den nordnorske befolkningen ble inkludert. Det viste seg imidlertid at kun 1 av pasientene registrert i NKE i tidsrommet 01.01.2016-31.12.2017 hadde folkeregistrert adresse et annet sted enn Nord-Norge og Svalbard, og at innvirkningen på insidensen derfor var neglisjerbar. Dersom man anser Nord-Norge og

Svalbard som nedslagsfeltet for Helse Nord, utgjorde befolkningen på 18 år eller eldre 383706 personer per HF per 1. januar 2016 og 386784 personer per HF per 1. januar 2017.

Dataene som er registrert i NKE ble brukt til å utføre deskriptive statistiske analyser samt statistiske analyser som sammenlignet grupper for å beskrive IE i Helse Nord i perioden 01.01.2016-31.12.2017. Data ble hentet ut fra NKE våren 2020 og ble analysert i statistikkprogrammet SPSS 26. Intervalldata er gjengitt som gjennomsnitt med standardavvik i parentes, median med interkvartil bredde i parentes, minimumsverdi og maksimumsverdi. Nominale data har blitt gjengitt som antall med prosentandel av totalantallet i parentes. Der Levenes test viste ingen signifikant forskjell i varians mellom gruppene, ble t-outvalgs t-test brukt på normalfordelte intervalldata for å teste forskjeller i gjennomsnitt mellom gruppene. Der Levenes test viste signifikant forskjell i varians mellom gruppene, ble Welch t-test brukt på normalfordelte intervalldata for å teste forskjell i gjennomsnitt mellom gruppene. Mann-Whitney U-test ble brukt på ikke-normalfordelte intervalldata for å teste forskjell i gjennomsnitt mellom gruppene. Kji-kvadrattesten ble brukt på nominale data for å teste forskjell i proporsjoner mellom grupper. Fishers eksakte test ble brukt på nominale data der > 20 % av rutene i tabellen hadde forventede verdier som var mindre enn 5 for å teste forskjell i proporsjoner mellom grupper. P-verdi < 0,05 ble regnet som statistisk signifikant. Beregningen av insidens tok utgangspunkt i at sykehusene i Helse Nord hadde et nedslagsfelt på 383706 innbyggere per 1. januar 2016 og 386784 innbyggere per 1. januar 2017, og at det i denne helseregionen ble innlagt 36 og 59 IE-pasienter i henholdsvis 2016 og 2017.

Resultater

Totalt 95 pasienter ble registrert i NKE i tidsrommet 01.01.16-31.12.17, der 36 (37,9 %) pasienter ble registrert i 2016 og 59 (62,1 %) pasienter ble registrert i 2017. Insidensen av IE blant personer 18 år eller eldre i Nord-Norge og Svalbard var 9,4 per 100 000 innbyggere i 2016 og 15,3 per 100 000 innbyggere i 2017. Dersom man ser samlet på de 95 pasientene over en 2-års periode var insidensen 12,3 per 100 000 innbyggere per år.

Ved uthenting av data våren 2020 var 40 (42,1 %) av pasientene avdøde. 13 (13,7 %) døde under behandling, 22 (23,2 %) døde innen 1 år etter diagnosedato og 18 (18,9 %) døde utover 1 år etter diagnosedato. Intrahospital mortalitet var altså 13,7 % og 1-års mortalitet var 23,2 %. Intrahospital mortalitet for nativ venstresidig endokarditt var 17,0 % og 1-års mortalitet var 24,5 %. Intrahospital mortalitet og 1-års mortalitet for nativ høyresidig endokarditt var 0 %. Intrahospital mortalitet for proteseendokarditt var 12,9 % og 1-års mortalitet var 29,0 %. Intrahospital mortalitet og 1-års mortalitet for isolert pacemakerendokarditt var 0 %. Intrahospital mortalitet for opererte pasienter var 9,7 %, mens intrahospital mortalitet for ikke-opererte pasienter var 15,6 %. Denne forskjellen var ikke signifikant ($p=0,429$). 1-års mortalitet for opererte pasienter var 9,7 %, mens 1-års mortalitet for ikke-opererte pasienter var 29,7 %. Denne forskjellen var signifikant ($p=0,030$). Intrahospital mortalitet for pasienter innlagt på UNN Tromsø i løpet av pasientforløpet var 12,3 %, mens for pasienter ikke innlagt på UNN Tromsø var den 18,2 %. Denne forskjellen var ikke signifikant ($p=0,484$). 1-års mortalitet for pasienter innlagt på UNN Tromsø i løpet av pasientforløpet var 20,5 %, mens den for pasienter ikke innlagt på UNN Tromsø i løpet av pasientforløpet var 31,8 %. Denne forskjellen var ikke signifikant ($p=0,272$) (tabell 2).

Tabell 3 gjengir karakteristika ved pasientene som ble registrert i NKE. 69 (72,6 %) pasienter var menn og 26 (27,4 %) pasienter var kvinner. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt var 66,8 (16) år, median alder var 69 (54-81) år, yngste pasient var 25 år og eldste pasient var 92 år. Ved diagnosetidspunkt var 5 (5,3 %) pasienter under 40 år, 23 (24,2 %) pasienter var mellom 40-60 år og 67 (70,5 %) pasienter var over 60 år (figur 2). Gjennomsnittlig liggetid for pasientene var 48 (42) dager, median liggetid var 42 (27-57) dager, korteste liggetid var 4 dager og lengste liggetid var 340 dager.

Hver pasient ble i snitt innlagt 2,4 (1,6) ganger per pasientforløp, median 2 (1-3) ganger, der minste antall innleggelser per pasientforløp var 1 innleggelse og maks antall innleggelser per pasientforløp var 7 innleggelser. UNN Tromsø hadde flest innleggelser, der 73 (76,8 %) av de 95 pasientene ble innlagt minst 1 gang på dette sykehuset. 55 (57,9 %) pasienter ble innlagt 1 gang, 2 (2,1 %) pasienter ble innlagt 2 ganger, 4 (4,2 %) pasienter ble innlagt 3 ganger og 3 (3,2 %) pasienter ble innlagt 4 ganger under samme pasientforløp ved UNN Tromsø. 22 av pasientene ble ikke innlagt på UNN Tromsø i løpet av pasientforløpet. 2 (9,1%) av disse ble innlagt på Ullevål sykehus i løpet av pasientforløpet, de resterende 20 (90,9%) var kun innlagt sykehus i Helse Nord.

Flere av pasientene hadde komorbiditet. 39 pasienter (41,1 %) hadde nyresvikt (stadium 1-5), 21 pasienter (22,1 %) hadde diabetes mellitus, 8 pasienter (8,4 %) hadde malign sykdom som var aktivt behandlet de siste 5 år, 2 pasienter (2,1 %) hadde kronisk intravenøs kateter der begge var sentrale venekatetre og 11 (11,6 %) av pasientene var daværende intravenøse rusavhengige. 32 (33,7 %) pasienter hadde klaffeprotese, der 18 (18,9 %) hadde mekanisk aortaklaffprotese, 4 (4,2 %) hadde biologisk aortaklaffprotese, 9 (9,5 %) hadde Transkateter Aorta Ventil Implantasjon-klaff (TAVI) og 1 (1,1 %) hadde mekanisk mitralklaffprotese. Ingen av pasientene hadde biologisk mitralklaffprotese, MitraClip, pulmonalklaffprotese eller tricuspiddklaffprotese.

Tannstatus ved innkomst ble registrert hos 78 (82,1 %) av pasientene. 54 (69,2 %) av disse pasientene hadde egne tenner, hvorav 29 pasienter (53,7 %) hadde god tannhelse og 25 pasienter (46,3 %) hadde dårlig tannhelse. 24 (30,8 %) av pasientene hadde tannproteser. Ortopantomogram ble tatt hos 26 av de totalt 95 pasientene (27,4 %). Blant disse fant man abscess hos 1 pasient (3,8 %). 32 pasienter (33,7 %) fikk utført tannbehandling. 25 pasienter (26,3 %) fikk informasjon på sykehuset om antibiotikaproylaks i forkant av fremtidige tanninngrep og kirurgiske inngrep.

94 pasienter (98,9 %) fikk utført transthorakal ekkokardiografi (TTE) som ledd i diagnostisering, der den ene pasienten som ikke fikk utført TTE kun fikk utført TØE. 84 pasienter (88,4 %) fikk utført TØE. Alle pasientene fikk utført enten TTE eller TØE i løpet av pasientforløpet. Ved ekkokardiografi fant man at 65 pasienter (68,4 %) hadde vegetasjon, 32 pasienter (33,7 %) hadde ny insuffisiens, 2 pasienter (2,1 %) hadde abscess og 1 pasient (2,1 %) hadde klaffeløsning.

Av de 95 pasientene som ble registrert oppfylte 66 pasienter (69,5 %) kriteriene for sikker endokarditt etter de modifiserte Dukes kriterier, og 29 pasienter (30,5 %) oppfylte kriteriene for mulig endokarditt (figur 3). Ingen pasienter fikk avkreftet endokarditt etter de modifiserte Dukes kriterier for endokarditt, da dette er et eksklusjonskriterie i NKE. 81 pasienter (85,3 %) oppfylte Dukes hovedkriterie for blodkultur. Ingen hadde positiv blodkultur eller positiv serologi for *Coxiella burnetii*. 73 pasienter (76,8 %) oppfylte Dukes hovedkriterie for ekkokardiografi, 69 pasienter (72,6 %) oppfylte Dukes bikriterie for predisposisjon, 76 pasienter (80 %) oppfylte Dukes bikriterie for feber, 27 pasienter (28,4 %) oppfylte Dukes bikriterie for vaskulære fenomen, 3 pasienter (3,2 %) oppfylte Dukes bikriterie for immunologiske fenomen og 7 pasienter (7,4 %) oppfylte Dukes bikriterie for positiv blodkultur eller serologi (tabell 4).

54 pasienter (56,8 %) hadde nativ venstresidig endokarditt, 4 pasienter (4,2 %) hadde isolert nativ høyresidig endokarditt, 30 pasienter (31,6 %) hadde proteseendokarditt, 4 pasienter (4,2 %) hadde isolert pacemakerendokarditt og 3 pasienter (3,2 %) hadde annen endokarditt (figur 4). 33 pasienter (34,7%) hadde klaffeaffeksjon av nativ aortaklaff og 29 pasienter (30,5 %) hadde klaffeaffeksjon av nativ mitralklaff. 20 (21,1 %) pasienter hadde affeksjon av mekanisk eller biologisk aortaklaffprotese og 9 (9,5 %) pasienter hadde TAVI-endokarditt og 1 (1,1 %) hadde mitralklaffproteseendokarditt (tabell 5).

Hyppigste forekommende mikrober i blodkultur var *Staphylococcus aureus* hos 28 (29,5 %) pasienter, etterfulgt av alfahemolytiske streptokokker hos 23 (24,2 %) pasienter, *Enterococcus faecalis* hos 19 (20,0 %) pasienter, koagulase-negative stafylokokker hos 8 (8,4 %) pasienter og HACEK hos 2 (2,1 %) pasienter (tabell 6). 11 (11,6 %) pasienter hadde negative blodkulturer, resterende 84 (88,4 %) pasienter hadde 1 eller flere positive blodkulturer. 1 (1,1 %) av pasientene hadde oppvekst av sopp, resten av pasientene med positive blodkulturer hadde oppvekst av bakterier. 2 (18,2 %) av pasientene med negative blodkulturer fikk oppvekst av mikrober ved dyrkning av kirurgisk resektat, der den ene hadde oppvekst av alfahemolytisk streptokokk og den andre hadde oppvekst av koagulase-negativ stafylokokk. 80 (84,2 %) pasienter hadde oppvekst av 1 bakterie, 2 (2,1 %) pasienter hadde oppvekst av 2 ulike bakterier og 1 (1,1 %) pasient hadde oppvekst av 3 ulike bakterier. 1 (1,1 %) pasient hadde oppvekst av 2 bakterier og 1 soppart, der sopparten var *Candida albicans*.

Totalt 31 (32,6 %) pasienter ble operert under behandlingsforløpet, der 26 (83,9 %) var menn og 5 (16,1 %) var kvinner. Av disse hadde 25 (80,6 %) nativ venstresidig endokarditt, 3 (9,7 %) proteseendokarditt og 3 (9,7 %) isolert pacemakerendokarditt. Av pasientene med nativ venstresidig endokarditt hadde 14 (56,0 %) nativ aortaendokarditt, 6 (24,0 %) hadde nativ mitralendokarditt og 5 (20,0 %) pasienter hadde affeksjon av både aorta- og mitralklaff. Av de opererte pasientene med proteseendokarditt hadde alle aortaklaffprotese, hvorav 2 (66,7 %) hadde mekanisk aortaventil og 1 (33,3 %) hadde TAVI. Gjennomsnittlig tid fra diagnosetidspunkt til operasjon for de opererte pasientene var 11 (17) dager og median tid var 5 (1-8) dager. Korteste tid var 2 dager før diagnosedato, hvor diagnosen ble verifisert ved dyrkning av kirurgisk resektat. Lengste tid fra diagnosetidspunkt til operasjon var 67 dager. 7 (22,6 %) av de opererte pasientene er nå avdøde, hvorav 3 (9,7 %) døde under behandling og 4 (12,9 %) døde utover 1 år etter diagnosedato. Blant de avdøde opererte pasientene var gjennomsnittlig tid fra diagnosetidspunkt til operasjon 12 (18) dager, median tid var 5 (3-8 dager), korteste tid var 1 dag og lengste tid var 53 dager. Blant de opererte pasientene som fortsatt er i live var gjennomsnittlig tid fra diagnosetidspunkt til operasjon 11 (17) dager og median tid var 4 (1-11) dager. Korteste tid var 2 dager før diagnosetidspunkt, og lengste tid var 67 dager etter diagnosetidspunkt. Det var ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig tid fra diagnosetidspunkt til operasjon mellom avdøde opererte pasienter og ikke avdøde opererte pasienter ($p=0,491$).

55 (57,9 %) pasienter ble utskrevet uten antibiotika, 6 (6,3%) ble utskrevet med per os antibiotika på endokardittindikasjon, 6 (6,3 %) pasienter ble utskrevet med per os antibiotika på annen indikasjon, 15 (15,8 %) ble utskrevet med intravenøs antibiotika og 13 (13,7 %) døde under behandling på sykehus (figur 5).

Ved uthenting av data våren 2020 var 55 (57,9 %) pasienter levende og 40 (42,1 %) pasienter avdøde. Disse to gruppene ble sammenlignet. Det var signifikant flere i den levende gruppen som fikk utført tannbehandling under pasientforløpet ($p=0,020$). Det var signifikant flere opererte pasienter i den levende gruppen ($p=0,007$). Utover dette var det ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene vedrørende alder, kjønn, oppfylte modifiserte Dukes kriterier, type endokarditt, komorbiditet, intravenøs rusavhengighet eller funn i blodkultur.

22 (23,2 %) pasienter ble ikke innlagt på UNN Tromsø og 73 (76,8 %) pasienter ble innlagt på UNN Tromsø i løpet av pasientforløpet. Disse to gruppene ble sammenlignet.

I gruppen som ikke ble innlagt på UNN Tromsø var det signifikant høyere alder ($p=0,001$), kortere liggetid ($p=0,001$), flere pasienter utskrevet med intravenøs antibiotika ($p=0,006$) og flere pasienter med pacemakerendokarditt ($p=0,038$). I gruppen som ble innlagt på UNN Tromsø var det signifikant flere pasienter utskrevet uten antibiotika ($p<0,001$), flere pasienter med nativ venstresidig endokarditt ($p=0,027$) og flere opererte pasienter ($0,007$). Utover dette fant vi ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene vedrørende behandlingsresultat, mortalitet, type endokarditt og funn i blodkultur.

82 (86,3 %) pasienter ble utskrevet levende og 13 (13,7 %) pasienter døde under behandling på sykehus. Disse to gruppene ble sammenlignet. Det var signifikant forskjellig kjønnsfordeling i de to gruppene, der gruppen som døde under behandling hadde færre menn og flere kvinner sammenlignet med gruppen som ble utskrevet levende ($p=0,040$). I gruppen som døde under behandling var det signifikant flere pasienter med embolisering til koronarkar ($p=0,008$) og signifikant færre pasienter som mottok tannbehandling ($p=0,004$). Utover dette fant vi ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene vedrørende alder, oppfylte modifiserte Dukes kriterier, type endokarditt, komorbiditet, intravenøs rusavhengighet, embolisering, andel opererte, andel innlagt UNN Tromsø i løpet av pasientforløpet og funn i blodkultur.

Opererte og ikke-opererte pasienter ble sammenlignet. I den opererte gruppen var det signifikant lavere 1-års mortalitet ($p=0,030$), lavere alder ($p=0,016$), lengre liggetid ($p=0,009$), flere pasienter utskrevet uten antibiotika ($p=0,007$), flere pasienter med nativ venstresidig endokarditt ($p=0,001$), færre pasienter med proteseendokarditt ($p=0,001$) og færre pasienter med nyresvikt ($p=0,001$). Det var signifikant forskjell i Dukes klassifisering mellom gruppene ($p=0,009$), der den opererte gruppen hadde flere pasienter med sikker endokarditt og færre pasienter med mulig endokarditt. Den opererte gruppen hadde også signifikant flere pasienter med ny insuffisiens ved ekkokardiografisk undersøkelse ($p=0,006$). Utover dette fant vi ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene vedrørende kjønnsfordeling, behandlingsresultat, mortalitet, type endokarditt, komorbiditet, intravenøs rusavhengighet, funn ved ekkokardiografisk undersøkelse, tannbehandling og funn i blodkultur.

Diskusjon

Denne studien tar sikte på beskrive pasienter innlagt på sykehus i Helse Nord regionale helseforetak med diagnosen infeksøs endokarditt, ved bruk av data fra Nordnorsk Kvalitetsregister for Endokarditt fra 2016-2017. IE i Helse Nord beskrives med hensyn til insidens, mortalitet, kliniske karakteristika, diagnostikk og behandling.

Flere viktige funn kan trekkes frem fra resultatdelen. Insidensen av IE i Nord-Norge var 12,3 per 100 000 innbyggere per år i perioden 2016-2017. Intrahospital mortalitet var 13,7 % og 1-års mortalitet var 23,2 %. Opererte pasienter hadde signifikant lavere 1-års mortalitet enn ikke-opererte pasienter. Majoriteten (72,6 %) av pasientene var menn, og til tross for dette var det signifikant flere kvinner i gruppen som døde under behandling sammenlignet med gruppen som ble utskrevet levende. De fleste pasienter var eldre med gjennomsnittsalder 67 (16) år og median alder 69 (54-81) år. En stor andel pasienter (88,4 %) fikk utført TØE som del av diagnostikken. Hyppigste mikrober i blodkultur var *Staphylococcus aureus* (29,5 %), alfa-hemolytiske streptokokker (24,2 %), *enterococcus faecalis* (20,0 %), koagulase-negative stafylokokker (8,4 %) og HACEK (2,1 %). 11,6 % av pasientene hadde negative blodkulturer.

Insidensen av IE i Helse Nord i perioden 01.01.2016-31.12.2017 var 12,3 per 100 000 per år. Til sammenligning var insidensen av IE ved Ålesund sjukehus 6,3 per 100 000 per år i perioden 1997-2006 (14), og ved Helse Bergen HF var insidensen 7,4 per 100 000 per år i perioden 2006-2015 (24). Insidensen i Nord-Norge er altså betydelig høyere enn i Ålesund og Helse Bergen HF. En mulig feilkilde til insidensen i denne masteroppgaven kunne vært at studiepopulasjonen er større enn i realiteten, ettersom også pasienter med folkeregistrert adresse utenfor Nord-Norge og Svalbard har blitt inkludert i NKE. Det er imidlertid kun 1 pasient som ikke har folkeregistrert adresse i Nord-Norge eller Svalbard, og innvirkningen på insidensen er derfor ubetydelig. Resultatene tyder på at insidensen av IE er høy sammenlignet med andre steder. En mulig forklaring på den høye insidensen av IE kunne vært økt oppmerksomhet blant helsepersonell på sykehus i Helse Nord, samt bedre diagnostikk med blant annet økende bruk av TØE og moderne bildediagnostiske metoder som PET/CT og SPECT/CT. Økt bruk av moderne bildediagnostiske metoder, for å øke sensitiviteten til de modifiserte Dukes kriterier og dermed fange opp flere pasienter med IE, var et av hovedmålene til ESC 2015 modifiserte diagnostiske kriterier (figur 1) (11).

1-års mortaliteten av IE i Helse Nord var 23,2 % regnet fra diagnosedato. Dette er sammenlignbart med 1-års mortaliteten i Helse Bergen HF, som var på 22,8 % i perioden 2006-2015 (24). Intrahospital mortalitet av IE var 13,7 % i Helse Nord. Til sammenligning var intrahospital mortalitet i Sverige 11,3 % i 2016 og 8,9 % i 2017 (28). Ved Ålesund sjukehus var intrahospital mortalitet 16 % i perioden 1997-2006 (14). I perioden 2000-2005 var den intrahospitale mortaliteten i Europa 19 %, mens den totale intrahospitale mortaliteten for flere ulike verdensdeler var 18 % (6). Tallene viser at intrahospital mortalitet blant pasienter innlagt på sykehus i Helse Nord i perioden 2016-2017 er litt høyere enn i Sverige, men samtidig lavere enn i Ålesund, Europa og flere andre verdensdeler. Den lave intrahospitale mortaliteten kan tyde på god diagnostikk og behandling av IE i Helse Nord.

Opererte pasienter har en signifikant 3 ganger lavere 1-års mortalitet enn ikke-opererte pasienter. Man kan av den grunn spekulere i om kirurgi er en gunstig behandling hos disse pasientene. Det er imidlertid også andre faktorer enn kirurgi som kan tenkes å bidra til den lavere 1-års mortaliteten blant de opererte pasientene, og slike konfunderende faktorer er ikke tatt hensyn til i denne analysen. Den opererte gruppen var blant annet yngre og hadde færre pasienter med nyresvikt. Det var ingen signifikant forskjell i intrahospital mortalitet blant opererte og ikke-opererte pasienter i Helse Nord, men denne analysen har lav statistisk styrke grunnet små utvalg. I en større internasjonal kohortstudie var kirurgi assosiert med redusert intrahospital mortalitet (6). Det kan tenkes at kirurgi gir en mer effektiv sanering av infeksjon sammenlignet med konservativ behandling, og at dette i sin tur gir redusert risiko for langvarig infeksjon og residiv. Dette kunne for eksempel vært tilfelle ved infeksjon med mer resistente mikrober som krever høyere antibiotikakonsentrasjon i vevet for veksthemming eller baktericid effekt, samt ved bruk av antibiotika som har dårligere venspenetrans. Kirurgi kan også korrigere eventuelle skader oppstått på hjerteklaffer og annet støttevev, og således forhindre at pasienter må leve videre med svekket klaffefunksjon. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i gjennomsnittlig tid fra diagnosedato til operasjon mellom opererte pasienter som døde og opererte pasienter som overlevde, men grunnet små utvalg er den statistiske styrken lav med økt risiko for type 2 feil. Mer inngående analyser av et større datamateriale behøves for å fastslå hvorvidt tidspunkt for kirurgi har noe å si for prognosen til pasienter med IE.

Kjønnsfordelingen blant pasientene som ble innlagt med IE på sykehus i Helse Nord er i tråd med annen litteratur på feltet, som viser at majoriteten av pasientene som innlegges med IE er menn. Blant pasientene innlagt med IE i Helse Nord i perioden 2016-2017 var 72,6 % menn og 27,4 % kvinner. Til sammenligning var det 71,5 % menn og 28,5 % kvinner blant pasientene innlagt med IE ved Helse Bergen HF i perioden 2006-2015 (24). I Sverige ble 67 % menn og 33 % kvinner innlagt med IE i 2016 (29). Resultatene i studien fra Ålesund viste også mannlig flertall blant de innlagte med IE i perioden 1997-2006, og samsvarer således med ovennevnte funn (14). En større prospektiv kohortstudie publisert i The Lancet i 2020 undersøkte forskjeller i hjerte- og karsykdom mellom menn og kvinner, og inkluderte 168 490 personer fra hele verden mellom 35-70 år (30). Total insidens av hjerte- og karsykdom blant alle inkluderte regioner var 4,1 per 1000 personår for kvinner og 6,4 per 1000 personår for menn. Insidensen for hjerte- og karsykdom var høyere blant menn enn kvinner i Nord-Amerika og Europa, Sør-Amerika, Midtøsten, Kina, Sørøst-Asia, Sør-Asia og Afrika (30). Hjerte- og karsykdom er en kjent predisponerende faktor for IE, og en høyere insidens av hjerte- og karsykdom blant menn kan derfor være med på å forklare den høyere andelen menn som får IE. Det er også interessant at det er signifikant flere kvinner i gruppen som døde under behandling sammenlignet med gruppen som ble utskrevet levende, til tross for at majoriteten av pasientene som får IE er menn.

Gjennomsnittsalderen til pasientene innlagt med IE på sykehus i Helse Nord var 66,8 (16) år og median alder var 69 (54-81) år. Til sammenligning var gjennomsnittsalderen 60 (18,7) år i Helse Bergen HF i perioden 2006-2015 (24), og 66 år ved Ålesund sjukehus i perioden 1997-2006 (14). I Sverige var median alder blant innlagte pasienter med IE 67 år og 70 år i henholdsvis 2016 og 2017 (28;29). Nordnorske pasienter er altså omtrent like gamle som pasienter med IE andre steder i Norge og i Sverige. Befolkningen i Norge blir stadig eldre (31). En eldre befolkning har økt risiko for IE, blant annet via økt prevalens av hjerte- og karsykdom. Dette er sykdommer som stadig flere nordmenn lever med (32). Lengre levetid øker sannsynligheten for degenerativ klaffesykdom og behov for klaffebytte, som begge er risikofaktorer for IE (7). Eldre har oftere infeksjoner med bakteriemi, med økt forekomst av streptokokker i blodet som blant annet stammer fra uunnngåelige gingivitter i munnhulen (33). Immunresponsen hos eldre er ofte svekket sammenlignet med immunresponsen hos yngre, med lavere feber og leukocytose. Ved milde infeksjonstegn kan tiden til kontakt med helsevesenet potensielt forlenges, og dersom dette kombineres med streptokokker fra munnhulen kan man kanskje se et mer indolent forløp hos denne pasientgruppen. Dersom

pasienten i tillegg har en kjent bilyd som skyldes aldersbetinget degenerasjon av klaffer, kan dette maskere en IE og dermed øke risikoen for at diagnosen ikke blir stilt (33).

Det svenske endokardittregisteret har som mål at > 90 % skal ha fått utført TØE som del av diagnostikken. Sensitiviteten til TTE for vegetasjoner er 70 % for native klaffer og 50 % for proteseklaffer. TØE har høyere sensitivitet for vegetasjoner – 96 % for native klaffer og 92 % for proteseklaffer. Sensitiviteten til TTE for abscess er 50 %, mens den for TØE er 90 %. Spesifisiteten for påvisning av abscess er > 90 % for både TTE og TØE (11). Tallene viser at TØE er sentral i diagnostikken av IE. Manglende gjennomføring av TØE kan føre til at man går glipp av viktige ekkokardiografiske funn, noe som i sin tur kan forsinke oppstart av behandling og i verste fall føre til at man overser diagnosen. 84 (88,4 %) av pasientene registrert i NKE i tidsrommet 01.01.2016-31.12.2017 fikk utført TØE. Til sammenligning var andelen pasienter i Sverige som fikk utført TØE 77 % og 84 % i henholdsvis 2016 og 2017 (28;29). Tallet for pasienter i Helse Nord er altså rett i underkant av kvalitetsmålet Sverige har satt, noe som vitner om god diagnostisk praksis i Helse Nord vedrørende ekkokardiografisk undersøkelse for påvisning av IE.

Hyppigste mikrober blant pasienter med IE i Helse Nord var *Staphylococcus aureus* (29,5 %), etterfulgt av alfa-hemolytiske streptokokker (24,2 %), *Enterococcus faecalis* (20,0 %), koagulase-negative stafylokokker (8,4 %) og HACEK (2,1 %). I Sverige i 2017 var hyppigste agens *Staphylococcus aureus* (37 %), alfa-hemolytiske streptokokker (29 %), enterokokker (10 %), beta-hemolytiske streptokokker gruppe A, B, C, G og F samt pneumokokker (6 %), koagulase-negative stafylokokker (5 %) og HACEK (3 %) (28). Sverige har altså en større andel pasienter med *Staphylococcus aureus* og en mindre andel enterokokker. I Helse Bergen HF i 2006-2015 var hyppigste agens *Staphylococcus aureus* (31,4 %), etterfulgt av viridans-streptokokker (22,5 %), enterokokker (13,0 %), koagulase-negative stafylokokker (11,2 %) og HACEK (1,8 %) (24). Sammenlignet med Helse Bergen HF er det altså en større andel enterokokker i Helse Nord. I Ålesund var hyppigste mikrober *Staphylococcus aureus* (21 %), streptokokker (16 %) og enterokokker (15 %). Sammenlignet med Ålesund hadde Helse Nord større andel *Staphylococcus aureus* og enterokokker. 11,6 % av pasientene i Helse Nord hadde negative blodkulturer. I Sverige i 2017 var 1 % av blodkulturene negative, mens de tilsvarende tallene for Helse Bergen HF i 2006-2016 og Ålesund sjukehus 1997-2006 var henholdsvis 7,5 % og 35 %. Sykehusene i Helse Nord hadde altså en større andel negative blodkulturer enn Sverige og Helse Bergen HF, men en lavere andel negative blodkulturer enn

Ålesund. Totalt sett var de mikrobiologiske funnene i Helse Nord i stor grad sammenlignbare med funnene fra Sverige og Helse Bergen HF. De viktigste unntakene var en høyere andel enterokokker og en høyere andel negative blodkulturer i Helse Nord sammenlignet med Sverige og Helse Bergen HF. En mulig forklaring på den høye andelen negative blodkulturer kan være økende bruk av prehospital antibiotika mot sepsis. Sensitiviteten til den mikrobiologiske diagnostikken kunne også vært bidragende. Blodkulturfunnene i Helse-Nord stemmer godt overens med resultatene fra en større kohortestudie fra 2000-2005 (6), som så på forekomsten av ulike mikrober i blodkultur i et globalt perspektiv. I denne studien var hyppigste mikrober *Staphylococcus aureus* (31 %), viridans-streptokokker (17 %) og koagulase-negative stafylokokker (11 %). Unntaket var at andelen enterokokker, som var lavere globalt (10%) enn i Nord-Norge (20,0%).

Blant de svake sidene ved denne studien er at den kun er deskriptiv. Den inneholder ingen analyser som gir mulighet for å konkludere med eksempelvis risikofaktorer for IE eller risikofaktorer for død. Studien har en relativt liten populasjon på 95 pasienter, noe som ved testing av forskjell mellom to grupper gir en lavere statistisk styrke med økt risiko for type 2 feil. Det er heller ikke tatt hensyn til konfunderende faktorer i sammenligningen mellom grupper. Oppfølgingstiden etter utskrivelse fra sykehus gir kun opplysninger om død, og ikke eventuelle komplikasjoner pasientene har fått i ettertid. Studien går heller ikke inn på antibiotikabehandling, og inneholder ikke presentasjonssymptomer eller vitalparametre utover det som registreres som oppfylte modifiserte Dukes kriterier.

En stor styrke ved denne studien er at den baserer seg på NKE, som inneholder data av høy kvalitet. Registeret har blitt til ved nøye gjennomgang av alle pasientjournaler, der både bakgrunnsinformasjon, komorbiditet, etiologi, behandling og behandlingsresultat har blitt registrert. Det gir tilgang til et stort antall variabler, noe som muliggjør et bredt spekter av deskriptive analyser. Denne typen studie er godt egnet til å avdekke potensielle fremtidig forskningsspørsmål og innsatsområder for kvalitetsforbedring.

Ved hjelp av større datamengder fra NKE ville det i fremtidige studier vært interessant å undersøke om tidspunkt for kirurgi har innvirkning på utfallet blant de opererte pasientene. Det ville også vært interessant å se på risikofaktorer for IE og død, da denne studien ikke har utført slike analyser. Antibiotikabehandlingen av pasientene med IE i Helse Nord er ikke beskrevet her, og en studie som kartlegger dette kunne gitt verdifull informasjon om

behandlingskvaliteten i denne pasientgruppen. I denne studien ble det funnet at flere kvinner enn menn dør under behandling på sykehus, til tross for at majoriteten av endokardittpasientene er menn. I framtidige studier ville det vært interessant å undersøke dette nærmere, og kartlegge årsaker til en eventuell forskjell mellom kjønnene. Fra et mikrobiologisk ståsted kunne det også vært interessant å se på hvorfor vi finner en 10 ganger høyere forekomst av negativ blodkultur sammenlignet med det svenske endokardittregisteret.

Konklusjon

Insidensen av IE i Helse Nord i perioden 2016-2017 var 12,3 per 100 000 innbyggere per år, noe som er høyt sammenlignet med andre steder i Norge og verden. Intrahospital mortalitet var 13,7 %, et tall som er relativt lavt sammenlignet med Ålesund, Europa og flere andre verdensdeler. 1-års mortalitet var 23,2 %, noe som er sammenlignbart med Helse Bergen HF 2006-2015. Majoriteten (72,6 %) av pasientene var menn, men det var signifikant flere kvinner i gruppen som døde under behandling på sykehus sammenlignet med gruppen som ble utskrevet levende. Pasientene var hovedsak eldre, med gjennomsnittlig alder på 67 (16) år og median alder på 69 (54-81 år). Aldersfordelingen er sammenlignbar med andre steder i Norge og Sverige, men i et globalt perspektiv er andelen eldre relativt høy. Gjennomsnittlig liggetid per pasientforløp var 48 (42) dager og median liggetid var 42 (27-57) dager. Majoriteten (76,8 %) av pasientene ble innlagt UNN Tromsø i løpet av pasientforløpet, og det var ingen signifikant forskjell i mortalitet mellom pasienter innlagt og ikke innlagt på UNN Tromsø. Vanligste typer endokarditt var nativ venstresidig endokarditt (56,8 %) og proteseendokarditt (31,6 %). Hyppigste mikrober var Staphylococcus aureus (29,5 %), Alfahemolytiske streptokokker (24,2%), Enterococcus faecalis (20,0 %) og Koagulase-negative stafylokokker (8,4 %). Andel enterokokker og andel negative blodkulturer var høyere i Helse Nord enn i Sverige og Helse Bergen HF. Flertallet av pasientene (88,4 %) fikk utført TØE som del av diagnostikken, et tall som er like i underkant av kvalitetsmålet som det svenske endokardittregisteret har satt. Av de opererte (32,6%) pasientene var 1-års mortalitet signifikant lavere enn for pasienter som ikke ble opererte, men mer inngående analyser behøves for å si noe om årsaken til dette. Det var ingen signifikant forskjell i tid fra diagnosetidspunkt til operasjon mellom opererte pasienter som døde og opererte pasienter som overlevde, men et større datamateriale og mer inngående analyser behøves for å konkludere.

Denne studien har bidratt til utvidet kunnskap om pasientene som blir innlagt med IE på sykehus i Helse Nord. På sikt kan dette forhåpentligvis bidra til bedre kvalitet på både diagnostikk og behandling, samt økt forutsigbarhet om prognosen til disse pasientene.

Referanser

1. Eggesvik S, Kjeldsen S. Infeksiøs endokarditt - Pasienter ved UNN Tromsø i 2006, 2007 og 2008: Universitetet i Tromsø; 2011. Tilgjengelig fra: <https://munin.uit.no/handle/10037/3763>
2. Eilertsen GØ. Infeksiøs endokarditt i Helse Nord. 1 utg. Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering: Analyseenheden; 2014. Tilgjengelig fra: <https://helse-nord.no/skde/publikasjoner-og-artikler-fra-skde#2014>
3. Sjursen H, Jordal S. Endokarditt. I: Birkeland KI, Gullestad L, Aabakken L, red. Indremedisin II. 2: Forlaget Vett & Viten; 2017. s. 63-72.
4. Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, Hoen B, Chu VH, Mensah GA, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990-2010: a systematic review of the literature. *Glob Heart* 2014;9(1):131-43.
5. Hem E, Jacobsen GW. Dødelighet, letalitet eller mortalitet? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011;131(23):2374.
6. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169(5):463-73.
7. Sexton DJ, Chu VH. Epidemiology, risk factors, and microbiology of infective endocarditis [oppdatert 25.07.2019; lest 05.07.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-risk-factors-and-microbiology-of-infective-endocarditis#H2199457>
8. Sexton DJ, Chu VH. Right-sided native valve infective endocarditis: UpToDate [oppdatert 21.10.2019; lest 14.07.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/right-sided-native-valve-infective-endocarditis>
9. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(6):566-75.
10. Provan SA, Kvarenes HW, Gerlyng P, Zalmai A. Endokardittens mange ansikter. *Tidsskr Norske Laege* 2004;124:1788-90.
11. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, 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). *European heart journal* 2015;36(44):3075-128.
12. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2000;30(4):633-8.
13. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *The American journal of medicine* 1994;96(3):200-9.
14. Gulati G, Hole T, Eide E. Infeksiøs endokarditt ved Ålesund sjukehus 1997-2006. *Tidsskr Norske Laege* 2011;131(2):115-7.

15. Sjursen H. Antibiotikabehandling ved infeksiøs endokarditt. Tidsskr Nor Lægeforen 2011;121:3300-5.
16. Etiologi, resistens og behandling av endokarditt: Helsedirektoratet [lest 28.06.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/endokarditt/etiologi-resistens-og-behandling-av-endokarditt>
17. Endokarditt, nativ hjerteklaff: Helsedirektoratet [lest 28.06.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/endokarditt/endokarditt-nativ-hjerteklaff#endokarditt-nativ-hjerteklaff>
18. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, Kanmanthareddy A, Suri RM, Mansour G, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. Heart 2016;102(12):950-7.
19. Olaison L. Årsrapport från endokarditregistret för 2008. Svenska Infektionsläkarföreningen: Nationella Kvalitetsregistret för Infektionssjukdomar; 2009. Tilgjengelig fra: http://infektion.net/wp-content/uploads/2017/05/arsrapport_endokardit_2008.pdf
20. Ternhag A, Cederstrom A, Torner A, Westling K. A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. PLoS One 2013;8(7):e67519.
21. Olaison L. Årsrapport endokardit-registret 2012. Svenska Infektionsläkarföreningen: Nationella Kvalitetsregistret för Infektionssjukdomar; 2013. Tilgjengelig fra: http://infektion.net/wp-content/uploads/2017/05/kvalrapport_endokardit2012.pdf
22. Nordnorsk kvalitetsregister for endokarditt[lest 18.06.20]. Tilgjengelig fra: <https://unn.no/fag-og-forskning/medisinske-kvalitetsregistre/nordnorsk-kvalitetsregister-for-endokarditt>
23. Lien EA, Solberg CO, Kalager T. Infective endocarditis 1973-1984 at the Bergen University Hospital: clinical feature, treatment and prognosis. Scand J Infect Dis 1988;20:239-46.
24. Jordal S, Kittang BR, Salminen PR, Eide GE, Kommedal O, Wendelbo O, et al. Infective endocarditis in Western Norway: a 20-year retrospective survey. Infectious diseases (London, England) 2018:1-7.
25. Husebye T, Smith G, Lippe E. Infeksiøs endokarditt ved Ullevål sykehus 1988-94. Tidsskr Norske Laege 1998;118:222-5.
26. SSB. Befolkning[lest 12.06.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/folkemengde>
27. SSB. Befolkningen på Svalbard[lest 12.06.20]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/befsvallbard>
28. Olaison L. Årsrapport endokarditregistret 2017. Svenska Infektionsläkarföreningen: Nationella Kvalitetsregistret för Infektionssjukdomar; 2017. Tilgjengelig fra: https://infektion.net/wp-content/uploads/2018/11/kvalreg_inf_2017_endokardit.pdf
29. Olaison L. Årsrapport endokarditregistret 2016. Svenska Infektionsläkarföreningen: Nationella Kvalitetsregistret för Infektionssjukdomar; 2016. Tilgjengelig fra: https://infektion.net/wp-content/uploads/2017/05/kvalreg_inf_2016_endokardit.pdf
30. Walli-Attai M, Joseph P, Rosengren A, Chow CK, Rangarajan S, Lear SA, et al. Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular

disease incidence, and death in 27 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet 2020.

31. Folkehelseinstituttet. Forventet levealder i Norge. Folkehelse rapporten [oppdatert 14.05.18; lest 05.07.20]. Tilgjengelig fra:
<https://www.fhi.no/nettpub/hin/befolkning/levealder/>
32. Folkehelseinstituttet. Hjerte- og karsykdommer i Norge. Folkehelse rapporten [oppdatert 16.01.20; lest 05.07.20]. Tilgjengelig fra:
<https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/Hjerte-kar/>
33. Brusch JL. Infective Endocarditis of Immunocompromised Patients. I: Infective Endocarditis : Management in the Era of Intravascular Devices. Infectious disease and therapy. 41. Baton Rouge: Baton Rouge: CRC Press; 2007. s. 233-4.

Tabeller

Tabell 1 - Modifiserte Dukes kriterier og ESC 2015 modifiserte diagnostiske kriterier for IE

Modifiserte Dukes kriterier og ESC 2015 modifiserte diagnostiske kriterier for diagnostisering av IE (1;3;12;13). ESC sine modifiserte diagnostiske kriterier har lagt til 2 kliniske hovedkriterier og modifisert ett bikriterie i de modifiserte Dukes kriterier. Disse endringene er uthevet og understreket i tabellen. Ikke merkede kriterier tilsvarer de opprinnelige modifiserte Dukes kriterier. Patologiske eller kliniske kriterier må ligge til grunn for sikker diagnose. Sikker endokarditt ved 1 patologisk kriterie eller 2 hovedkriterier eller 1 hovedkriterie og 3 bikriterier eller 5 bikriterier. Mulig endokarditt ved 1 hovedkriterie og 1 bikriterie eller 3 bikriterier. Avkreftet IE ved sikker alternativ diagnose eller tilbakegang av symptomer forenelig med IE etter 4 eller færre dager med antibiotikabehandling eller tilfredstiller ikke kriteriene for sikker eller mulig IE.

Patologiske kriterier

- a) Påviste mikrober ved histologisk undersøkelse av en vegetasjon, septisk embolus eller intrakardiell abscess; eller
- b) Patologisk lesjon; vegetasjon eller intrakardiell abscess bekreftet ved histologisk undersøkelse som viser aktiv endokarditt

Kliniske hovedkriterier - blodkultur

- a) Typiske mikrober (viridans-streptokokker, Staphylococcus aureus, HACEK₁, (enterokokker dersom primærfokus ikke påvises utenom hjertet)) i 2 separate blodkulturer eller
- b) Vekst i flere enn 2 separate blodkulturer tatt med 12 timers mellomrom eller vekst i tre av tre eller flere enn 4 separate blodkulturer tatt med minst 1 times mellomrom
- c) Positiv blodkultur eller positiv serologi for Coxiella burnetii

Kliniske hovedkriterier - tegn til endokardaffeksjon

- a) Ekkokardiografiske funn forenelig med
 1. Oscillerende intrakardial masse på klaffer, på støtteapparat, i område for blodstrøm eller på implantat, uten annen anatomisk forklaring
 2. Abscess
 3. Ny partiell løsning på klaffeprotese
 4. Ny klafferegurgitasjon (økning eller forandring i tidligere påvist bilyd er ikke tilstrekkelig)

b) Unormal aktivitet rundt en kunstig klaff eller pacemaker Elektrode undersøkt med PET/CT eller SPECT/CT

c) Paravulvære lesjoner påvist med CT hjerte

Kliniske bikriterier

- a) Predisposisjon: tidligere endokarditt, mekanisk eller biologisk hjerteventil, klaffefeil med bilyd, koarktasjon på aorta, andre medfødte hjertefeil, intravenøst stoffmisbruk
- b) Feber ≥ 38 grader
- c) Vaskulære funn (**også funn påvist med bildediagnostikk**): Arterielle embolier, septisk lungeinfarkt, mykotisk aneurisme, intrakranial blødning, konjunktival blødning, petekkier, ekkymoser, oftest i hender og føtter (Janeway-lesjoner), under negler (splintblødninger) eller på konjunktiva
- d) Immunologiske funn: Glomerulonefritt (hematuri eller proteinuri vanlig), immunkompleksnedslag i hud (Osler-knuter) eller på retina (Roth-flekker), positiv revmatoid faktor
- e) Positiv blodkultur som ikke oppfyller hovedkriteriene
- f) Serologiske funn på aktiv infeksjon med typisk bakterie

Haemophilus species, Aggregatibacter species, Cardiobacterium species, Eikenella corrodens, Kingella kingae

Tabell 2 - Mortalitet

Tabellen viser intrahospital- og 1-års mortalitet for nativ venstresidig endokarditt, nativ høyresidig endokarditt, proteseendokarditt, isolert pacemakerendokarditt, opererte pasienter, ikke-opererte pasienter, pasienter innlagt UNN Tromsø i løpet av pasientforløpet, pasienter ikke innlagt UNN Tromsø i løpet av pasientforløpet og totalt.

	Antall pasienter (% av totalantall)	Intrahospital mortalitet	1-års mortalitet
Nativ venstresidig endokarditt	54 (56,8 %)	17,0 %	24,5 %
Nativ høyresidig endokarditt	4 (4,2 %)	0,0 %	0,0 %
Proteseklaffendokarditt	30 (31,6 %)	12,9 %	29,0 %
Isolert pacemakerendokarditt	4 (4,2 %)	0,0 %	0,0 %
Opererte pasienter	31 (32,6 %)	9,7 %	9,7 %
Ikke-opererte pasienter	64 (67,4 %)	15,6 %	29,7 %
Innlagt UNN Tromsø i løpet av pasientforløpet	73 (76,8 %)	12,3 %	20,5 %
Ikke innlagt UNN Tromsø i løpet av pasientforløpet	22 (23,2 %)	18,2 %	31,8 %
Totalt	95 (100 %)	13,7 %	23,2 %

Tabell 3 - Karakteristika ved pasienter innlagt på sykehus i Helse Nord med diagnosen IE

95 pasienter ble innlagt sykehus i Helse Nord med diagnosen IE i tidsrommet 01.01.2016-31.12.2017. Tabellen under gjengir karakteristika ved disse pasientene.

		Antall	Andel av totalantall angitt i %	Gjennomsnitt (standardavvik)	Median (interkvartil bredde)	Minimum	Maksimum
Kjønn	Mann	69	72,6%				
	Kvinne	26	27,4%				
Alder ved diagnosetidspunkt				67 (16)	69 (54-81)	25	92
Liggetid				48 (42)	42 (27-57)	4	340
Antall innleggelser per pasientforløp				2,4 (1,6)	2 (1-3)	1	7
Pasienter innlagt Tromsø i løpet av pasientforløpet	Ja	73	76,8%				
Diabetes mellitus	Ja	21	22,1%				
Nyresvikt	Ja	39	41,1%				
Malign sykdom behandlet aktivt siste 5 år	Ja	8	8,5%				
Kronisk intravenøst kateter (sentralt venekateter)	Ja	2	2,1%				
Klaffeprotese	Ja	31	32,6%				
Mekanisk aortaklaffprotese	Ja	17	17,9%				
Biologisk aortaklaffprotese	Ja	4	4,2%				
TAVI	Ja	9	9,5%				
Mekanisk mitralklaffprotese	Ja	1	1,1%				
Intravenøs rusavhengighet	Ja	11	11,6%				
Transthorakal ekkokardiografi utført	Ja	94	98,9%				
Transøsofagal ekkokardiografi utført	Ja	84	88,4%				
Tannbehandling utført	Ja	32	33,7%				
Operasjon utført	Ja	31	32,6%				
Intrahospital død	Ja	13	13,7%				
Død innen 1 år etter diagnosedato	Ja	22	23,2%				

Tabell 4 - Modifiserte Dukes kriterier - oppfylte hovedkriterier og bikriterier

Tabellen viser hvor mange av pasientene med sikker og mulig endokarditt etter de modifiserte Dukes kriterier som oppfylte hoved- og bikriterier, der pasientene har blitt delt inn i de med sikker endokarditt, de med mulig endokarditt og alle pasientene med oppfylte Dukes kriterier for sikker og mulig endokarditt.

		Pasienter med oppfylte Dukes kriterier for sikker endokarditt (69,5 %)		Pasienter med oppfylte Dukes kriterier for mulig endokarditt (30,5 %)		Pasienter med oppfylte Dukes kriterier for sikker og mulig endokarditt (100 %)	
		Antall	% av totalantall	Antall	% av totalantall	Antall	% av totalantall
Dukes hovedkriterie blodkultur	Ja	63	95,5 %	18	62,1 %	81	85,3 %
Dukes hovedkriterie ekkokardiografi	Ja	62	93,9 %	11	37,9 %	73	76,8 %
Dukes bikriterie predisposisjon	Ja	46	69,7 %	23	79,3 %	69	72,6 %
Dukes bikriterie feber	Ja	57	86,4 %	19	65,5 %	76	80,0 %
Dukes bikriterie vaskulære funn	Ja	22	33,3 %	5	17,2 %	27	28,4 %
Dukes bikriterie immunologiske funn	Ja	3	4,5 %	0	0,0 %	3	3,2 %
Dukes bikriterie blodkultur eller serologi	Ja	5	7,6 %	2	6,9 %	7	7,4 %

Tabell 5 - Type IE spesifisert

Tabellen under spesifiserer hvilken klaff som var affisert hos pasienter med nativ venstresidig endokarditt og proteseklaffendokarditt. Totalt antallet overstiger antallet pasienter da noen pasienter hadde affeksjon av flere klaffer.

		Antall pasienter	% av totalantall
Nativ aortaklaffendokarditt	Ja	33	34,7%
Nativ mitralklaffendokarditt	Ja	29	30,5%
Isolert nativ høyresidig endokarditt	Ja	4	4,2%
Aortaklaffproteseendokarditt (mekanisk/biologisk)	Ja	20	21,1%
TAVI-endokarditt	Ja	9	9,5%
Mitralklaffproteseendokarditt (mekanisk)	Ja	1	1,1%

Tabell 6 - Mikrober i blodkultur

Frekvenstabell som viser antall pasienter med positive blodkultur for aktuelle mikrober samt antall pasienter med negative blodkulturer. 84 pasienter hadde positive blodkulturer og 11 pasienter hadde negative blodkulturer. 80 pasienter hadde 1 mikrober i blodkultur, 2 pasienter hadde 2 ulike mikrober i blodkultur og 2 pasienter hadde 3 ulike mikrober i sin blodkultur.

	Antall pasienter med blodkulturfunn	% av totalantall
Staphylococcus aureus	28	29,5%
Alfahemolytiske streptokokker	23	24,2%
Enterococcus faecalis	19	20,0%
Koagulase-negative stafylokokker ₁	8	8,4%
HACEK ₂	2	2,1%
Aerococcus	1	1,1%
Candida albicans	1	1,1%
Enterococcus faecium	1	1,1%
Klebsiella pneumoniae	1	1,1%

Lactobacillus paracasei	1	1,1%
Psuedomonas aeruginosa	1	1,1%
Salmonella enterica	1	1,1%
Serratia marcescens	1	1,1%
Streptococcus pneumoniae	1	1,1%
Betahemolytiske streptokokker gruppe A	1	1,1%
Negativ ³	11	11,6%

¹Staphylococcus lagdunensis ble funnet i 1 av disse 9 positive blodkulturene. 1 av pasientene hadde oppvekst av 2 ulike koagulase-negative stafylokokker i blodkultur

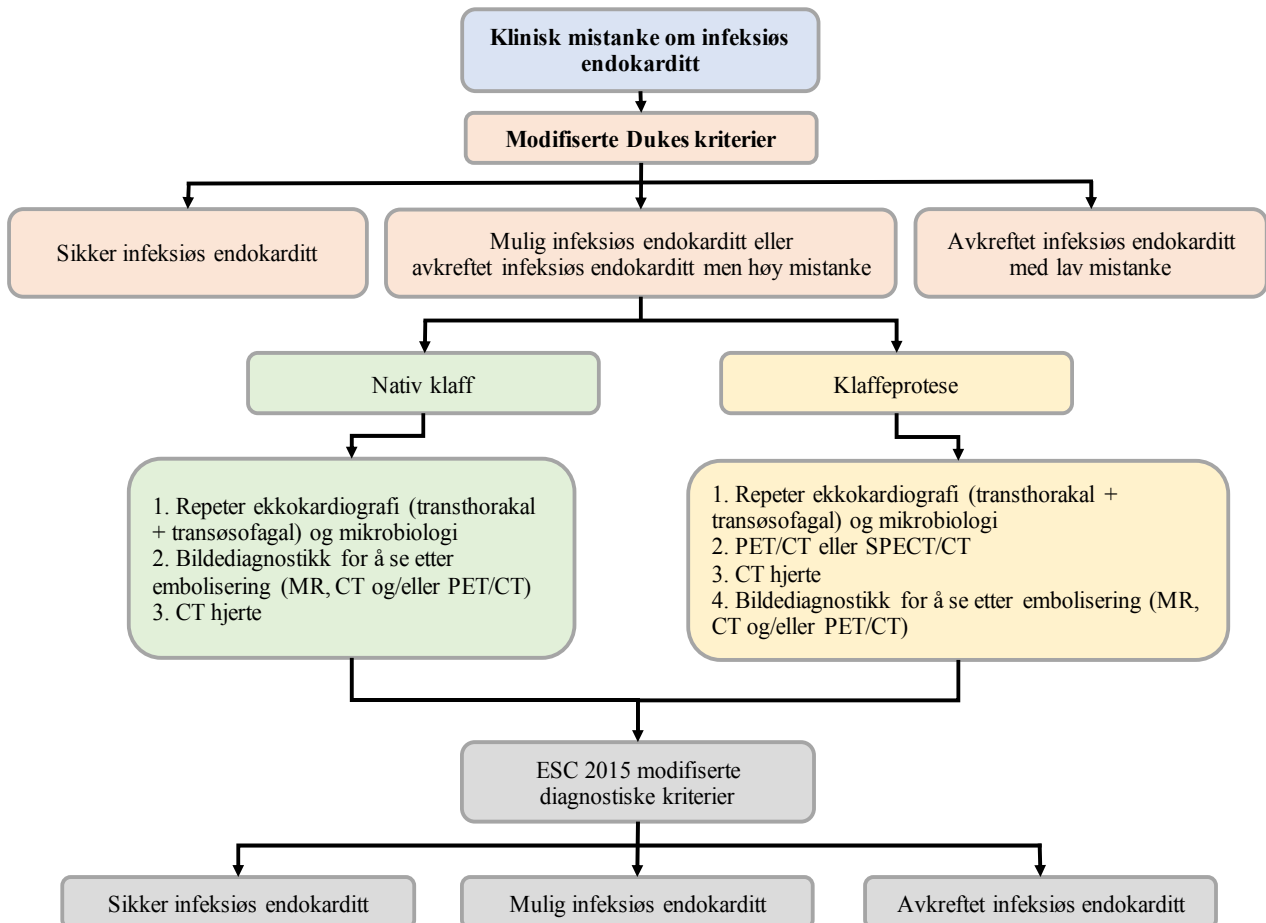
²Aggregatibacter species

³Alfahemolytisk streptokokk og koagulase-negativ stafylokokk ble funnet ved dyrkning av kirurgisk resektat hos 2 av disse pasientene med negative blodkulturer

Figurer

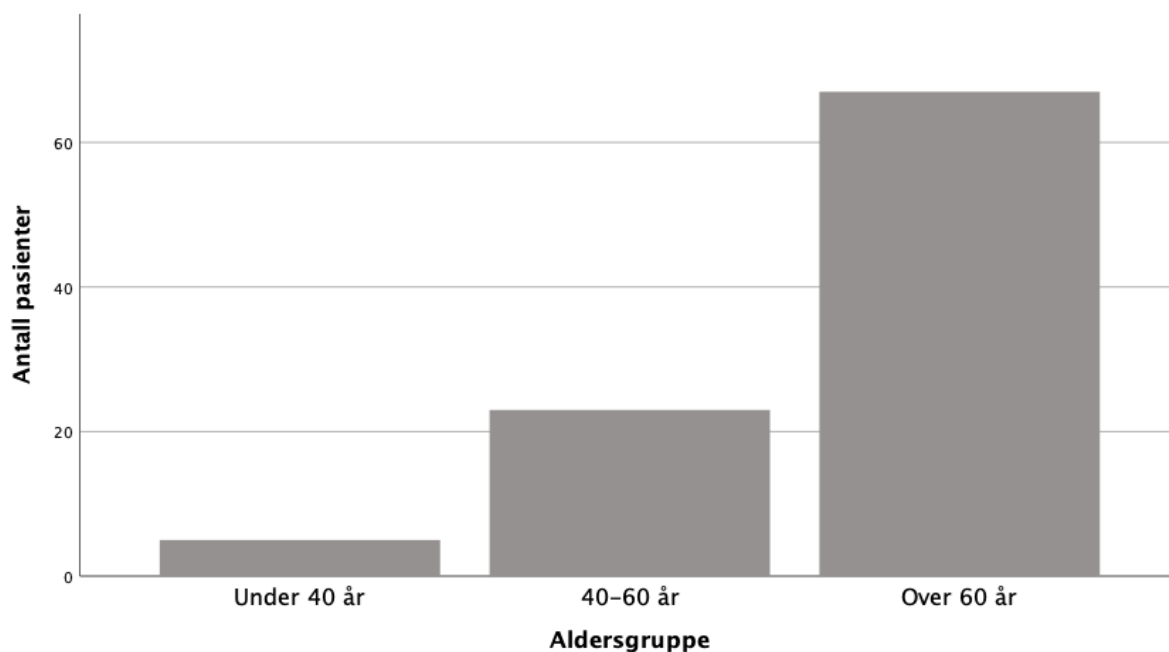
Figur 1 - ESC 2015 algoritme for diagnostisering av IE

Figuren er hentet fra ESC sine retningslinjer fra 2015, og viser en algoritme for hvordan man skal gå frem for å diagnostisere IE ved hjelp av de modifiserte Dukes kriterier og ESC 2015 modifiserte diagnostiske kriterier (11).

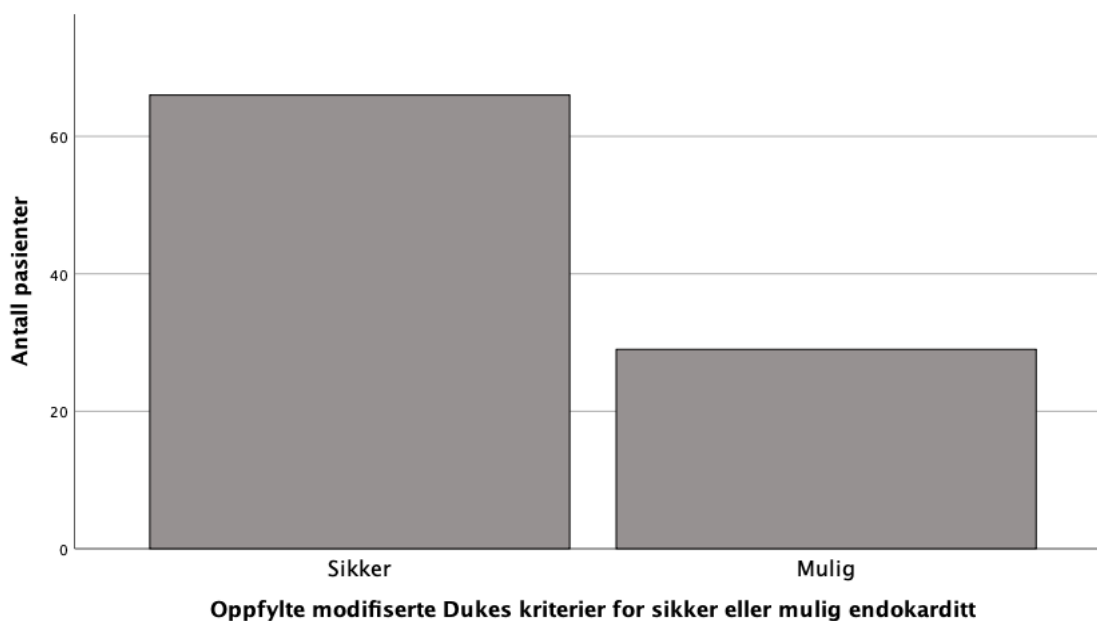


Figur 2 - Aldersfordeling

Søylediagram som viser aldersfordelingen av de 95 pasientene som ble registrert i NKE i tidsrommet 01.01.16-31.12.17. Pasientene ble delt inn i alder under 40 år, alder 40-60 år og alder over 60 år.

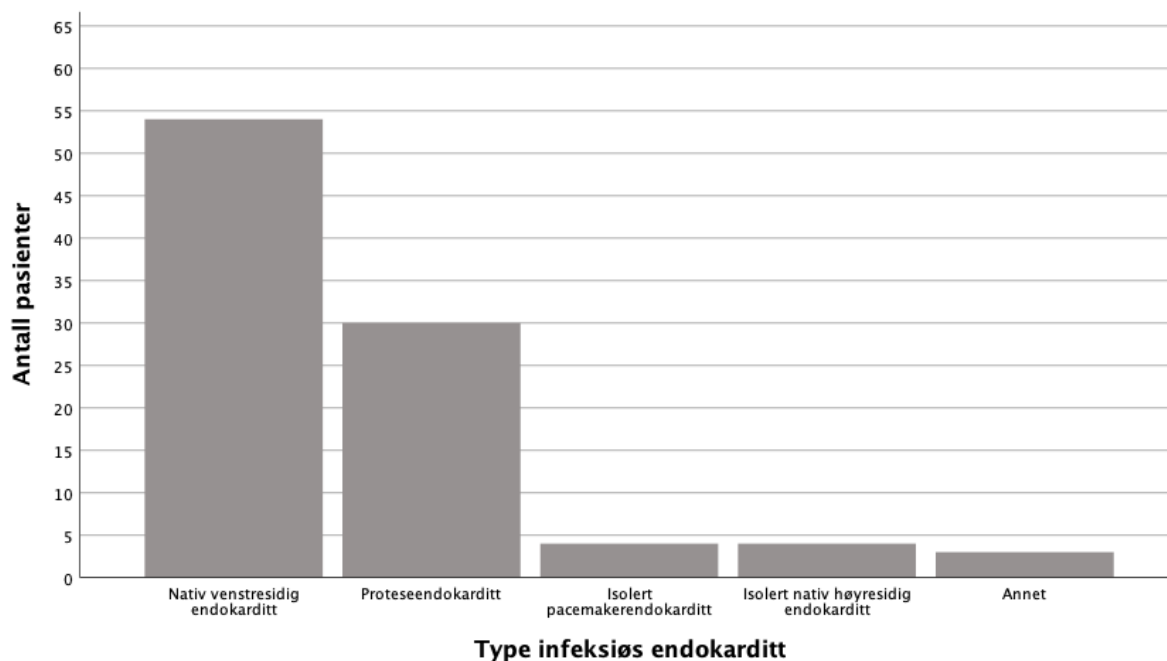


Figur 3 - Oppfylte Modifiserte Dukes kriterier for sikker eller mulig endokarditt
Søylediagram som viser antallet pasienter med oppfylte modifiserte Dukes kriterier for sikker eller mulig endokarditt registrert i NKE i tidsrommet 01.01.16-31.12.17.



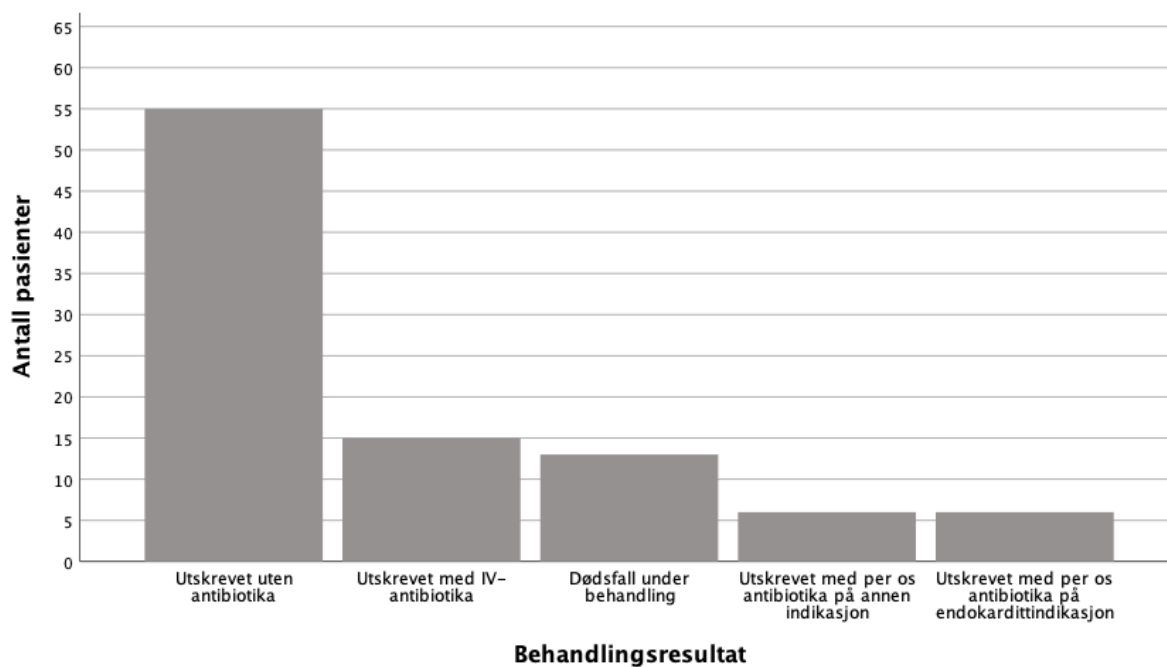
Figur 4 - Type IE

Søylediagram som viser antall pasienter med gitt type IE. NKE har delt inn IE i nativ venstresidig endokarditt, isolert nativ høyresidig endokarditt, proteseendokarditt, isolert pacemakerendokarditt og annet.



Figur 5 - Behandlingsresultat

Søylediagram som viser antall pasienter med gitt behandlingsresultat.



Vedlegg

Vedlegg 1 - Samtykkeskjema

Samtykkeskjema

Informasjon og forespørsel om samtykke til deltakelse i nordnorsk kvalitetsregister for endokarditt.

Bakgrunn

Behandling av endokarditt er komplisert og krevende både for pasienten og helsevesenet. Nordnorsk kvalitetsregister for endokarditt har som mål å registrere alle pasienter med endokarditt i Helse Nord. Hensikten med et slikt register er å overvåke og bedre kvaliteten av endokardittbehandlingen i Helse Nord. Registeret har også som formål å fremme forskning knyttet til endokarditt. Databehandlingsansvarlig for registeret er Universitetssykehuset Nord-Norge HF. Nordnorsk kvalitetsregister for endokarditt har konsesjon fra Datatilsynet.

Hva skal registreres

De opplysninger om deg som inngår i registeret er ditt navn, personnummer, diagnose samt opplysninger som beskriver din sykdomssituasjon. I tillegg registreres journalopplysninger som aktuell og tidligere sykehistorie, laboratorieresultater og opplysninger knyttet til den aktuelle behandlingen. Første registrering blir gjort så snart du har samtykket til å delta i kvalitetsregisteret. Det kan også være aktuelt å hente informasjon om deg fra din fastlege. Det vil bli gjort nye registreringer i forbindelse med kontroller.

Hvem kan få tilgang til opplysningene

Opplysningene som registreres om deg skal kun brukes slik det er beskrevet i denne informasjonen. Opplysningene om deg lagres i en database ved Universitetssykehuset Nord-Norge. Opplysningene i databasen lagres på en trygg måte som ivaretar personvernet. Opplysningene vil bli lagret på ubestemt tid eller så lenge det er konsesjon fra datatilsynet. Det er kun autorisert personell som har tilgang til registeret. Opplysningene behandles konfidensielt, og de som har tilgang til registeret har taushetsplikt. Det vil på sikt være aktuelt å opprette et nasjonalt kvalitetsregister for endokarditt. Når et slikt nasjonalt register er opprettet vil opplysningene om deg i Nordnorsk kvalitetsregister for endokarditt overføres til det nasjonale registeret.

Forskning og kvalitetssikring

Opplysningene som samles inn vil kunne brukes til forskning innen sykdomsområdet endokarditt. Forskere vil kunne bruke registeret til å evaluere blant annet hva som har betydning for gode eller dårlige behandlingsresultater. For spesielle forskningsprosjekter kan det være aktuelt å sammenstille informasjon fra registeret med andre offentlige registre (se oversikt på baksiden av dette arket). Sammenstilling av opplysninger krever forhåndsgodkjenning av de offentlige instanser som loven krever. Koblinger mot Norsk pasientregister vil bli gjort regelmessig for å måle dekningsgrad og validitet i registeret. De enkelte forskningsprosjektene vil måtte godkjennes av regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Forskningsresultatene kan komme fremtidige pasienter til nytte og vil bli publisert i nasjonale og internasjonale medisinske tidsskrift av høy kvalitet.

Rettigheter

Det er frivillig å registrere seg i registeret. For at registrering skal skje, må det gis et skriftlig samtykke. Hvis du ikke ønsker å samtykke, vil dette ikke ha noen konsekvenser for behandlingen du får på sykehuset / i spesialisthelsetjenesten nå eller i fremtiden. Du har rett til å få vite hva som står om deg i registeret, og du kan kreve at opplysninger om deg blir slettet eller skal rettes på uten å oppgi noen grunn med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner. Informasjon om registeret finner du på www.unn.no, der du også kan finne informasjon om hvordan du kan kreve sletting eller retting av opplysninger.

Dersom du ikke ønsker å delta videre kan du kontakte Dr. David Johansen ved Hjertemedisinsk avdeling UNN-Tromsø per brev eller e-post: david.johansen@unn.no

Koblinger til andre registre

Det kan være aktuelt å koble sammen informasjon fra Nordnorsk kvalitetsregister for endokarditt med følgende offentlige registre:

Folkeregisteret
Norsk Pasientregister (NPR)
Dødsårsaksregisteret
Kvalitetsregistre i Nasjonalt Hjerte-Karregister
Reseptregisteret
Norsk intensivregister
Registre i Statistisk sentralbyrå - FD-Trygd (Trygdeforhold, arbeidsdeltakelse, utdanning, landsbakgrunn, inntektsforhold).
Kreftregisteret
NORM (Norsk overvåkningssystemer for antibiotikaresistens hos mikrober)
Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS)
Fødselsregisteret

Samtykke til deltagelse i Nordnorsk Kvalitetsregister for Endokarditt

Jeg (eller hovedpårørende) har lest gjennom informasjonen og samtykker til at nevnte opplysninger registreres og gjøres tilgjengelig for kvalitetssikring og forskning.

Sted: _____ Dato: _____ Underskrift: _____

Pasientdata (Barcode)

Navn: _____

Fødselsdato: _____

E-post: _____

Telefonnr: _____

Sammendrag av kunnskapsevalueringer

Referanse: Jordal S, Kittang BR, Salminen PR, Eide GE, Kommedal O, Wendelbo O, et al. Infective endocarditis in Western Norway: a 20-year retrospective survey. Infectious diseases (London, England) 2018:1-7.			Studiedesign: Kohortestudie	
			Grade - kvalitet	⊕⊕
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Utforske epidemiologiske, kliniske og mikrobiologiske trekk ved infeksjøs endokarditt på Vestlandet (Helse Bergen helseforetak), med spesielt fokus på den tidsmessige trenden samt risikofaktorer assosiert med død	<p>Populasjon: Pasienter \geq 18 år innlagt på sykehus i Helse Bergen HF (Haukeland universitetssykehus, Haraldsplass Diakonale Sykehus og Voss sykehus) med diagnosen infeksjøs endokarditt i perioden 1996-2015</p> <p>Kohorter: Pasienter innlagt i perioden 1996-2005 ble sammenlignet med pasienter innlagt 2006-2015</p> <p>Hoved utfall: Mortalitet</p> <p>Viktige konfunderende faktorer: Alder, kjønn, komorbiditet</p> <p>Statistiske metoder Populasjonsdata ble samlet inn fra Statistisk</p>	<p>Hovedfunn</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insidensen økte fra 4,6 per 100 000 innbyggere i perioden 1996-2005 til 7,4 per 100 000 innbyggere i perioden 2006-2015 - Non-viridans streptokokker, enterokokker og Staphylococcus aureus var alle uavhengig assosiert med økt mortalitet. - Antallet infeksjøse endokarditter forårsaket enterokokker økte fra 3,7 % i perioden 1996-2005 til 13,0 % i perioden 2006-2015 - Andelen intravenøse rusavhengige økte fra 16,5 % i perioden 1996-2005 til 23,5 % i perioden 2006-2015, der andelen med affeksjon av aortaklaff også økte. - Proteseendokarditt utgjorde 30 % av tilfellene i begge kohorter, der andelen med affeksjon av biologisk klaffeprotese økte fra 9,4 % i perioden 1996-2005 til 22,1 % i perioden 2006-2015 og andelen med affeksjon av mekanisk klaffeprotese minket fra 18,7 % i perioden 1996-2005 til 8,9 % i perioden 2006-2015. I kohorten fra 2006-2015 ble kirurgi med klaffebytte utført på 37,6 % av pasientene, der 85,5 % mottok en biologisk klaffeprotese. <p>Mellom eksponerte/ikke eksponerte: Ingen eksponeringer ble utført i denne studien.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? Formålet er klart definert der en del av formuleringen åpner opp for å ta beskrive bredt, mens siste del av formålsformuleringen avgrenser oppgaven litt mer og samtidig tillater studien å ha ekstra oppmerksomhet rundt tidsmessig trend samt risikofaktorer assosiert med død • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) Ja, begge gruppene stammer fra Helse Bergen HF sine sykehus • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)* Ja, gruppene var sammenlignbare da de kun ble selektert ut fra diagnosen infeksjøs endokarditt • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* Ikke relevant • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) ** Ja • Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet?*** Ikke relevant her • Var studien prospektiv? Studien definerer seg selv som retrospektiv, og det er den når man ser på regresjonsanalysen utført på bakgrunn av død. Den er samtidig prospektiv der studiedeltakerne blir fulgt fra inklusjon i form av diagnosen infeksjøs endokarditt frem til utfall. Den kan derfor sies å både være prospektiv og retrospektiv, avhengig av definisjon • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Ingen frafall 	
Konklusjon	Insidensen av infeksjøs endokarditt har økt signifikant i Helse Bergen HF gjennom en 20-års periode. Tilstedeværelsen av non-viridans streptokokker, enterokokker og S. aureus, sammen med høy alder, var signifikant assosiert med mortalitet. Den			

<p>signifikante økningen i enterokokk-endokarditt, sammen med økt antall intravenøse rusavhengige med venstresidig infeksjons endokarditt førte til økende terapeutiske utfordringer. Biologiske implantater ble foretrukket blant majoriteten av pasientene som ble opererte, særlig i perioden 2006-2015</p>	<p>sentralbyrå. Tidsmessige trender ble evaluert ved å dele dataene inn i en tidlig kohorte (pasienter innlagt 1996-2005) og en sen kohorte (pasienter innlagt 2006-2015). Kategoriske data ble sammenlignet mellom kohorter ved hjelp av Kji-kvadrattest, og alder ble analysert ved hjelp av t-test. Cox regresjonsanalyse ble brukt for å lage en forenklet endelig modell for overlevelse. En P-verdi $\leq 0,05$ ble ansett som statistisk signifikant. SPSS 23 og SPSS 24 ble brukt for statistisk analyse.</p>	<p>Rate/proportion/ratio/rate difference: Insidensen økte fra første kohorte til andre kohorte med en rate ratio på 1,97</p> <p>Hvor sterk er assosiasjonen? For å finne risikofaktorer for alvorlig forløp med dødsfall som endepunkt ble kjønn, alder, mikrobe, intravenøs rusavhengighet og nativ eller klaffeprotese affeksjon inkludert i Cox-regresjonsanalyse, der kirurgisk intervensjon var den tidsavhengige kovariaten. Økende alder (HR 1,04, $p = ,001$) sammen med tilstedeværelse av non-viridans streptokokker (HR 2,10, $p = ,003$), enterokokker (HR 1,80, $p = ,002$) eller S. aureus (HR 1,78, $p < ,001$) gav alle statistisk signifikant økt hazard ratio for død nærmere 2, det vil si nesten dobbel sjans for død</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Ikke aktuelt • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ja • Tror du på resultatene? <p>-Bradford Hills criteria (time sequence, dose-response gradient, biological plausibility, consistency....) Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Nei, resultatene kan overføres til personer med infeksjons endokarditt • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Studien sammenligner sine trender med andre trender andre steder • Hva betyr resultatene for endring av praksis? Lite, men det beskriver tidsmessig trend og risikofaktorer knyttet til død som kan gi noe forutsigbarhet i behandlingen av disse pasientene
<p>Land</p>			
<p>Norge</p>		<p>Hva er absolutt risikoreduksjon (ARR)? Ikke beregnet</p> <p>CI (vidt/smalt)</p> <p>- 95 % konfidensintervall for rate ratio for insidens var på 1,52-2,56</p> <p>- 95 % CI for hazard ratio var for alder 1,03-1,05, for S. aureus 1,37-2,31, for non-viridans streptokokker 1,30-3,39 og for enterokokker 1,25-2,58. Ingen av konfidensintervallene inkluderer altså tallet 1, som hadde vært ingen forskjell i HR mellom gruppene</p>	<p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: En grundig gjennomgang av sykehistorie har mest sannsynlig ført til inklusjon av alle infeksjons endokardittdiagnoser i studieperioden, selv om det retrospektive designet gir økt risiko for diagnostisk misklassifikasjon • Svakhet: Studien blir begrenset av sitt retrospektive design, som gir økt risiko for diagnostisk misklassifikasjon. Videre så var mangel på predefinerte kriterier for kirurgisk intervensjon og henvisning til deres sykehus kan ha ført til bias som har komplisert fortolkningen av data.
<p>År data innsamling</p>			
<p>1996-2015</p>		<p>Dose-respons: Ikke beregnet</p> <p>Bifunn: Vanskelig å klassifisere bifunn da formålet åpner for å utforske såpass mange faktorer ved infeksjons endokarditt.</p>	

Referanse: Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study. Clin Microbiol Infect 2014;20(6):566-75.		Studiedesign: Kohortestudie	
		Grade - kvalitet	⊕⊕
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Beskrive kliniske karakteristika, identifisere risikofaktorer for repetert infeksjøs endokarditt (ny infeksjøs endokarditt hos pasienter med tidligere gjennomgått infeksjøs endokarditt) og utforske 1-års mortalitet for pasienter med repetert infeksjøs endokarditt	Populasjon: Populasjonen i denne studien er pasienter registrert i den multinasjonale og multisenter databasen International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study (ICE-PCS) i perioden januar 2000 til september/desember 2006 med sikker endokarditt etter de modifiserte Dukes kriterier med affeksjon av nativ klaff eller klaffeprotese hos pasienter med enkeltepisode infeksjøs endokarditt og tidligere gjennomgått infeksjøs endokarditt som nå fikk nytt tilfelle av infeksjøs endokarditt (repetert infeksjøs endokarditt). Repetert infeksjøs endokarditt ble delt inn i residiv av første tilfelle, der residiv ble definert som nytt tilfelle med samme bakterieart etter 10 uker og innen 6 måneder etter første episode. Ny infeksjon ble definert som infeksjøs endokarditt forårsaket av enten ny bakterie eller samme bakterie som første tilfelle over 6 måneder etter første tilfelle. Kohorter: Enkeltepisode infeksjøs endokarditt, residiv av infeksjøs	Hovedfunn: Av 1874 pasienter hadde 1783 (95,2 %) pasienter enkeltepisode infeksjøs endokarditt og 91 (4,8 %) hadde repetert infeksjøs endokarditt. Av pasientene med repetert infeksjøs endokarditt hadde 74 (81 %) antatt ny infeksjon og 17 (19 %) antatt residiv. Repetert IE var assosiert med hemodialyse (p = 0,002), HIV (p = 0,009), intravenøs rusavhengighet (p < 0,001), Staphylococcus aureus-endokarditt (p=0,003), helsevesenervervet infeksjon (p=0,006) og tidligere gjennomgått infeksjøs endokarditt før inklusjon i databasen til ICE-PCS (p=0,001). Uavhengige risikofaktorer for repetert infeksjøs endokarditt var hemodialyse (OR 2,5, CI 1,2-5,3), intravenøs rusavhengighet (OR 2,9, CI 1,6-5,4), tidligere gjennomgått infeksjøs endokarditt (OR 2,8, CI 1,5-5,1) og bosted i Nord-Amerika (OR 1,9, CI 1,1-3,4). Pasienter med repetert infeksjøs endokarditt hadde høyere 1-års mortalitet enn de med enkeltepisode infeksjøs endokarditt (p=0,003). Hemodialyse var en uavhengig risikofaktor for død (OR 5,1, CI 1,0-24).	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? Ja, formålet er klart definert og gir føringer for oppgavens innhold • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe (seleksjons bias)? Populasjonen er rekruttert fra ICE-PCS sin database, som inkluderer pasienter fra ulike deler av verden. De eksakte inklusjonskriteriene til denne databasen er ikke beskrevet i denne studien, men de henviser til en egen artikkel som beskriver dette og pasientene inkluderte i denne studien er definerte der inklusjonsprosessen er vist gjennom et flytskjema. • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer (seleksjons bias)? Ja • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* Representative for pasienter med infeksjøs endokarditt fra aktuelle område • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias)** Ja • Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet?*** Ikke relevant • Var studien prospektiv? Ja, pasienter ble fulgt fra inklusjon i databasen ICE-PCS og 1 år frem i tid • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Ja, alle pasienter inkluderte ble fulgt opp • Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Ikke relevant • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja, lang nok til å angi 1-års mortalitet. Dog ikke lang nok til å beskrive lengre tids prognose
Konklusjon			
Repetert infeksjøs endokarditt er et klinisk problem som resulterer i høy mortalitet. Det er assosiert med intravenøs rusavhengighet, pasienter avhengig av hemodialyse og tidligere gjennomgått infeksjøs endokarditt. Klinikere må være spesielt oppmerksomme på disse risikopasientene og alle tiltak bør iverksettes for å eliminere potensielle			

<p>infeksjonsfokus blant disse pasientene. For høy-risiko pasienter slik som pasienter med kronisk hemodialyse er det nødvendig med strategier for å forhindre repeterte infeksjøs endokarditt</p>	<p>endokarditt og nytt tilfelle med infeksjøs endokarditt hos pasient som tidligere har gjennomgått infeksjøs endokarditt</p> <p>Hovedutfall: Død innen 1 år</p> <p>Viktige konfunderende faktorer: Alder, kjønn, komorbiditet</p>	<p>Mellom eksponerte/ikke eksponerte: Ikke relevant</p> <p>Rate/proporsjon/ratio/rate forskjell: Ikke beregnet</p> <p>Hvor stor er assosiasjonen? Odds ratio ble brukt for å oppgi uavhengighet risikofaktorer for repetert infeksjøs endokarditt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? Ja • Tror du på resultatene? Bradford Hills criteria (time sequence, dose-response gradient, biological plausibility, consistency....) Ja, men det at konfidensintervallet til hemodialyse som uavhengig risikofaktor for død blant pasienter med repetert infeksjøs endokarditt inneholder tallet 1,0 gjør denne risikofaktoren mindre troverdig.
<p>Land</p>			<ul style="list-style-type: none"> • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Resultatene kan overføres til pasienter med infeksjøs endokarditt, da denne gjengir resultater over hele verden samlet
<p>28 ulike land i hele verden</p>	<p>Statistiske metoder: Statistisk signifikans for bivariate sammenligninger ble evaluert ved hjelp av Fishers eksakte test. Multippel logistisk regresjon ble brukt for å bestemme faktorer som er assosiert med repetert infeksjøs endokarditt og faktorer assosiert med mortalitet. Assosiasjon ble oppgitt som Odds ratio med 95 % konfidensintervall. P-verdi < 0,05 ble sett på som statistisk signifikant. Kaplan Meier-plott ble brukt for å utforske 1-års mortalitet/overlevelse mellom enkeltepisode og repetert infeksjøs endokarditt. Dataene ble analysert med dataprogrammet SAS.</p>	<p>Hva er absolutt risikoreduksjon (ARR)? Ikke beregnet</p> <p>Konfidensintervall (vidt/smalt): Konfidensintervall for Odds ratio er oppgitt for de uavhengige risikofaktorene. Den uavhengige risikofaktoren hemodialyse for død blant pasienter med repetert infeksjøs endokarditt inneholdet tallet 1,0 i konfidensintervallet for hemodialyse (CI 1,0-24), der det også var veldig bredt konfidensintervall. Forfatterene konkluderte til tross for dette med at hemodialyse var en uavhengig risikofaktor for død blant pasienter med repetert infeksjøs endokarditt</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Sammenlignes med andre studier • Hva betyr resultatene for endring av praksis? Større forutsigbarhet i klinisk praksis <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: Største multinasjonale analyse av repetert infeksjøs endokarditt • Svakhet: Manglende data under oppfølgingsperioden. Antibiotikabehandling var ikke tilgjengelig, og oppfølging utover 1 år ble ikke samlet inn i databasen til ICE-PCS.
<p>År data innsamling</p>			
<p>Januar 2000 til desember 2006 eller januar 2000 til september 2006. Det står oppført to forskjellige angivelser av datainnsamlingen.</p>		<p>Dose-respons: Ikke beregnet</p> <p>Bifunn: Ingen spesielle bifunn.</p>	

Referanse: Ternhag A, Cederstrom A, Torner A, Westling K. A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. PLoS One 2013;8(7):e67519.		Studiedesign: Kohortestudie	
		Grade - kvalitet	⊕⊕
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Finne insidensen av infeksjøs endokarditt, mortalitet 30 dager og 1-5 år etter diagnosedato samt standardisert mortalitetsrisiko (SMR). Mortalitet og SMR ble funnet for ulike kategorier av pasienter med infeksjøs endokarditt	Populasjon: Pasienter innlagt og behandlet for infeksjøs endokarditt på sykehus i Sverige i perioden 1997-2007 Kohorter: Affeksjon av nativ hjerteklaff, affeksjon av klaffeprotese, intravenøs rusavhengige, menn, kvinner, pasienter < 65 år og pasienter ≥ 65 år, opererte, ikke-opererte, opererte pasienter med affeksjon av nativ klaff, ikke-opererte pasienter med affeksjon av nativ klaff, opererte pasienter med affeksjon av proteseklaff, ikke-opererte pasienter med affeksjon av proteseklaff.	Hovedfunn Kohorten inkluderte 7603 pasienter og 7817 tilfeller av infeksjøs endokarditt i perioden 1997-2007. 30-dagers mortalitet var 10,4 % og SMR var 33,7 (CI 31,0-36,6). Langtids-mortalitet (1-5 år) viste en økt SMR på 2,2 (2,0-2,3) sammenlignet med den generelle befolkningen. Signifikant høyere SMR ble funnet blant pasienter yngre enn 65 år med en 1-5 års SMR på 6,3 (CI 5,5-7,2), og blant intravenøse rusavhengige med en SMR på 19,1 (13,5-27,1). Pasienter med affeksjon av nativ klaff som ble opererte hadde lavere mortalitet og Odds ratio under 1 sammenlignet med de som kun fikk medisinsk behandling både i 30-dagers perioden og i perioden 1-5 år etter diagnosedato.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none">• Formålet klart formulert? Formålet er klart definert og gir gode rammer for oppgaven• Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias). Ja, alle pasientene er fra Sverige.• Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)* Bakgrunnsfaktorer ble i liten grad sett på, som feks komorbiditet, mikrobiologi osv.• Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* Representative for Sverige, men manglende bakgrunnsinformasjon gir vanskeligheter for å sammenligne pasienter med gitte bakgrunnsfaktorer• Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) ** Ja• Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet?*** Ikke relevant• Var studien prospektiv? Studien definerer seg selv som retrospektiv, og den er i stor grad det da den definerer endepunkt som død og går tilbake for å finne gitte faktorer er hver enkelt pasient sin forløpshistorie, feks hvilken klaff som var affisert, og de ble opererte osv. I forhold til inklusjonen i studien som skjedde når pasientene fikk diagnosen infeksjøs endokarditt ser man dog i stor grad fremover og følger pasientene frem til operasjon/ikke operasjon og død/ikke død.
Konklusjon	Hoved utfall: Død innen 30 dager etter diagnosedato og død 1-5 år etter diagnosedato Viktige konfunderende faktorer Alder, kjønn, komorbiditet, type klaff Statistiske metoder Dødsårsak ble ikke registrert, det var derfor mortalitet som ble bestemt. For å utforske eventuelle økninger i langtids (1-5 år) relativ mortalitetsrisiko ble mortalitet funnet for den generelle befolkningen i Sverige der det ble standardisert etter alder og kjønn. SMR var da en ratio mellom observerte antall døde i kohorten i studien og forventet antall døde i den generelle befolkningen, der forventet antall døde ble bestemt ved å multiplisere personår i	Mellom eksponerte/ikke eksponerte: Se hovedfunn Rate/proporsjon//ratio/rate forskjell. SMR ble brukt for å sammenligne mortalitet til pasienter med infeksjøs endokarditt og	
Land			
Sverige			
År data innsamling			

1997-2007	<p>kohorten med alders- og kjønns-spesifikk mortalitet i den generelle befolkningen i Sverige. SMR ble oppgitt sammen med 95 % konfidensintervall. Sammenligning av mortalitet mellom tidlig kirurgi og medisinsk behandling ble utført mellom kohorter ved å bruke alder- og kjønnsstratifisert Mantel-Haenszel estimater av Odds ratio. Tidstrenden for insidens og mortalitet av infeksøs endokarditt ble utforsket ved lineær regresjon modell som brukte quasipoisson distribusjon og t-test for signifikans.</p>	<p>mortalitet for den generelle befolkningen i Sverige. Hvor stor er assosiasjonen? Odds ratio ble brukt for å se på risikoen for død blant opererte vs ikke-opererte. Hva er absolutt risikoreduksjon (ARR)? Ikke beregnet Konfidensintervall (vidt/smalt) Varierende bredde, men ingen av de fremhevede SMR inneholder tallet 1. Dose-respons? Ikke relevant Bifunn Ingen spesielle bifunn.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Ja • Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Ikke relevant • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja, oppfølgingstiden var 5 år som var det predefinerte utfallsmålet • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Nei, bakgrunnsinformasjon som feks komorbiditet er ikke tatt med i analysen • Tror du på resultatene? <p>-Bradford Hills criteria (time sequence, dose-response gradient, biological plausibility, consistency....) Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Nei, men til pasienter med infeksøs endokarditt • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Studien sammenligner flere av sine resultater i diskusjonsdelen • Hva betyr resultatene for endring av praksis? Større forutsigbarhet <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: Lavt frafall • Svakhet: Detaljert kliniske og mikrobiologiske informasjon om pasientene manglet, der det ville ha vært av interesse og få informasjon om komorbiditet fordi det påvirker mortaliteten av infeksøs endokarditt, og det er en faktor som påvirker valget om kirurgi eller ikke. Forskjellige mikrober har også forskjellig prognose
-----------	--	--	---

Referanse: Gulati G, Hole T, Eide E. Infeksiøs endokarditt ved Ålesund sjukehus 1997-2006. Tidsskr Norske Læge 2011;131(2):115-7.			Studiedesign: Pasientserie
			Grade - kvalitet
			⊕⊕
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Kartlegge etiologi, behandling og mortalitet blant pasienter innlagt med diagnosen infeksiøs endokarditt ved Ålesund sjukehus i perioden 01.01.1997-31.12.2006.	Populasjon 57 pasienter 18 år eller eldre innlagt med diagnosen infeksiøs endokarditt ved Ålesund sjukehus 1997-2006 Utfall – hovedutfall Død under sykehusopphold Viktige konfunderende faktorer Alder, kjønn, komorbiditet Statistiske metoder Data ble analysert i statistikkprogrammet SPSS 15. Forskjeller mellom gruppene ble undersøkt med t-test for normalfordelte variabler, og med kji kvadrattest for kategoriske variabler. P-verdi <	Hovedfunn 57 personer fikk diagnosen endokarditt, 37 var menn. Gjennomsnittlig alder var 66 år, og gjennomsnittlig insidens var 6,3 per 100 000 per år. Gjennomsnittlig behandlingstid var 6 uker, og den vanligste startkombinasjonen av antibiotika var penicillin og aminoglykosid (46 %). Hyppigste agens var Staphylococcus aureus (21 %). En eller flere komplikasjoner ble registrert hos 42 pasienter (74 %). 9 pasienter (16 %) døde i løpet av sykehusoppholdet. <u>Menn vs kvinner</u> - Av komorbiditet hadde signifikant flere kvinner enn menn diabetes mellitus. - Ingen signifikant forskjell mellom menn og kvinner hva gjaldt presenterende symptomer. - Flere kvinner enn menn hadde oppvekst av Staphylococcus aureus - Ingen forskjell mellom kirurgisk behandling <u>Operert vs ikke operert</u> - Det var signifikant forskjell på gjennomsnittlig behandlingstid med antibiotika mellom opererte og ikke-opererte, der opererte pasienter	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Formålet er åpent og gir rom for å inkludere mye informasjon, det er i liten grad begrensende der både etiologi, behandling og mortalitet gir potensiale for å beskrive mye. • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? (seleksjons bias)* Ja, populasjonen er uselektert • Var inklusjonskriteriene klart definert?* Ja, det ble også beskrevet tydelig hvem og hvorfor noen pasienter ble ekskluderte. • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen?* Alle pasientene var så syke at de hadde blitt innlagt på sykehus, men symptomdebut og varighet fra symptomdebut til innleggelse er ukjent. Hvor lenge pasientene hadde hatt endokarditt før inklusjon er derfor ukjent • Var responseraten høy nok?* Frafallsanal.? Det var ikke noe frafall i denne studien etter inklusjon. • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classfifc. Bias) Ja • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet?* Ja • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/anal? Ja • Var registreringen prospektiv? Registreringen var både prospektiv og retrospektiv, pasientene ble inkluderte når de fikk påvist diagnosen infeksiøs endokarditt og ble fulgt fremover for å se hvordan forløpet og endepunkt artet seg. Studien er altså prospektiv fordi utfallsmålet kommer etter inklusjonen i studien. Populasjon ble dog studert også før inklusjonen, da i form av
Konklusjon			
Insidensen av infeksiøs endokarditt ved Ålesund sjukehus ligger i det øvre			

<p>området av det som er beskrevet tidligere. Stafylokokker er det hyppigste agens i samsvar med andre publikasjoner. Pasientenes alder er økende relativt til tidligere norske publikasjoner. Mortalitet og morbiditet er fortsatt høy ved infeksjøs endokarditt.</p>	<p>0,05 ble ansett som statistisk signifikant.</p>	<p>pasienter i snitt fikk 7 ukers behandling og ikke-opererte fikk 5 ukers behandling.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Det var signifikant flere opererte med oppvekst av Staphylococcus aureus - Det var signifikant forskjell mellom antall med aortainsuffisiens <p><u>Døde vs ikke døde</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Det var ingen signifikant forskjell mellom antall negative blodkulturer <p><u>Affeksjon av aortaklaff vs affeksjon av mitralklaff</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Det var ingen signifikant forskjell mellom affeksjon av klaffene <p>Bifunn</p> <p>Vanskelig å klassifisere bifunn da studien har potensiale ut fra formålets formulering å beskrive svært mye.</p>	<p>komorbiditet og presenterende symptomer, samt oppfyllelse av Dukes kriterier. På den måten var det både retrospektiv og prospektiv registrering</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var oppfølgingen lang nok? Ja, i forhold til hovedutfallet som var død under sykehusopphold så var oppfølgingstiden lang nok • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? (attrition/follow-up bias) Ja • Stoler du på resultatene? Ja • Kan resultatene overføres til praksis? Resultatene kan overføres til andre pasienter som har fått diagnosen infeksjøs endokarditt • Annen litteratur som støtter resultatene? Ja, selv om det var noen forskjeller sammenlignet med andre lignende studier. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Styrke: Uselektert populasjon fra et lokalsykehus hvor en stor andel fyller Dukes kriterier for sikkert infeksjøs endokarditt</p> <p>Svakhet: Retrospektiv vurdering av journalopplysninger og det lave antallet pasienter.</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Konfunderende faktorer kan naturligvis påvirke endepunktet død.</p>
<p>Land</p>			
<p>Norge</p>			
<p>År datainnsamling</p>			
<p>01.01.1997-31.12.2006</p>			

Referanse: Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2009;169(5):463-73.			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet ⊕⊕
			Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Formål	Materiale og metode	Resultater	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? Ja, samtidig som det er åpent og tillatter inklusjon av mye resultater som dekkes av formålets formulering • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) Ja, gruppene er samlet fra predefinerte områder med gitte kriterier hva gjelder pasient, sykehus og datainnsamling • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)* Til en viss grad, da sykehusene som ble inkluderte i studien hadde en viss interesse for infeksjøs endokarditt, samt at sykehusene måtte ha tilgang til hjertekirurgi. Der pasienter ble overført til et sykehus som var inkludert i studien fra et sykehus som ikke var inkludert i studien, ble det tatt høyde for at disse pasientene kunne representere enn annen populasjon enn nedslagsområdet til studiesykehuset. Disse pasientene fra andre sykehus ble også inkluderte for å danne et mer realistisk sanntidsbilde. Pasienter med mulig endokarditt etter de modifiserte Dukes kriterier ble dog ikke inkludert, og på den måten vil ikke resultatene i denne studien være like gjeldende for de pasienter med mulig endokarditt etter disse kriteriene • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* Ikke relevant i denne studien • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) ** Ja • Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? ** Ikke relevant
Formålet er å danne et sanntidsbilde av presentasjon, etiologi og utfall av infeksjøs endokarditt i en stor pasientkohort fra multiple lokasjoner i hele verden	Populasjon: 2781 voksne pasienter 18 år eller eldre med infeksjøs endokarditt innlagt på 58 ulike sykehus i 25 ulike land i perioden 01.06.2000-01.09.2005. For å inkluderes i studien måtte 1) pasientene være 18 år eller eldre med diagnosen infeksjøs endokarditt, med oppfylte modifiserte Dukes kriterier for sikker endokarditt, 2) sykehuset de var innlagt på måtte ha minimum 12 tilfeller av infeksjøs endokarditt per år med tilgang på hjertekirurgi, 3) pasientidentifikasjonsprosedyrer måtte være i orden for å forhindre sampling bias, 4) høy-kvalitets data og 5) godkjenning av lokalt forskningsråd/etisk komite eller andre lokale godkjenningsstandarder. Kohorter: 6 ulike kohorter. Total kohorte som inkluderte alle pasienter i studien, pasienter innlagt direkte på sykehus inkluderte i studien, pasienter innlagt sykehus i Nord-Amerika (10 sykehus i USA), pasienter innlagt sykehus i Sør-Amerika (8 sykehus i Brasil, Argentina og Chile), pasienter innlagt sykehus i Europa (22 sykehus i	Hovedfunn: Median alder i kohorten var 57,9 (interkvartil bredde 43,2-71,8 år) år, og 72,1 % hadde affeksjon av nativ klaff. De fleste pasienter (77,0 %) presenterte seg tidlig i forløpet (under 30 dager) med få av de klassiske symptomene på infeksjøs endokarditt. Nylig kontakt med helsevesen ble funnet hos omtrent en fjerdedel av pasientene. S. aureus var hyppigste agens (31,2 %). Mitralklaffen (41,1 %) og aortaklaffen (37,6 %) var hyppigst affisert. Vanligste komplikasjoner var slag (16,9 %), embolisering annet en slag (22,6 %), hjertesvikt (32,3 %) og intrakardial abscess (14,4 %). Kirurgisk terapi var vanlig (48,2 %), og intrahospital mortalitet forble høy (17,7 %). Proteseendokarditt (OR 1,47, CI 1,13-1,90), økende alder (OR 1,30, CI 1,17-1,46 per 10-års intervall), lungeødem (OR 1,79, CI 1,39-2,30), S. aureus infeksjon (OR 1,54, CI 1,14-2,08), koagulase-negative stafylokokk infeksjon (OR 1,50, CI 1,07-2,10), vegetasjon på mitralklaff (OR 1,34, CI 1,06-1,68) og paravalvulære komplikasjoner (OR 2,25, CI 1,64-3,09) var assosiert med økt risiko for intrahospital død, mens viridans streptokokker (OR 0,52, CI 0,33-0,81) og kirurgi (OR 0,61, CI 0,44-0,83) var assosiert med redusert risiko for intrahospital død. Mellom eksponerte/ikke eksponerte: Ikke relevant Rate/proporsjon//ratio/rate forskjell:	
Konklusjon			
I det tidlige 2000-tallet er infeksjøs endokarditt ofte en akutt sykdom, karakterisert med en høy andel S. aureus infeksjon. Mortalitet forblir relativt høyt.			
Land			
25 ulike land fordelt over hele verden, som inkluderte land i Nord-Amerika, Sør-Amerika, Europa og andre			

<p>steder. Et internasjonalt samarbeid som gav opphav til International Collaboration on Endocarditis (ICE)</p>	<p>Kroatia, Frankrike, Tyskland, Italia, Nederland, Spania, Sverige, Irland, Romania, Russland, Slovenia og England) og pasienter innlagt på sykehus i andre land (18 sykehus i Australia, Israel, India, Libanon, Malaysia, New-Zealand, Singapore, Thailand og Sør-Afrika)</p>	<p>Hvor stor er assosiasjonen ? Odds ratio ble brukt for å måle assosiasjonen mellom ulike faktorer og intrahospital mortalitet Hva er absolutt risikoreduksjon (ARR)? Ikke beregnet Konfidensintervall (vidt/smalt) Konfidensintervallene til Odds ratioene var i hovedsak smale, og ingen inneholdte tallet 1 som hadde vist ingen assosiasjon Dose-respons? Ikke beregnet Bifunn Flere bifunn da oppgavens formål tillatter å inkludere mye resultater som dekkes av formålets formulering</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Var studien prospektiv? Ja, studien definerer seg som en prospektiv kohortestudie da den følger pasienters pasientforløp. Den er dog også retrospektiv da den studerer presentasjonssymptomene de hadde, komorbiditet osv, såkalte baseline karakteristika som går tilbake i tid fra inklusjonskriterie (diagnosen infeksjøs endokarditt) • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Ja, ingen frafall • Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Nei, ingen frafall • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja, intrahospital mortalitet var endepunkt så det var langt nok til å definere det, men dersom man feks ønsket å se på 1-års mortalitet og andre utfall utover innleggelsen måtte oppfølgingstiden være lang nok. • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ja • Tror du på resultatene? Ja, troverdig med en nøye utført studie <p>-Bradford Hills criteria (time sequence, dose-response gradient, biological plausibility, consistency....) Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Resultatene kan overføres til pasienter med sikker infeksjøs endokarditt etter de modifiserte Dukes kriterier blant pasienter i lignende land og sykehus som pasientene inkluderte i studien • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ikke relevant da dette gir et sanntidsbilde av inkluderte sykehus i studien • Hva betyr resultatene for endring av praksis? Større forutsigbarhet der faktorer som er assosiert med økt eller redusert intrahospital mortalitet avdekkes, slik at klinikeren
<p>År data innsamling</p>	<p>Hoved utfall: Intrahospital mortalitet</p>		
<p>01.06.2000-01.09.2005</p>	<p>Viktige konfunderende faktorer: Alder, kjønn, komorbiditet</p> <p>Statistiske metoder Univariate sammenligninger ble gjort med kji-kvadrattesten eller Kruskal-Wallis-test etter hva som var hensiktsmessig. For å ta hensyn til at pasienter henvist til sykehus inkludert i studien fra andre sykehus ikke inkludert i studien kunne representere en ulik populasjon enn de som ble innlagt direkte på studiesykehus, ble pasienter henvist fra annet sykehus som ikke deltok i studien analysert separat når det var indikasjon for det. Det ble brukt en egen metode (generalized estimating equation method) for å bestemme faktorerer assosiert med intrahospital mortalitet, der alder, kjønn, overførsel fra annet sykehus og varibler som ble funnet å ha univariabel assosiasjon med intrahospital mortalitet ($p < 0,1$) ble tatt med i den endelige forklaringsmodellen.</p>		

Endelige assosiasjonsmål ble konvertert til Odds ratio med korresponderende konfidensintervall. Modellen ble validert ved hjelp av bootstrap modellen. Statistiske analyser ble utført ved hjelp av dataprogrammet STATA.

med større sannsynlighet kan forvente utfall allerede tidlig i forløpet

Hva diskuterer forfatterne som:

- **Styrke:** Studiedesignet er en prospektiv kohorte, der mye av tidligere litteratur er pasientserier som mangler evnen til å komme med statistiske analyser som kan gi definitive konklusjoner Dette er også en multinasjonalt studie som kan gi større svar på hvordan sykdommen arter seg i ulike deler av verden, i motsetning til studier som kun tar for seg innleggelser på et enkelt sykehus i et enkelt land.
- **Svakhet:** Pasientene i studien er pasienter innlagt på sykehus med spesiell interesse for infeksøs endokarditt og med tilgang til hjertekirurgi, og er typiske sykehus som pasienter blir overført til. På den måten blir pasientene til dels selekterte inn til disse sykehusene, spesielt når pasienter fra andre populasjoner en nedslagsområdet til studiesykehusene inkluderes. De overførte pasientene ble dog sammenlignet med direkte innlagte pasienter og man kunne ikke se noen stor forskjell i karakteristika, og det ble tatt hensyn til der det var større forskjeller. Det ble vurdert som at eksklusjon av disse overførte. Det var et flertall av rike land inkluderte i studien, noe som påvirker i hvor grad resultatene kan overføres til en globale befolkning.

