

Vårdprogram för infektiös endokardit, reviderad version 2005/2006.

Dokumentet finns i nätupplaga på www.infektion.net

Innehållsförteckning:

A: BAKGRUND OCH PROCESS

| | |
|--|---|
| BEVISGRADERINGSSYSTEM | 4 |
| <i>Styrka i rekommendation</i> <i>Definition</i> | 4 |
| <i>Beviskvalité</i> <i>Definition</i> | 4 |

B: REKOMMENDATIONER I PUNKTFORM MED BEVISGRADERING

| | |
|--|----|
| DIAGNOSTIK..... | 5 |
| <i>Mikrobiologi</i> | 5 |
| <i>Klinisk fysiologi</i> | 5 |
| <i>Röntgen</i> | 6 |
| ANTIBIOTIKABEHANDLING | 6 |
| <i>Val av antibiotika</i> | 6 |
| <i>Nativ klaff, NVE</i> | 6 |
| <i>Protesklaff, PVE</i> | 9 |
| PACEMAKERENDOKARDIT | 11 |
| POLIKLINISK BEHANDLING AV IE | 12 |
| ÅTERINSJUKNANDE I ENDOKARDIT | 12 |
| ANTIBIOTIKABEHANDLING EFTER HJÄRTKIRURGI UNDER AKTIV ENDOKARDIT | 12 |
| SVAMPENDOKARDIT | 12 |
| ENDOKARDIT OCH ANTIKOAGULANTIA | 13 |
| ENDOKARDIT HOS BARN | 13 |
| INDIKATIONER FÖR HJÄRTKIRURGI UNDER BEHANDLINGSTID HOS PATIENTER MED INFEKTIÖS ENDOKARDIT | 14 |
| <i>Akut indikation för hjärtkirurgi (samma dag)</i> | 14 |
| <i>Indikation för tidig hjärtkirurgi (inom några dagar)</i> | 14 |
| <i>Indikation för hjärtkirurgi under behandling (tidigare är vanligen bättre)</i> | 14 |

C: BAKGRUNSDOKUMENTATION OCH REKOMMENDATIONER MED MOTIVERINGAR:

INLEDNING / KLINIK

| | |
|---|----|
| <i>Diagnosdefinition</i> | 18 |
| <i>Referenser inledning /klinik/ definition</i> | 19 |

DIAGNOSTIK

| | |
|--|----|
| <i>Mikrobiologisk diagnostik</i> | 20 |
| <i>Provtagning i samband med hjärtklaffskirurgi och obduktion</i> | 22 |
| <i>Blododlingsnegativ endokardit</i> | 23 |
| <i>Referenser mikrobiologisk- och histopatologisk diagnostik och odlingsnegativ endokardit</i> | 25 |
| <i>Rutinprover</i> | 28 |
| <i>Klinisk fysiologisk diagnostik</i> | 28 |
| <i>Röntgendiagnostik</i> | 31 |
| <i>Referenser rutinprover, klinisk fysiologi och röntgendiagnostik</i> | 31 |

BEHANDLING

| | |
|--|----|
| ANTIBIOTIKABEHANDLING VID BAKTERIELL ENDOKARDIT | 34 |
| ENDOKARDIT I NATIV KLAFF (NATIVE VALVE ENDOCARDITIS, NVE)..... | 35 |
| <i>Empirisk behandling vid NVE antibiotikabehandling</i> | 35 |
| <i>NVE orsakad av alfastreptokocker</i> | 36 |
| <i>NVE orsakad av betastreptokocker eller pneumokocker</i> | 38 |
| <i>NVE orsakad av enterokocker</i> | 38 |
| <i>NVE orsakad av stafylokocker (MSSA)</i> | 39 |
| <i>Vänstersidig NVE orsakad av meticillinresistent S.aureus (MRSA)</i> | 40 |
| <i>S aureus (MSSA) - strikt högersidig endokardit hos intravenös missbrukare</i> | 40 |
| <i>NVE orsakad av koagulasnegativa stafylokocker</i> | 41 |
| <i>NVE orsakad av HACEK-gruppens bakterier</i> | 41 |
| <i>Blododlingsnegativ NVE</i> | 41 |
| KLAFFPROTESEENDOKARDIT (PROSTHETIC VALVE ENDOCARDITIS, PVE) | 42 |
| <i>Antibiotikabehandling vid PVE</i> | 42 |
| <i>Kirurgi vid PVE</i> | 42 |
| <i>Empirisk behandling vid PVE</i> | 42 |
| <i>PVE orsakad av alfastreptokocker</i> | 43 |
| <i>PVE orsakad av enterokocker</i> | 43 |
| <i>PVE orsakad av stafylokocker</i> | 44 |
| <i>PVE orsakad av HACEK gruppens bakterier</i> | 45 |
| <i>Blododlingsnegativ PVE</i> | 45 |
| POLIKLINISK BEHANDLING AV IE | 46 |
| <i>Referenser antibiotikabehandling bakteriell endokardit</i> | 47 |
| PACEMAKERENDOKARDIT | 51 |
| ÅTERINSJUKNANDE I ENDOKARDIT | 53 |
| ANTIBIOTIKABEHANDLING EFTER HJÄRTKIRURGI UNDER AKTIV ENDOKARDIT | 54 |
| SVAMPENDOKARDIT | 55 |
| ENDOKARDIT OCH ANTIKOAGULANTIA | 57 |
| OPERATIONSINDIKATIONER | 59 |
| <i>Indikationer för hjärtkirurgi</i> | 59 |
| <i>Indikationer för hjärtkirurgi under behandlingstid för patienter med infektiös endokardit</i> | 62 |
| <i>Referenser operationsindikationer</i> | 62 |

KOMPLIKATIONER OCH UPPFÖLJNING

| | |
|-------------------------------------|----|
| <i>Feber under behandling</i> | 66 |
| <i>Embolier</i> | 66 |

ENDOKARDIT HOS BARN

| | |
|--|----|
| <i>Referenser komplikationer, uppföljning och barn</i> | 68 |
|--|----|

A: Bakgrund och process:

Infektiös endokardit (IE) utvaldes tidigt av infektionsläkarföreningen som en sjukdom där vår specialitet skulle arbeta med kvalitetsutveckling. Sjukdomen är av allvarlig natur och många undergrupper finns vilket gör det svårt att på en enskild klinik få underlag för riktlinjer för handläggning. Internationell litteratur grundar sig ofta på förhållanden som inte är relevanta i Sverige. Under våren 2001 fanns möjlighet att anmäla intresse för att delta i föreningens första programgrupp med målsättning att ta fram ett nationellt vårdprogram för utredning, monitorering och behandling vid IE. Gruppen kom att bestå av följande infektionsläkare:

Ewa Aufwerber, Stockholm
Bertil Christensson, Lund
Christer Ekdahl, Linköping
Göran Friman, Uppsala
Bengt Gårdlund, Stockholm
Harriet Hogevik, Göteborg
Inger Julander, Stockholm
Lars Olaison, Göteborg
Christina Olesund, Jönköping
Anders Thalme, Stockholm

Vid det första mötet i juni 2001 utsågs Harriet Hogevik av gruppen till sammankallande. Facklige sekreteraren medverkade med direktiv från styrelsen.

Definierades målgruppen för detta dokument:

Läkare verksamma vid svenska infektionsklinker.

Diskuterades arbetsformer och överenskomms att dela litteratursökningsarbetet mellan gruppdeltagarna, varefter kapitelutkast skulle cirkuleras och bedömas av samtliga. Det stod redan från början klart att de flesta rekommendationerna skulle komma att grundas på de medverkandes gemensamma kliniska erfarenhet snarare än publicerade, randomiserade studier. Synpunkter från andra specialiteter såsom bakteriologi, kardiologi, thoraxkirurgi och klinisk fysiologi inhämtades via diskussioner med gruppdeltagare.

Visserligen publiceras cirka 600 skrifter per år inom ämnesområdet infektiös endokardit men de flesta av dessa är korta fallserier från universitetsklinikerna. Nästan inga epidemiologiska studier finns. Inte heller finns något publicerat med genusperspektiv.

En viss erfarenhet har byggts upp inom Sverige via Nationella Endokarditregistret som sedan några år finns i infektionsläkarföreningens regi.

En inledande kartläggning visade att de flesta, men inte alla infektionsklinikerna i Sverige redan har något PM angående endokardit men att dessa var olika - inte främst gällande rent medicinskt innehåll utan snarare i grad av detaljrikedom och läsbarhet. Vanligt tycktes vara att några kliniker i landet med specialintresse för sjukdomen hade upprättat ett vårdprogram som sedan, eventuellt efter lokal anpassning användes på de mindre klinikerna. Vanligt är också att man ringer och diskuterar komplicerade IE-fall med någon med specialkunskap inom ämnet.

Gruppen har sedan arbetat intensivt med att gå igenom litteraturen, tillfoga samlad erfarenhet, tillfråga externa experter och slutligen kompromissa fram gemensamma riktlinjer.

Samtliga deltagare i gruppen står bakom detta dokument i sin helhet. Detta innebär att samtliga infektionsklinker i Sverige kan ha nytta av det framtagna dokumentet och använda det i vardagssjukvården. Det innebär också att gruppdeltagarna har varit tvungna att lyssna på varandra och kompromissa, speciellt när det gäller gamla vanor.

En revision av vårdprogrammet genomfördes 2003. Vid denna revision hade följande medlemmar i gruppen tillkommit:

Hanna Rundström, Göteborg
Ulrika Snygg-Martin, Göteborg
Maria Werner, Borås
Katarina Westling, Stockholm

Gruppen träffades under hösten 2003 för en ny revision, i samband med mötet lämnade Harriet Hogevik uppdraget som sammankallande och istället utsågs Anders Thalme och Katarina Westling att sammanställa det reviderade vårdprogrammet och kalla till nästa revision. En ny revision genomfördes 2005/2006, arbetsgruppen bestod av medlemmarna från den förra revisionen utom Bertil Christensson och Bengt Gårdlund som lämnat gruppen. För sammanställningen av 2005/2006 års revision har Katarina Westling ansvarat. Synpunkter mottas av Katarina Westling.

Profylax mot IE behandlas inte inom detta dokument utan har handlagts av en särskild arbetsgrupp med uppdrag från Socialstyrelsen och inkluderande även tandläkare och kardiologer. Se infektionsläkarföreningens hemsida:

<http://www.infektion.net/klinik/hjarta/endokardit/profylax.php>

Bevisgraderingssystem

I enlighet med uppdraget från infektionsläkarföreningen har den amerikanska infektionsläkarföreningens bevisgraderingssystem valts. (Bevisgradering = evidensgradering, enligt SBU skall den svenska termen vara bevisgradering). Varje rekommendation består av en bokstav som anger om vi tillråder eller avråder samt styrkan i rådet samt en romersk siffra som anger vad rekommendationen grundas på. A kan tolkas som - gör verkligen så! Om det t.ex. finns en randomiserad studie på ett material som är mycket selekterat eller ej relevant i Sverige, måste vi bortse från den studien och i stället ge en rekommendation grundad på gruppens kliniska erfarenhet dvs. III. Varje rekommendation ges inom parentes efter det aktuella påståendet.

Styrka i rekommendation ***Definition***

- A Bra bevis för att stödja en rekommendation om användning / åtgärd
- B Måttliga bevis för att stödja en rekommendation om användning/åtgärd
- C Svaga bevis till stöd för en rekommendation om användning / åtgärd
- D Måttliga bevis till stöd för en rekommendation mot användning / åtgärd
- E Bra bevis till stöd för en rekommendation mot användning / åtgärd

Beviskvalité ***Definition***

- I Bevis från en adekvat randomiserad, kontrollerad studie
- II Bevis från en väl designad klinisk studie, utan randomisering; från kohort eller fallkontroll analyserande studier (helst från > 1 center); från multipla fallserier; eller dramatiska resultat från okontrollerade experiment.
- III Bevis från åsikter från respekterade auktoriteter, baserade på klinisk erfarenhet, deskriptiva studier, eller rapporter från expertkommitteer

B: Rekommendationer i punktform med bevisgradering

Diagnostik:

Hjärtauskultation dagligen av samtliga patienter med grampositiv sepsis - A III

Mikrobiologi:

Blodvolymen, viktigaste faktorn för att påvisa mikroorganismer vid blododling - A I

Tre blododlingar på vardera 20 ml tages inom de första 1-2 timmarna - A III

Inkubering av blododlingar bör alltid pågå i 5 dagar - A II

Blododlingskontroll efter avslutad endokarditbehandling - E III

Sköterska som ger första antibiotikadosen ansvarar för att blododling gjorts A III

MIC-bestämning (t.ex. Etest) för PcG/ampicillin + aminoglykosid på alfastreptokocker och enterokocker - A II

Artbestämning av alfastreptokocker och KNS - B III

Resistensbestämning från varje blododlingsflaska vid KNS B III

Spara en endokarditstam för eventuella senare tester - B III

MBC-test - E III

Synergitest - E III

Stafylokockserologi - E II

Serologi, övrig, vid misstänkt endokardit med negativ blododling - B III

Klaffodling ger definitiv diagnos - A I

Klaffodling för att förutsäga risk för IE-recidiv - C III

Klaffodling vid blododlingsnegativ IE - A II

Extraktion av agens ur vävnaden - D III

Odling tagen med steril odlingspinne - D III

Gramfärgning kan styrka diagnosen A II

Klaffvävnad i 10 % formalin för histopatologisk undersökning - B II

PCR-diagnostik, klaff, vid negativ blododling - B II

Indikation för obduktion - A I

Klinisk fysiologi:

EKG som inkomstprov på samtliga pat med IE - A II

Alla patienter med misstänkt IE bör undersökas med TEE för att ställa diagnosen - A II

Patienter med PVE/PMIE/komplicerad IE skall undersökas med TEE A II

Har TTE utförts utan att vara konklusiv och misstanke om IE kvarstår ska TEE göras A III

Vid utredning av S aureus bakteremi rekommenderas TEE A III

Patienter med helt okomplicerad NVE med snabbt behandlingsvar behöver inte följas med upprepade TEE CIII,

Vid försämring med cirkulatorisk påverkan bör nytt eko utföras snarast oavsett när föregående gjordes A III.

Patienter med komplicerad IE följs med TEE under vårdtiden, (hur ofta måste bedömas individuellt för varje patient) och innan behandlingen avslutas - B III

Hjärtviktsbedömning görs med transthorakalt eko – A I

Röntgen:

Lungröntgen - för att bedöma hjärtsvikt - A II
Lungröntgen - påvisar septiska lungembolier - A III
CT pulm - tidig diagnostik av septiska lungembolier - B II
Coronarangiografi före endokarditkirurgi - C III
MR hjärta och CT hjärta för endokarditdiagnostik - E III

Antibiotikabehandling

Val av antibiotika

Betalaktamantibiotika är effektivare antibiotika än vancomycin vilket bara skall användas som ett alternativ vid betalaktam-antibiotikaresistens eller allergi B I-II

Tetracykliner, makrolider eller klindamycin skall inte användas E II

Nativ klaff, NVE:

Empirisk antibiotikabehandling

1. Om Staphylococcus aureusgenes är osannolik – A III

(Om endokarditen inte föregåtts av eller förekommer samtidigt som hudinfektioner, intravenöst drogmissbruk, centrala infarter, och inte har ett fulminant septiskt förlopp med kort duration) Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser med tillägg av aminoglykosid tex. gentamicin 3 mg/kg/dygn uppdelat i 2 -3 doser

2. Om S aureusgenes är sannolik - B III

Kloxacillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser med tillägg av aminoglykosid tex. gentamicin 3-5 mg/kg x 1 i 3-5 dagar

vid pencillinallergi ej Typ 1 - B III

ersätts penicillin/kloxacillin med cefuroxim 4,5 g/d (2,25-6,75 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3 doser

vid pencillinallergi Typ 1 - B III

ersätts penicillin/kloxacillin med vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration. Mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde)

NVE orsakad av alfastreptokocker

Initial behandling för all alfastreptokockendokardit innan typning och MIC-bestämning är klar :- A III

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser med tillägg av aminoglykosid tex. gentamicin 3 mg/kg/dygn uppdelat i 2-3 doser
(vid allergi ersätts penicillin av cefuroxim eller vancomycin som vid empirisk behandling)

När MIC-bestämning för penicillin är klar och visar $\leq 0,1$ mg/l föreligger 2 alternativ:

1) Fortsätt med enbart bensylpenicillin. Total behandlingstid 4 v - A II
eller välj poliklinisk behandling, övergå till singelbehandling med ceftriaxon
2 g x 1 i.v.

Total antibiotikabehandlingstid 4 v - A II

2) Vid "okomplicerad" streptokockendokardit (dvs. bra initialt kliniskt svar, små vegetationer, avsaknad av septiska extrakardiella fokus eller intrakardiell abscess) kan man fortsätta kombinationsbehandlingen i totalt 2 veckor - A II

eller för poliklinisk behandling, byt bensylpenicillin till ceftriaxon 2gx1 i.v. och fortsätt kombinationsbehandlingen med aminoglykosid i totalt 2 v.

(Läs kapitlet om poliklinisk behandling innan sådan initieras!)

Penicillinkänsliga stammar med MIC > 0,1 mg/l men ≤ 0,5 mg/l samt Abiotrophia och Granulicatella - B III

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 4 v med tillägg av

aminoglykosid tex. gentamicin 3 mg/kg/dygn uppdelat i 2-3 doser i 2 v

(vid allergi ersätts penicillin av cefuroxim eller vancomycin som vid empirisk behandling)

För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan initial dosering av bensylpenicillin 6 ggr/dygn vara ett alternativ.

Alfastreptokokstammar med MIC > 0,5 mg/l ≤ 8,0 mg/l - B III

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 4-6 v med tillägg av

aminoglykosid tex. gentamicin 3 mg/kg/dygn uppdelat i 2-3 doser i 4-6 v

(vid allergi ersätts penicillin av cefuroxim eller vancomycin som vid empirisk behandling)

För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan initial dosering av bensylpenicillin 6 ggr/dygn vara ett alternativ.

Penicillinresistenta stammar med MIC > 8 mg/l - B III

Vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration. Mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde) i 4 – 6 veckor med tillägg av aminoglykosid t e x gentamicin 3 mg/kg/dygn uppdelat i 2 –3 doser i 4-6 v.

NVE orsakad av beta-hemolytiska streptokocker / Pneumokocker - B III

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 4 v. Denna behandling kan även ges till pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet (MIC 0,1 -2,0 mg/L). Vid beta-hemolytiska streptokocker grupp B, kan användning av aminoglykosid t e x gentamicin 3 mg/kg/dygn uppdelat i 2-3 doser i 2-4 v övervägas

(vid allergi ersätt penicillin av cefuroxim eller vancomycin som vid empirisk behandling).

NVE orsakad av enterokocker

A. Om ej höggradig resistens mot aminoglykosid (MIC ≤ 500 mg/l):

1. Penicillinkänslig (MIC ≤ 16 mg/l) enterokock - A II

Ampicillin eller bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på ålder, vikt, njurfunktion) i.v. uppdelat på 3-4 doser Behandlingstid 4-6 v med tillägg av

aminoglykosid t ex gentamicin 3 mg/kg/dygn uppdelat på 2-3 doser i 2(-4) veckor

E faecium: användes gentamicin eller amikacin.

För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan initial dosering av bensylpenicillin eller ampicillin 6 ggr/dygn vara ett alternativ.

2. Penicillinresistent (MIC > 16 mg/l), vancomycinkänslig enterokock samt vid penicillinallergi B II

Vancomycin initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration. Mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde)

Börja med 1g x 2 i.v. Eftersträva toppvärde 20-30 mg/l, dalvärde 5-15 mg/l

Behandlingstid 4-6 v med tillägg av

aminoglykosid t ex gentamicin 3 mg/kg/dygn uppdelat på 2-3 doser i 2(-4) veckor

E faecium: användes gentamicin eller amikacin.

B. Om höggradig aminoglykosidresistens (MIC > 500 mg/l) C III:

Resistenstestning mot flera olika aminoglykosider bör genomföras. Om höggradigt resistent mot alla aminoglykosider kan förlängd högdosbehandling med ampicillin prövas; 12-16 g/d under 8-12 veckor, kan dubbel betalaktam

behandling (ampicillin (3 g x 4) och ceftriaxon (4 g x 1)) vara aktuell.

S aureus (MSSA) - vänsterendokardit

Behandling med penicillinastabilt penicillin är överlägset glykopeptidantibiotika (t.ex. vancomycin) - **B I-II**
även när respektive antibiotikum kombineras med aminoglykosid – **B I-II**

Teicoplanin bör inte användas - **D III**

Rekommendation:

Kloxacillin 12 g (8-16 g/d beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 4-6 v -**B III**
ev med tillägg av

aminoglykosid tex. gentamicin 3-5 mg/kg/dygn x 1 i 3-5 d (evidensgrad för AG-tillägg –**C III**)

För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan initial kloxacillin-dosering 6 ggr/dygn vara ett alternativ.

vid penicillinallergi ej Typ 1

B III

ersätts kloxacillin/penicillin med cefuroxim 4,5 g/d (2,25-6,75 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3 doser

vid penicillinallergi Typ I

B III

ersätts kloxacillin med vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doserar efter serumkoncentration. Mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde)

Vid CNS infektion bör cefuroximbehandling inledas 3 g x 3 användas under 10 dagar. Vid extrakardiella infektionsfoci kan längre behandling bli aktuell med uppföljande p.o. antibiotikabehandling.

NVE orsakad av MRSA

Vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doserar efter serumkoncentration. Mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde) i 4-6 veckor med tillägg av aminoglykosid t e x gentamicin 3-5 mg/kg/dygn i 3-5 dgr

NVE orsakad av S. aureus - strikt högersidig endokardit hos intravenös missbrukare

Vid okomplicerade fall (definition se nedan) - A III

Kloxacillin 12 g (8-16 g/d beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 2 v med tillägg av aminoglykosid tex gentamicin 3-5 mg/kg/dygn uppdelat i 2 eller 3 doser i 2 v

Alternativ vid okomplicerade fall - A III

Kloxacillin 12 g (8-16 g/d beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 2 v

Vid komplicerade fall - A III

(Tecken på septiska nedslag som artrit, osteomyelit eller abscess som inte dräneras med undantag för septiska lungabscesser. Möjligen skall omfattande klaffengagemang och stora vegetationer också betraktas som komplicerade fall)

kloxacillin 12 g (8-16 g/d) beroende på vikt, ålder och njurfunktion) uppdelat i 3-4 doser i 4-6 v

Vid extrakardiella infektionsfoci kan längre behandling bli aktuell med uppföljande p.o. antibiotikabehandling.

Vid penicillinallergi

Antibiotikaval som för vänstersidig endokardit. Vid allergi, då kloxacillin inte kan ges, är inte 2-veckorsbehandling prövat och kan inte rekommenderas.

Vid meticillinresistens

byts kloxacillin ut mot vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doserar efter serumkoncentration mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l).

NVE orsakad av KNS endokardit; CIII

Meticillin känslig stam se MSSA endokardit

Meticillin resistent stam se MRSA endokardit

NVE orsakad av HACEK-gruppens bakterier

Rekommendation - AIII

Om ampicillinkänslig stam ges

Ampicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 4 v

alternativt

Cefuroxim 4,5 g/d (2,25-6,75 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3 doser i 4 v

Blododlingsnegativ NVE

Rekommendation - B III

Fortsatt empirisk antibiotikaterapi under 4-6 veckor om initialt kliniskt svar erhållits. Aminoglykosid bör fortgå i 2 veckor.

I de fall där initial behandling varit ineffektiv byt till cefuroxim 4,5 g/d i v (2,25-6,75 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) uppdelat i 3-4 doser. Behandlingstid 4-6 veckor. Tillägg av aminoglykosid t ex gentamicin 3 mg/kg/dygn i 2-3 uppdelade doser i 2 veckor.

Protesklaff, PVE

Empirisk behandling - B III

Vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration. Mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde)

med tillägg av

aminoglykosid t.ex. gentamicin 3 mg/kg i 2-3 uppdelade doser samt rifampicin 600-900 mg/dygn i 2 doser p.o. eller i.v.

PVE orsakad av alfastreptokocker

Pencillinkänsliga stammar med MIC ≤ 0.1 mg/l

Rekommendation i 1:a hand - B III

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i (4) - 6 v

med tillägg av

aminoglykosid t.ex. gentamicin 3 mg/kg/dygn uppdelat i 2-3 doser i 2 v

alternativ om aminoglykosid är kontraindicerat - B III

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 6 v

vid pencillinallergi ej Typ 1 - B III

ersätts penicillin med cefuroxim 4,5 g/d (2,25-6,75 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3 doser

vid pencillinallergi Typ 1 - B III

ersätts penicillin med vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration. Mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde)

Penicillinkänsliga stammar med MIC>0.1 mg/l men ≤8.0 samt Abiotrophia och Granulicatella - B III

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 6 v. med tillägg av aminoglykosid tex gentamicin 3 mg/kg/dygn uppdelat i 2-3 doser i 4 v.
För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan initialt dosering av bensylpenicillin 6 ggr/dygn vara ett alternativ.

Penicillinresistenta stammar med MIC>8.0 mg /L - B III

Vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration dalvärde) i 6 veckor med tillägg av aminoglykosid t e x gentamicin 3 mg/kg/dygn i 2-3 uppdelade doser i 4-6 v.

PVE orsakad av enterokocker

Penicillin (MIC ≤ 16 mg/L)- och aminoglykosidkänslig stam (MIC ≤500 mg/L) - B III

Bensylpenicillin/ampicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion)

i.v. uppdelat i 3-4 doser i 6 v

med tillägg av

aminoglykosid tex gentamicin 3 mg/kg i 2-3 uppdelade doser i (4)-6 v.

För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan initialt dosering av bensylpenicillin/ampicillin 6 ggr/dygn vara ett alternativ.

Vid höggradig resistens mot alla aminoglykosider (MIC >500 mg/L) - B III

Bensylpenicillin/ampicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 8-12 v. Kombinationsbehandling med dubbla betalaktamantibiotika (ampicillin 3 g x 4 och ceftriaxon (4 g) kan vara aktuell)

För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan initialt dosering av bensylpenicillin/ampicillin 6 ggr/dygn vara ett alternativ.

Vid penicillinresistens (MIC > 16 mg/L) eller penicillinallergi - B III

Vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration) i 6 v

med tillägg av

aminoglykosid tex gentamicin 3 mg/kg/dygn i 2-3 uppdelade doser i 6 v

PVE orsakad av stafylokokker (S. aureus och KNS)

Rekommendation (förutsatt att bakterien är känslig för de föreslagna antibiotika): - B III

Kloxacillin 12 g (8-16 g/d beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i (4)-6 v

med tillägg av

aminoglykosid tex. gentamicin 3-5 mg/kg/dygn i 2-3 uppdelade doser i 2 v och rifampicin (förutsatt att stammen är känslig) 600-900 mg uppdelat i 2 doser i (4)-6 v

För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan initial dosering av kloxacillin 6 ggr/dygn vara ett alternativ.

vid meticillinresistens byts kloxacillin ut mot

Vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration) i 6 veckor

vid penicillinallergi ej typ I byts kloxacillin ut mot

cefuroxim 4,5 g/d (2,25-6,75 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3 doser.

vid penicillinallergi typ I byts kloxacillin ut mot

vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration).

Behandlingstid 6 v

PVE orsakad av HACEK gruppens bakterier

Rekommendation -B III

Ampicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 6 v om känslig stam

Vid betalaktamasproducerande stam: Cefuroxim 4,5 g/d (2,25-6,75 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3 doser i 6 v

Blododlingsnegativ PVE

Rekommendation B III

Fortsatt empirisk antibiotikaterapi vid PVE:

Vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration, mål 20-30 mg/toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde) i 4-6 veckor med tillägg av aminoglykosid t e x gentamicin 3 mg/kg i 2-3 uppdelade doser under 2 veckor och rifampicinbehandling 600-900 mg/dygn i två doser p.o eller i.v. rekommenderas i 4-6 v.

Pacemakerendokardit

Rekommendation

Antibiotikabehandling bör ges på samma sätt som vid PVE **B III**

Extraktion av pacemakerkabel vid PMIE **A II**

Antibiotikabehandling efter extraktion ges på samma sätt som postoperativt under aktiv IE **B III**

Poliklinisk behandling av IE

- läs kapitlet i bakgrundsdokumentationen innan start

De patienter som accepteras för poliklinisk behandling ska ha svarat snabbt på insatt behandling, dvs. blivit feberfria inom 1 vecka – **B III**

Intravenöst missbruk kontraindicerar poliklinisk behandling.

Genomförande av poliklinisk behandling:

Vecka 1-2:

Poliklinisk behandling kan övervägas efter 1 v till patienter med okomplicerad IE orsakad av lågvirulenta agens (alfastreptokocker) och bra behandlingssvar – **B II**

Vecka 3 och framåt:

Patienter som inte drabbats av några komplikationer och inte tillhör någon högriskgrupp kan erhålla poliklinisk behandling - **B III**

Hög risk: högvirulent patogen (svamp, S aureus, pneumokocker, betahemolytiska streptokocker, gramnegativa bakterier utom HACEK) eller PVE

Antibiotikaregimer:

Alfastreptokocker , fullt pc känsliga, MIC pcG • 0,1 mg/l

ceftriaxon 2g x 1 i.v. - **B III**

+/- aminoglykosid 3 mg/kg x 1 i.v.

Vancomycin initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde), kan ej ersättas av teicoplanin, **B III**

Återinsjuknande i endokardit

Behandlas som vid övrig endokardit, se respektive avsnitt. Har man gjort allt rätt förordas en längre behandlingstid. – **A III**

Vid relaps av klaffprotesendokardit bör operation övervägas. **C III**

Antibiotikabehandling efter hjärtkirurgi under aktiv endokardit

B II

Om infektionen begränsas till den bortopererade klaffen 2 veckor

Vid infektion i klaffringen, abscess, vegetation på annan lokal, eller stafylokocketiologi 4 veckor

Om operationsindikationen är rent hemodynamisk och operationen sker mot slutet av den planerade behandlingstiden räcker det att fullfölja denna.

Svampendokardit

Typning och resistensbestämning skall alltid utföras – **A III**

Tidig kontakt med thoraxkirurg - **A III** - se operationsindikationskapitlet!

Ambisome® 3 mg / kg dagl i 6-8 veckor, följt av fluconazole, 400 mg x 1 i 2-4 år, dosreduktion till 200 mg kan övervägas efter ett år - **B III**

Av nya svampmedel är Caspofungin att föredra vid Candidaendocardit. En alternativ behandling vid Candidaendokardit är Caspofungin i dosering 70 mg dag 1 och därefter 50 mg/dagligen. **B III**.

Rutiner för svampdiagnostik vid klaffkirurgi är väsentligt oavsett blododlingsresultat - **A III**

Endokardit och antikoagulantia

Antikoagulantia som adjuvant terapi vid endokardit

ASA eller antikoagulantia bör ej ges som adjuvant behandling vid IE - **D II**

Pågående antikoagulantia och endokardit.

Vid PVE orsakad av *S aureus*, gör uppehåll i warfarinbehandling i 1-2 v - **D III**

Om patienten inte uppvisar tecken på stroke är det rimligt att ge profylax med lågmolekylärt heparin eller heparinanalogue i måttlig dos under denna tid som klaffprotessskydd (t e x Fragmin 100 E/kg/d) **B III**

Vid hemorragisk stroke (blödning eller hemorragiskt omvandlad infarkt oberoende av bakteriell genes skall uppehåll i antikoagulantibehandlingen göras **D III**

Kompletterande behandling (plasma eller protrombinkomplex för att snabbt reversera warfarineffekten) bör omedelbart övervägas. **A II**

För icke-hemorragisk stroke och PVE är risker och fördelar med antikoagulantia svårvärderade. *S aureus* genes kan tala för att risken för CNS-blödning överväger medan förekomst av mitralisklaffprotes kan göra att trombotiseringsrisken av klaffen ökar.

För annan genes än *S aureus* och utan tecken till stroke bör antikoagulantibehandlingen fortsätta- **B III**

För patient som redan står på ASA-profylax finns ej stöd för att ASA måste sättas ut - **C III**

Trombosprofylax och endokardit

Avstå från medikamentell trombosprofylax till patient med IE i det initiala skedet - **D III**

Endokardit hos barn

Alla rekommendationer gäller, utom betalaktamdosering där omräkning av dygnsdos måste ske.

Indikationer för hjärtkirurgi under behandlingstid hos patienter med infektiös endokardit

Indikation

Evidensgrad

Akut indikation för hjärtkirurgi (samma dag)

- | | |
|---|-------|
| 1. Akut AI med tidig stängning av mitralklaff | A II |
| 2. Ruptur av sinus Valsalva- aneurysm till höger hjärtkammare | A III |
| 3. Ruptur till perikard | A III |
| 4. Instabil klaffprotes | A III |

Indikation för tidig hjärtkirurgi (inom några dagar)

- | | |
|---|-------|
| 5. Akut AI eller MI med progredierande hjärtsvikt, NYHA III- IV | A II |
| 6. Valvulär obstruktion | A III |
| 7. Septumperforation | A III |
| 8. Tecken till annulär abscess eller aortarotsabscess, sinus aorta sant eller falskt aneurysm, fistelbildning | A II |
| 9. Stor embolisering + mobil vegetation >10 mm + adekvat antibiotikaterapi < 7-10 dagar | B III |
| 10. Mobil vegetation >15mm + adekvat antibiotikaterapi < 7 - 10 dagar | B II |
| 11. Ingen effektiv antibiotikaterapi möjlig | A II |

Indikation för hjärtkirurgi under behandling (tidigare är vanligen bättre)

- | | |
|---|-------|
| 12. Protesendokardit pga S. aureus och KNS | B III |
| 13. Tidig protesendokardit (*2 månader efter kirurgi) | B III |
| 14. Tecken på progressivt paravalvulärt protesläckage | A III |
| 15. Tecken kvarvarande infektion efter 7- 10 dagars adekvat antibiotikaterapi, indikerat genom fortsatt feber eller bakteremi, förutsatt att icke- kardiell orsak till infektion är utesluten | A III |
| 16. Svampendokardit orsakad av aspergillus species | A III |
| 17. Svampendokardit orsakad av jästsvamp | B III |
| 18. Infektion med svårbehandlad/virulent organism | B III |
| 19. Vegetation tillväxer under > 7 dagar antibiotikaterapi | C III |

AI - aortainsufficiens, MI - mitralinsufficiens, NYHA - New York Heart Association klassificering av hjärtsvikt

C: Bakgrundsdokumentation och rekommendationer med motiveringar:

Inledning / Klinik

Infektiös endokardit (IE)

Infektiös endokardit är en svår sjukdom som även med modern terapi innebär lång vårdtid på sjukhus. Diagnos och behandling kräver kunskaper som infektionsläkarkåren besitter. Patienter med misstänkt eller konstaterad endokardit bör vårdas på infektionsklinik eller i nära samarbete med infektionskonsult. Samarbete krävs med ett flertal andra specialiteter, t.ex. mikrobiologi, kardiologi, thoraxkirurgi och kliniska fysiologi. Termen infektiös endokardit (förkortad IE) täcker ett flertal sjukdomar där infektioner drabbar det inre hjärtbladet, endokardiet. Hjärtklaffarna drabbas oftast men även muralt (dvs. myokardbetäckande) endokard kan ibland infekteras. Tidigare klassificerades ofta endokarditfallen som akuta, subakuta respektive kroniska beroende på tidpunkten för dödsfall (patienten avled inom 6 veckor, inom 6 veckor till tre månader respektive senare än tre månader). I modern terminologi talar vi hellre om tre olika sjukdomar:

1. Endokardit på nativ (kroppsegen) klaff (NVE) innefattande vänsterhjärtat. Till gruppen vänstersidig NVE hänförs även fall med dubbelsidig infektion.
2. Protesendokardit (PVE)
- där det dessutom är viktigt att skilja på PVE på mekanisk respektive biologisk protes samt tidig och sen infektion.
3. Narkomanendokardit/isolerad högersidig endokardit.

Klinik och epidemiologi.

Endokardit är en erkänt svår diagnos, främst beroende på att symtomatologin är oerhört varierande. I en minoritet av fallen misstänks IE direkt vid inskrivningen av patienten. Av detta skäl är det viktigt att känna till epidemiologin, dvs. risker i olika grupper för att diagnostik ej skall fördröjas. Incidensen av IE är starkt korrelerad till hög ålder.

Pågående intravenöst missbruk ökar endokarditrisken 60 gånger jämfört med jämnåriga. Hos ca 20% av fallen saknas såväl predisponerande klaffsjukdom som intravenöst missbruk.

Klaffproteser och medfödda vitier är viktiga riskfaktorer:

Incidens /1000 personår:

| | |
|---|------|
| Nyligen genomgången IE | 40 |
| Klaffprotesbärare | 4 |
| Icke korrigerad ventrikelseptumdefekt (VSD) | 3,8 |
| HIV | 2 |
| Hemodialys | 1,5 |
| Intravenöst missbruk | 1 |
| Äldre än 85 år | 0,35 |
| Äldre än 70 år | 0,24 |
| Hela befolkningen (Sverige) | 0,06 |

Sammantaget inträffar drygt 500 fall /år i Sverige.

I många internationella studier från universitetskliniker och även i svenska endokarditregistret är sjukdomen oftare rapporterad bland män än bland kvinnor. I epidemiologiska studier med hög obduktionsfrekvens är könsfördelningen jämn. Kvinnor är äldre än män när de insjuknar i IE och kvinnor oavsett diagnos obduceras mer sällan än män vid svenska infektionskliniker (enkät till verksamhetscheferna sommar 2001) liksom generellt i Sverige. Kvinnor har också en högre mortalitet i endokardit oberoende av åldern.

I Sverige är nu mortaliteten nere på cirka 10 % vilket är lägst i världen. Jämfört med situationen i början på 1980-talet sparar vi ca 100 liv / år. Ännu lägre mortalitet kräver fortsatt kvalitetsarbete (anmäl till endokarditregistret!), fortsatt forskning, gemensamma riktlinjer men framförallt ökad observans och många blododlingar på rätt patienter (Alestig).

Symptomatologin

FEBER är vanligast förekommande symptom. Graden av feber kan variera och även en lätt subfebrilitet kan vara förenlig med IE. Vanligast är dock en påtaglig temperaturförhöjning. Durationen av febern kan vara av diagnostisk hjälp vid feber som pågått länge skall IE alltid uteslutas. Dock diagnostiseras numera de flesta fallen efter några få dagars feber. Övriga symptom är mycket varierande. Ofta noteras allmänsymtom som värk i bröstorg, leder och muskler samt trötthet. Tecken på hjärtsvikt som dyspné, hosta och ödem är också vanligt. Cirka en tredjedel av patienterna har neurologiska symptom på grund av embolisering till centrala nervsystemet.

Embolisering till andra lokaler kan ge i stort sett alla typer av fokala symptom. Hudförändringar kan vara typiska med lokalisering till nagelbäddar, men hudembolier kan finnas generell och vara petekiala, mer pustulösa eller immunologiskt betingade s.k. Oslerknutor med typisk lokalisering till fingrar. Patienten med förstagångs-IE presenterar sig sällan direkt till en infektionsklinik utan Du kan möta henne som konsult till vilken klinik som helst: medicin, geriatrik, intensivvården, ögon eller narkomanpolikliniken.

Blåsljud.

Vanligaste fynd vid hjärtauskultation är oförändrat blåsljud. Det rör sig om patienter med en känd klaffskada som blivit infekterad. Störst diagnostisk nytta har man av ett nytillkommet blåsljud vilket motiverar hjärtauskultation dagligen av samtliga patienter med grampositiv sepsis (AIII).

Vänstersidig nativ endokardit

Utgör cirka 80% av alla endokarditer i Sverige, har generella emboliseringar och/eller utvecklar hjärtsvikt. Vid aortaengagemang kan sviktsymtomen dominera medan mitralisendokardit har något större tendens till embolisering.

Kliniken är mycket beroende på vilken bakterie som orsakat sjukdomen.

Alfastreptokocker och *S aureus* är numera lika vanligt med ca 30% vardera. Dessutom enterokocker, betastreptokocker och pneumokocker.

HACEK (*Haemophilus spp*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eiknella* och *Kingella*) är en grupp ovanliga bakterier som sällan orsakar andra sjukdomar än IE. Fynd av dessa i blododling skall alltid föranleda IE-utredning.

Patienter med *S.aureus* och betastreptokocker har i allmänhet kortare anamnes än patienter med alfastreptokocker även om en betydande överlappning finns i den kliniska bilden.

Protesendokardit

Protesendokarditfallen (PVE) indelas klassiskt i tidig och sen infektion beroende på om symtomen kommer inom 60 dagar efter insatt protes eller senare. Numera talar man också om en intermediär period: 60 dagar till ett år efter kirurgin.

Nosokomiala fall dominerar helt under tidig fas och förekommer fortfarande under intermediära perioden. Koagulasnegativa stafylokocker (KNS) är den viktigaste patogenen bland de nosokomiala fallen, speciellt vid mekanisk klaff där KNS är vanligt förekommande under hela första året postoperativt och även i viss procent senare. Svamp är också en nosokomial patogen.

S.aureus förekommer som en vanlig patogen under alla tidsskedan medan sena PVE-episoder, speciellt med biologisk klaff uppvisar samma bakteriespektrum som vid IE på nativ (kroppsegen) klaff.

Ett specifikt tecken på PVE är paravalvulärt läckage.

PVE har högre mortalitet än NVE och kräver oftast kirurgi under aktiv IE, se operationsindikations-kapitlet. Även endokardit på pacemakerkablar kräver i allmänhet intervention, med extraktion av kablar se kapitlet om pacemakerendokardit.

Endokardit hos intravenösa missbrukare

Vanligaste etiologi är *S.aureus*. Högersidig endokardit, nästan till 100 % lokaliserad till tricuspidalis, dominerar hos missbrukare och är ovanlig hos icke missbrukare. Andelen rent högersidig IE varierar i olika material mellan 34% (Brown) och 79% (Miro), i ett svenskt material från Huddinge Universitetssjukhus var andelen ren högersidig IE 54% (Thalme). Klinisk bild och prognos skiljer sig från vänstersidig. Luftvägssymtom kan dominera p.g.a. förekomst av septiska lungembolier medan hjärtsymtomen, och blåsljud kan saknas. Mortaliteten är låg c:a 5-10% och akut hjärtkirurgi är sällan aktuellt (Julander).

En vänstersidig *S. aureus* endokardit däremot kan liksom hos icke missbrukare vara en fulminant livshotande infektion med högre mortalitet och kan kräva hjärtkirurgi i akut skede. I en studie analyserades prognosen hos opererade intravenösa missbrukare (Mathew). Kirurgi reducerade den förväntade mortaliteten och var ca 25% i anslutning till operationen men komplikationer förekom hos 50% av de som överlevde.

Det kan vara mycket svårt att motivera missbrukare att fullfölja antibiotikabehandlingen. Då behövs samarbete av beroendeläkare och socialassistent och LVM kan bli aktuellt. I de flesta fall krävs CVK p.g.a. dåliga kärl till följd av missbruket.

Samtidig HIV-infektion påverkar ej prognosen om inte patienten är gravt immundefekt.

Nosokomial endokardit

Utgör ca 15 % av alla IE-episoder. En betydande andel av dessa är protesendokarditer. Är ofta en obduktionsdiagnos. Klaffdiagnostik vid kirurgi är mycket viktig eftersom t.ex. patienter i intensivvård haft upprepade septikemier och det är svårt att veta vilken patogen som slagit sig ner på klaffarna.

Vanlig etiologi är *S. aureus*, enterokocker och svamp.

Patienter med nosokomial IE diagnostiseras senare än vid samhällsförvävade fall p.g.a. andra åkommor som döljer symtomen.

Diagnosdefinition

Från början av 1980-talet och fram till mitten på 1990-talet användes von Reyns kriterier för diagnos. Numera används för kliniskt bruk Duke-kriterierna (Durack) från Duke University, Durham, USA.

Duke-kriterier:

Definitiv IE

Patologiska kriterier

- Mikroorganismer: påvisade med odling eller histologi i en vegetation, eller i en vegetation som har emboliserat, eller i en intrakardiell abscess, eller
- Patologiska förändringar: vegetation eller intrakardiell abscess förekommer och bekräftas med mikroskopi som visar aktiv endokardit

Kliniska kriterier, från nedanstående lista:

- 2 major-kriterier, eller
- 1 major-och 3 minor-kriterier, *eller*
- 5 minor-kriterier

Möjlig IE

Fynd förenliga med IE som inte uppfyller kriterier på definitiv IE men inte heller exklusion

Exklusion

Säkerställd annan diagnos, *eller*

Fullständig regress av symtom på IE, med högst 4 dygns antibiotikaterapi, *eller*

Inga påvisade patologiska förändringar vid obduktion eller operation, efter högst 4 dygns antibiotikaterapi.

Lista på major- och minorkriterier:

Majorkriterier:

Positiv blododling tydande på IE

Typiska IE-mikroorganismer från två olika blododlingar (två stick):

- Alfastreptokocker, *S.bovis*, HACEK-gruppen, *eller*
- Samhällsförvärvade *S.aureus* eller enterokocker, i frånvaro av primärt fokus, *eller*

Upprepade positiva blododlingar, definierat som påvisade av mikroorganism förenlig med IE från:

- Blododlingar tagna med minst 12 timmars intervall, *eller*
- Alla av tre eller majoriteten av fyra eller fler blododlingar tagna med minst en timma mellan första och sista.

Bevis på endokardiellt engagemang

Positivt ekokardiogram avseende IE:

- Oscillerande intrakardiell förändring, på klaff eller stödjävåna eller i jetstrålens väg, eller på implanterat material, i frånvaro av annan anatomisk förklaring, *eller*
- Abscess, *eller*
- Nyttillkommen partiell avlossning av protesklaff/ /paravalvulärt läckage, *eller*

Nytt blåsljud (ökning eller förändring av befintligt blåsljud ej tillräckligt)

Minorkriterier

Predisposition: predisponerande hjärtsjukdom eller intravenöst drogmissbruk

Feber 38,0 ° C

Vaskulära fenomen: större arteriella embolier, septisk lunginfarkt, mykotiska aneurysm, intrakraniell blödning, konjunktivala blödningar, Janeway-lesioner

Immunologiska fenomen: glomerulonefrit, Oslerknutor, Roth's spots, reumatoid faktor

Mikrobiologiska bevis: positiv blododling, som ej uppfyller major-kriterier eller serologiska tecken på pågående aktiv infektion med mikroorganism som kan orsaka IE (gäller ej enstaka blododling med KNS eller bakterier som ej orsakar endokardit)

Ekokardiogram: förändringar förenliga med endokardit men som inte uppfyller majorkriterier

Referenser inledning /klinik/ definition:

Alestig K et al. Infective endocarditis: A diagnostic and therapeutic challenge for the new millennium. Scand J Infect Dis 32:343-56,2000

Brown PD, Levine DP. Infective endocarditis in the injecting drug user. Infect Dis Clin N Am 16 645-665, 2002

Cabell CH Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. Arch Intern Med 14:90-4, 2002

Durack DT et al. New criteria for Diagnosis of Infective Endocarditis: Utilization of Specific Echocardiographic Findings. Am J Med 96:200-9, 1994

Hogevik H. Infective Endocarditis - epidemiology and clinical presentation. Thesis. Göteborg University, Göteborg, Sweden, 1996

Julander I et al. Intravenous drug addiction-staphylococcal septicemia-pulmonary embolism: a triad pathognomonic for tricuspidal valve endocarditis? Scand J Infect Dis 15:257-65,1983

Mathew J et al. Results of surgical treatment for infective endocarditis in intravenous drug users. Chest 108, 73-7,1995

Miro JM et al. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. Cardiol Clin 21 (2003) 167-84

Olaison L & Hogevik H. Comparison of the von Reyn and the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. A critical analysis of 161 episodes. Scand J Infect Dis 28:399-406, 1996

Thalme et al. Endokardit hos iv missbrukare, 5 års erfarenheter och resultat Svenska läkarsällskapets riksstämma 2001

Von Reyn CF et al. Infective endocarditis: An analysis based on strict case definitions. Ann Intern Med 84:505-18,1981

Diagnostik

Mikrobiologisk diagnostik

Volym blod

Blodvolymen är den enskilt viktigaste faktorn för att påvisa mikroorganismer vid blododling (Ilstrup, Li, Plorde, Tennay) (A I). Vid odling från vuxna rekommenderas 20 ml vid varje provtagningstillfälle (= varje enskild punktion). Vid diagnostik av infektiös endokardit rekommenderas en sammanlagd blodvolym på 60 ml. De två vanligaste blododlingssystemen i Sverige är BACTEC och BacT/Alert, som får anses likvärdiga.

Odlingsmetodik

Vid cirka 2/3 av alla fall av IE är samtliga blododlingar positiva (Hogevik, Pelletier). Vid bakteriemi kan etiologiskt agens påvisas i de första två blododlingarna i mer än 90% av fallen. I en ofta citerad studie (Werner AS) var 95% av 789 blododlingar från 206 patienter med IE positiva. Vid streptokockendokardit var en av de två första blododlingarna positiv i 98% av fallen. Antalet positiva odlingar minskade signifikant då patienten erhållit antibiotika inom två veckor före provtagning.

Vi rekommenderar tre blododlingar på vardera 20 ml tagna inom de första 1-2 timmarna (A III). Ytterligare 3 blododlingar rekommenderas i fall med låg IE misstanke där blododlingarna är negativa efter 48 timmars inkubering och antibiotikabehandling inte har påbörjats. För att undvika hudkontamination som gör resultaten svårtolkade, bör hudpunktionerna göras på tre olika ställen efter noggrann huddesinfektion.

Risken för negativa blododlingar på grund av tidigare antibiotikabehandling är betydligt större om patienten fått betalaktamantibiotika än om antibiotika från andra grupper givits. Alfastreptokocker växer sällan fram inom första veckan efter utsatt betalaktamantibiotikum (Hogevik) medan t ex *S aureus* har större förmåga att "växa genom" en dylik förbehandling. **Inkubering av blododlingar vid misstänkt IE bör pågå i fem dagar** (Cockerill, Baron, Petti)(A II).

Det finns ingen dokumentation eller erfarenhet som visar nytta med uppföljande blododlingar efter avslutad endokarditbehandling. (E III).

Ett sätt att säkerställa att samtliga patienter blododlas är att den sköterska som ger första intravenösa antibiotikadosen ansvarar för att blododling har gjorts, oberoende av indikation för antibiotika förutom när det ges som preoperativ profylax (A III). Detta är redan genomfört på vissa sjuhus i landet (Hogevik pers kommunikation)

MIC-bestämning och typning

MIC-bestämning (t ex Etest) för PcG/ampicillin och aminoglykosid ska utföras på samtliga alfastreptokocker och enterokocker, då detta har betydelse för val av antibiotika. (A II)

Typning av alfastreptokocker bör utföras exempelvis fynd av *S bovis/equinus* (ex. *S gallolyticus* och *S. infantarius*) (Schlegel) föranleder särskild utredning från tarmkanalen. Vid växt av koagulasnegativa stafylokocker bör resistensbestämning göras från varje blododlingsflaska, då olika stammar kan förekomma (B III) Dessutom bör alla koagulasnegativa stafylokocker testas biokemiskt för att identifiera *S lugdunensis* som ofta har ett virulent förlopp (B III). En generell rekommendation är att alltid spara blodisolat vid IE för eventuella senare tester (B III). MBC-test används inte (E III) och några etablerade synergitest finns inte för användning vid endokarditdiagnostik (E III).

Molekylärbioologiska metoder - polymeras chain reaction (PCR)

Molekylärbioologiska metoder, för identifiering av bakterier är ett forskningsintensivt område. I de flesta endokarditstudier har identifiering av 16 S r RNA i bakterien skett med sk broad-range PCR. Ytterligare sekvensering har därefter gjorts med speciesspecifik metodik (Lisby, Millar 2004), vilket gjort det möjligt att identifiera såväl vanligt förekommande agens som alfastreptokocker och *S aureus* som mer ovanliga bakterier som t ex HACEK-gruppens bakterier. Utvecklingen av PCR-diagnostik på blod har dock ej nått lika långt som diagnostiken på vävnad (t ex hjärtklaffar). PCR-diagnostik på blod och serum har beskrivits i flera mindre

endokarditsammaställningar (Hryniewiecki, Millar, Rothman). I fall av blododlingsnegativ IE, där ett positivt PCR-fynd kan påverka behandlingen, kan PCR-diagnostik övervägas på blod eller serum (Millar 2001). Diagnostik på blod och serum är under utveckling och respektive molekylärbiologiska enhet bör kontaktas **före** provtagning.

Stafylokokserologi

Serologiska test avseende *S. aureus* har ett mycket begränsat värde i diagnostik av *S. aureus*endokardit. Vissa kombinationer av serologiska test kan differentiera mellan *S. aureus*- och non-*S. aureus*endokardit, men dessa test är inte kommersiellt eller allmänt tillgängliga på de mikrobiologiska laboratorerna i landet. Antikroppstest mot enbart *S. aureus*, teikonsyra och alfa-toxin, som utförs på flera lab, har dock inget värde i diagnostiken (Ryding).
(E II)

Provtagning i samband med hjärklaffskirurgi och obduktion.

Klaffodling och gramfärgning

Positiv klaffodling leder till definitiv diagnos (Durack, von Reyn) (A I). Eventuell växt i klaffodlingen kan även vara av betydelse bl a för att förutsäga risken för IE-recidiv (Renzulli) (C III), och har i en studie påverkat längden av den postoperativa behandlingen (Morris 2005) (C III) Sannolikt har dock klaffodling störst betydelse vid betydelse vid blododlingsnegativ IE (Hogevik) (B II) men även vid blododlingspositiv IE är det av stor betydelse att kunna säkerställa att rätt patogen behandlas.

Odling tagen med steril odlingspinne är ej av värde (Thiele) (D III). Gramfärgning av histopatologiska snitt av klaffvävnad kan styrka diagnosen. (A II) Det är viktigt att ha i åtanke att döda bakterier kan påvisas i upp till månader efter utläkning av en endokardit (Morris 2003).

Exciderad, infekterad vävnad, inklusive del av klaffringen vid IE med mekanisk klaffprotes (Lepidi), bör under sterila förhållanden sändas till kliniskt mikrobiologiskt laboratorium för odling, gramfärgning och eventuell molekylärbiologisk diagnostik.

B. Histopatologi

En del av den infekterade vävnaden, inklusive del av klaffringen vid IE med mekanisk klaffprotes, bör sändas i 10% formalin till patologiskt laboratorium för histopatologisk undersökning med avseende på förekomst av bakterier och svamp, grad av inflammation, vävnadsdestruktion, samt eventuell läkning (Lepidi, McGeown) (B II). Gramfärgning kan styrka diagnosen (Morris 2003) och specialfärgningar kan bidra ytterligare till diagnosen (Lepidi).

C. Molekylärbiologiska metoder (PCR)

Ett ökat antal studier har på senare år presenterats som betonar vinsterna med denna metod ffa. när en blododlingsnegativ IE föreligger, eller när ovanliga, svårödlade mikrober misstänks (Breitkopf, Houpiqian 2005, Millar 2004). Vid blododlingsnegativ IE kan därför PCR-diagnostik övervägas (B II), bl.a. för att kunna säkerställa diagnosen och styra behandlingen (Houpiqian 2005) . Risken för kontamination är uppenbar, **steril hantering** av provmaterialet är av **avgörande betydelse**. Kontakt med respektive molekylärbiologiska enhet rekommenderas **före** provtagning. Kontaminationsrisken är störst med broad-range PCR (16S rRNA) som dock kan fungera som screeningmetod, PCR kan påvisas lång tid efter utläkningen. Ytterligare sekvensering kan därefter göras med speciesspecifik metodik (Lisby, Millar 2004) (CIII).

Kontaminationsrisken och det faktum att PCR kan påvisa bakterie DNA lång tid efter utläkning (Lang) gör att svaret måste tolkas med försiktighet och vägas samman med den kliniska bilden.

D. Indikation för obduktion

P.g.a. möjligheten till definitiv diagnos (Durack, von Reyn) (A I), samt det faktum att IE-fall fortfarande förbises (Figueiredo) gör att obduktion bör övervägas hos samtliga patienter som avlider p g a

1. Diagnostiserad IE
2. Misstänkt IE
3. I fall av oklar febersjukdom

I fall ett och två ovan ger obduktionen en möjlighet till utvärdering av den kliniska handläggningen, samt möjlighet att säkerställa diagnosen. I fall tre bör IE alltid övervägas och obduktion blir därför nödvändig. Även fall som diagnostiseras via obduktion skall anmälas till det Nationella Endokarditregistret

Blododlingsnegativ endokardit

Blododlingsnegativ endokardit utgör ca 2-30 % av alla infektiösa endokarditer (Benn, Kurland, Werner M 2003:1). En vanlig definition av blododlingsnegativ infektiös endokardit är de fall av misstänkt infektiös endokardit där samtliga blododlingar utfaller negativt. Däremot kan klaffodling, gramfärgning av klaff (Morris), PAD, PCR och serologi (Houpikian) bidra till etiologisk diagnos. PCR på klaff kan ffa. bidra till diagnos av Whipples sjukdom och Bartonella. Serologi kan diagnostisera Q-feber-, Bartonella- och ev. Chlamydia psittaci-endokarditer. Det är väsentligt att beakta icke infektiösa differentialdiagnoser som exempelvis SLE (Liebmann-Sachs endokardit) och marantisk endokardit vid utbredd cancer. I cirka 50 % av fallen har patienterna förbehandlats med antibiotika före blododling (Werner M 2003:1). Flera studier anger det som sannolikt att sådana fall ofta orsakas av alfastreptokocker, som är lättavdödade av antibiotika (Hogevik, Pazin, Werner AS). Svårödlade och långsamväxande bakterier (Abiotrophia, Granulicatella, HACEK-gruppen) kan vara svårdetekterade. Bakterietalen kan vara mycket låga vid PVE och därför ge negativa blododlingar (Werner M 2003:1).

Orsaker till negativa blododlingar:

1. Otillräcklig mängd blod för odling
2. Patienten har nyligen (senaste 2 veckorna) behandlats med antibiotika
3. Orsakande bakterier är svårödlade/långsamväxande
4. Orsakande bakterier växer inte ut på vanliga odlingssubstrat

Svårödlade/långsamväxande bakterier:

- HACEK-gruppen (Haemophilus spp, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae)
- Nutritionally Variant Streptococci (Abiotrophia defectiva, Abiotrophia elegans, Granulicatella adjacens).

Organismer som kräver cellodling eller specialsubstrat:

- Coxiella burnetii, Brucella spp, Bartonella spp, Chlamydia spp, Legionella spp, Mycoplasma spp, atypiska mykobakterier, Tropheryma whippeli

Vid odlingsnegativ IE där 1, 2 och 3 (ovan) inte bedöms som rimliga förklaringar till det negativa blododlingsresultatet och/eller där andra omständigheter (t ex exposition för tänkbar smittkälla) stödjer möjligheten av någon typ av intracellulära bakterier, behöver 4 aktualiseras.

De IE-orsakande bakterier som ej växer ut på vanliga substrat är i regel strikt eller fakultativt intracellulära och diagnostiseras i första hand med serologi (gäller ej mykobakterier). Odling på specialsubstrat eller cellinjer, ofta i kombination med PCR/sekvensbestämning, är nya metoder som befinner sig i snabb utveckling men som ännu inte är allmänt tillgängliga. Erfarenheterna hittills är att dessa metoder är till större nytta för påvisande av bakterier i klaffar/vegetationer, som uttagits i samband med operation eller obduktion, än för påvisande av bakterier i blod.

Serologisk diagnostik

av IE bör framför allt övervägas vid misstanke om Coxiella burnetii (Q-feber) men även vid misstanke om Chlamydia spp, Brucella spp och Bartonella spp. IE orsakad av Mycoplasma spp, Legionella spp är sällsynta. Ett generellt problem vid serologisk diagnostik av IE är att sjukdomen ofta pågått en tid så att antikroppsstegring hunnit inträffa då patienten kommer till infektionsklinik, där serum regelmässigt tas vid inkomsten (akutserum). Möjlighet att påvisa signifikant titerstegring från akut- till konvalescentserum, taget några veckor senare, saknas därför som regel. I kombination med andra specifika anamnestiska eller kliniska uppgifter kan emellertid ett besked om förhöjd antikropps-titer vara värdefullt. Signifikant titersänkning i efterförloppet kan, om sådan uppträder, utnyttjas som bevisande.

Bartonella spp.

är fakultativt intracellulära bakterier som kan odlas på cellinjer samt på specialsubstrat. Diagnostiska metoder för bartonellos har utvecklats först under 90-talet. Bartonella spp orsakar 3% av IE i Frankrike (85% män;

medelålder 48 år), men inget fall kunde påvisas med serologi i en svensk studie (Werner M 2003:2). Det har nyligen rapporterats att bartonellos finns i Sverige, bl a som myokardit, men ännu inget fall av IE.

- B henselae orsakar vanligen "cat scratch disease" men även ett flertal andra kliniska manifestationer är välkända, inklusive IE i förändrad nativ klaff hos såväl immunkompetenta som immunkomprometterade personer. Katt är den bäst kända reservoaren för B henselae.

- B quintana, som orsakade skyttegravsfeber, har under 90-talet rapporterats kunna ge upphov till IE i oförändrad nativ klaff hos alkoholister och hemlösa personer i Frankrike, USA och Finland. Den överförs av löss, men någon djurreservoar är inte känd. I ett 20-årsmaterial från referenslaboratoriet i Marseille var endokardit med B quintana tre gånger så vanligt som B henselae.

- B elizabethae, B vinsonii och B alsatica har diagnostiserats i vardera ett fall av IE. Bartonellaorsakad protesendokardit har beskrivits i två fall.

Brucella spp.

är gramnegativa fakultativt intracellulära bakterier som kan odlas på cellinjer. Endokardit är en ovanlig komplikation vid brucellos (0,3-0,6% av fallen) men den vanligaste dödsorsaken.

Chlamydia spp.

är gramnegativa obligat intracellulära bakterier som kan odlas endast på cellinjer. Chlamydia psittaci är en väldokumenterad orsak till endokardit, som regel i nativ klaff hos personer med preformerad klaffskada. Chlamydia trachomatis-endokardit är ovanlig men finns rapporterad både hos personer med normala och förändrade klaffar. Chlamydia pneumoniae har i ett flertal studier rapporterats som orsak till IE, vilket mestadels grundats på serologiska resultat. Eftersom det nyligen påvisats att korsreaktioner med Bartonella spp är vanliga, är det oklart hur vanligt förekommande Chlamydiaorsakad IE är (Maurin). Vid misstanke om Chlamydia-IE bör därför serologi övervägas även för Bartonella. I en svensk studie var förhöjda IgA- och IgG-nivåer mot C pneumoniae ej vanligare bland odlingsnegativa än bland odlingspositiva IE-patienter, vilket kan tala för att C pneumoniae-IE är ovanlig (Werner M 2005). Emellertid har C pneumoniae påvisats med PCR i 50% av patienter som genomgår kirurgiskt klaffbyte p g a nonreumatisk aortastenosis, som utgör slutstadiet av en subakut-kronisk inflammatorisk process (Nyström-Rosander).

Coxiella burnetii (Q-feberbakterien).

är gramnegativa obligat intracellulära sporbildande bakterier som kan odlas på cellinjer. C burnetii orsakar 3-5% av all IE i Storbritannien och Frankrike men är ovanlig i Sverige; endast 1/71 odlingsnegativa svenska IE-patienter hade Q-feberendokardit (Werner M 2003:2). Vid kronisk Q-feber kan endokardit påvisas i 80% av fallen. Den enda kända reservoaren för C burnetii i Sverige är får. Utomlands har även getter och nötboskap, men även katter och hundar, rapporterats kunna utgöra smittkälla för människa. Bakterien kan p.g.a. sin förmåga till sporbildning överleva lång tid i miljön och även spridas långa sträckor med vinden från djurreservoaren och ge upphov till nya fall.

Legionella spp.

är gramnegativa fakultativt intracellulära bakterier som kan odlas på specialsubstrat. Endast ett tiotal fall av Legionella-IE har rapporterats internationellt, samtliga PVE, och inget av dem från Sverige. I de flesta fall rörde det sig om nosokomial smitta.

Mycoplasma spp.

är gramnegativa obligat intracellulära bakterier som kan odlas endast på cellinjer. Endast två fall av Mycoplasma-IE är kända, ett serologiskt diagnostiserat fall av M pneumoniae och ett odlingsverifierat fall av protes-IE med M hominis som orsakade proteslossning.

Tropheryma whipplei

(bakterien som orsakar Whipple's disease) isolerades från klaff i ett fall av "odlingsnegativ" IE första gången år 2000 och ytterligare ett par fall av T whipplei har därefter rapporterats. Tecken på nativ klaffskada förekommer vid Whipples sjukdom och IE-diagnosen bör övervägas då kliniken ger anledning därtill.

Serologi

Kontakta det egna mikrobiologiska laboratoriet för besked om laboratorier som utför nedanstående diagnostik såvida den ej görs lokalt.

- Bartonella spp: Indirekt immunfluorescens.
- Brucella spp: ELISA
- Chlamydia spp: Mikroimmunfluorescens

- *Coxiella burnetii*: Mikroimmunfluorescens (vid IE föreligger höga antikroppstitrar mot fas 1-antigen av *C burnetii*).
- *Legionella* spp: Immunfluorescens.
- *Mycoplasma* spp: Partikelagglutinationsmetod eller ELISA.
- *Tropheryma whippelii*: Kontakta virologiska avd, SMI, för närmare information.

Rekommendationer vid odlingsnegativ endokardit:

- 1) Överväg andra diagnoser som förklaring till patientens symptom och undersökningsfynd, t.ex. fokala infektioner på annan lokal, autoimmuna sjukdomar, maligniteter m.m.
- 2) Intensifiera endokarditdiagnostiken: TEE, förnyad anamnes vad gäller riskfaktorer för ovanligare patogener.
- 3) Vid eventuell klaffoperation är det viktigt att tillvarata material för odling, gramfärgning, PAD och PCR.
- 4) Serologisk undersökning är särskilt viktig vid misstanke om *Coxiella*-(Q-feber)-endokardit och kan vara av värde även vid misstanke om övriga agens med ledning av anamnesen (B III).

Referenser mikrobiologisk- och histopatologisk diagnostik och odlingsnegativ endokardit

Benn M et al Infective endocarditis, 1984 through 1993: a clinical and microbiological survey. *J Intern Med* 242:15-22,1997.

Baron EJ et al Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis* 2005;41:167-80

Breitkopf C et al. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation* 111;1415-1421, 2005

Cockerill et al Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1724-30

Durack DT et al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 96:200-9,1994

Figueiredo LTM et al. Infective endocarditis (IE) first diagnosed at autopsy: analysis of 31 cases in Ribeirao Preto, Brazil. *Rev Inst Med Trop* 43:213-6,2001

Grijalva M et al. Molecular diagnosis of culture negative infective endocarditis: clinical validation in a group of surgically treated patients. *Heart* 89:263-8,2003

Hogevik H et al Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine Baltimore* 74:324-39,1995

Houpikian P et al Diagnostic methods. Current best practices and guidelines for identification of difficult-to-culture pathogens in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 21:207-17,2003

Houpikian P et al Blood culture negative endocarditis in a reference center. Etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine* 84:162-173, 2005

Hryniewiecki T et al. Development of broad-range polymerase chain reaction (PCR) bacterial identification in diagnosis of infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 11:870-4, 2002

Ilstrup MD et al. The importance of volume of blood cultured in the detection of bacteremia and fungemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1:107-10,1983

Kurland S A 10-year retrospective study of infective endocarditis at a university hospital with special regard to the timing of surgical evaluation in *S.viridans* endocarditis. *Scand J Infect Dis* 31:87-91,1999

- Lang S et al. Detection of bacterial DNA in cardiac vegetations by PCR after the completion of antimicrobial treatment for endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 10:574-92, 2004.
- Lepidi H et al. Diagnostic methods current best practices and guidelines for histological evaluation in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 16:339-61,2002
- Li J. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 32:2829-31,1994
- Lisby G et al. Molecular methods for diagnosis of infective endocarditis. *Infective endocarditis. D. T. Durack, Infectious Disease Clinics of North America.* 16:393-412,2002
- McGeown MG. Bacterial endocarditis: an experimental study of healing. *J. Pathol. Bacteriol.* 67:179-86,1954
- Millar B et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis - a new Duke's criterion. *Scand. J. Infect. Dis.* 33:673-80,2001
- Millar B et al. Current trends in the molecular diagnosis of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23: 353-65, 2004.
- Morris A et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 36:697-704,2003
- Nyström-Rosander C et al. High incidence of *Chlamydia pneumoniae* in sclerotic heart valves of patients undergoing aortic valve replacement. *Scand J Infect Dis* 29:361-5,1997
- Pazin GJ et al. Blood culture positivity; suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. *Arch of Intern Med* 142:263-8,1982
- Pelletier LLJ et al. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the university of Washington hospitals, 1963-72. *Medicine* 56:287-313,1977
- Petti et al. Utility of extended blood culture incubation for isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* and *Kingella* organisms: a retrospective multicenter evaluation. *J Clin Microbiol* 44:257-9, 2006.
- Plorde JJ et al. Specimen volume versus yield in the Bactec blood culture system. *J Clin Microbiol* 22:292-5,1985
- Qin X et al. PCR and sequencing of independent genetic targets for the diagnosis of culture negative bacterial endocarditis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 40:145-9,2001
- Renzulli A et al. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *Ann Thorac Surg* 72:39-43,2001
- Rothman RE et al. Detection of bacteremia in emergency department patients at risk for infective endocarditis using universal 16S rRNA primers in a decontamination polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 186:1677-81,2002
- Ryding U. *Staphylococcus aureus* bacteremia. Serological findings, phenotypic and genotypic characteristics of *S. aureus* strains. Thesis, Lund University, 2001
- Schlegel L et al. Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis/equinus* complex and related species: description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov., *S. gallolyticus* subsp. *macedonius* subsp. nov. and *gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 53:631-45,2003

- Tenney JH et al. Controlled evaluation of the volume of blood cultured in detection of bacteremia and fungemia. *J Clin Microbiol* 15:558-61,1982
- Thiele H et al. Diagnostic value of intraoperative swabs of heart valves in infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 10:129-35,2001
- Werner AS et al. Studies on the bacteremia of bacterial endocarditis. *JAMA* 202:199-203,1967
- Werner M et al. A clinical study of culture-negative endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 82:263-73,2003
- Werner M et al. Bartonella and Coxiella antibodies in 334 prospectively studied episodes of infective endocarditis in Sweden. *Scand J Infect Dis* 35:724-7,2003
- Werner M et al. Chlamydia pneumoniae infection: a risk factor for infective endocarditis. Abstract 8th International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections. Charleston 2005
- von Reyn CF. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 84:505-18,1981

Rutinprover

Det finns inga rutinlaborationer som är specifika för IE-diagnosen. I flera studier har man dock funnit såväl CRP som SR -stegring.

I Göteborgsstudien (Hogevik) påvisades att patienter med IE hade CRP-stegring i 96% av fallen. Medianvärdet var 90, med en spridning på 0-357.

Man fann högre CRP-värde vid NVE (median 46) än vid PVE (median 37). Vidare hade den bakteriella etiologin betydelse så tillvida att IE orsakade av *S.aureus* uppvisade högre CRP-värden än vid andra etiologier. Det visade sig också att hög feber och kort symptomduration var korrelerad till högre CRP- värden. Då det förekom embolism uppmättes också högre värden.

SR-stegring fanns hos en majoritet av endokarditpatienterna men man uppmätte helt normal SR hos 28 %. Man fann ingen korrelation mellan SR-nivåer och bakteriell etiologi. SR-nivån korrelerar inte heller till förekomsten av komplikationer under behandlingen.

Hematuri förekom hos 49 % vid behandlingsstart, vid *S. aureus* orsakade endokarditer i hela 73 % men vid *alfastreptokokk* genes i 32 %.

Leukocyttantalet och trombocytantal var i Göteborg-studien normalt i 36 respektive 56 % av fallen.

Mot bakgrund av ovanstående föreslår vi följande rutinprover när man misstänker endokardit:

SR, CRP, Hb, LPK,TPK, differentialräkning, kreatinin, urea, Na, K, leverstatus, PK, serumrör för ev. senare serologi samt urinsticka.

Dock bör betonas är proverna inte är endokarditspecifika på något sätt men kan vara till god hjälp i differentialdiagnostiskt hänseende.

CRP bör följas regelbundet som ett mått på behandlingssvar (Olaison). Vidare är regelbunden kontroll av kreatinin viktig med tanke på att potentiellt njurtoxiska läkemedel ingår i antibiotikaregimerna.

Klinisk fysiologisk diagnostik

Elektrokardiogram (EKG)

EKG är av endast begränsat värde vid IE. EKG är av värde vid diagnostik av komplikationer där nytillkommet/progredierande retledningshinder tyder på IE som går utanför klaffarna med spridning till retledningssystemet, AV noden eller His´ka bunten. Den vanligaste orsaken till detta hos en patient med verifierad IE är komplicerad aortaklaffsendokardit med utveckling av aortarotsabscess. Det är dock vanligt med utveckling av aortarotsabscesser utan samtidiga EKG förändringar. EKG är därför en undersökning med god specificitet avseende abscessutveckling men med låg sensitivitet (Roberts, Wang, Weisse).

Utöver abscessutveckling med retledningshinder kan EKG visa på hjärtinfarkt sekundärt till septisk embolisering från vänstersidig IE samt perikardit (Sokil).

Rekommendation: EKG som inkomstprov på samtliga pat med IE (A II)

Ekokardiografi

Ekokardiografi utgör en av hörnstenarna i diagnostiken av IE eftersom den idag är den känsligaste metoden att visuellt påvisa förändringar på hjärklaffar och i hjärtrummen. När hjärteko beställs med frågeställningen IE är det av stor vikt att undersökningen både har hög sensitivitet och specificitet eftersom det både är angeläget att kunna utesluta IE samt att säkert bekräfta IE. I de numera vanligen använda diagnostiska kriterierna för IE från Duke's University utgör fynd vid ekokardiografi ett huvudkriterium. Vid en diagnosticerad IE utgör ekokardiografi bästa metoden att diagnosticera ev. komplikationer såsom klaffinsufficiens och abscessutveckling.

Metoden begränsas av att ljudvågorna endast kan passera vätskeinhållande vävnad, varför exempelvis mellanliggande lungvävnad utgör ett hinder som minskar penetrationen och kan göra vissa patienter svårundersökta, och av att när ljudvågorna totalreflekteras såsom när en mekanisk klaffprotes träffas bildas kraftiga ekon och skuggor som skymmer all bakomliggande vävnad. Upplösningen i den ekokardiografiska bilden är beroende av ultraljudets frekvens, med högre frekvenser kan mindre strukturer ses samtidigt som penetrationsförmågan minskar. Vid transesofageal ekokardiografi (TEE) kan högre ultraljudsfrekvenser användas

eftersom sändaren ligger i matstrupen intill hjärtat, detta innebär att upplösningen blir bättre samtidigt som exempelvis klaffproteser kan undersökas från flera håll och skymda delar studeras. Därför är TEE överlägset transthorakal ekokardiografi (TTE) vid diagnostik av misstänkte endokardit. TEE har en högre sensitivitet än TTE för att identifiera vegetationer samtidigt som specificiteten är bibehållet hög (Evangelista och Gonzalez-Alujas 2004). Under senare år har den ekokardiografiska tekniken utvecklats avsevärt med förbättrad diagnostik av vegetationer vid TTE men trots detta är TEE ändå överlägset (Chirillo 2005) framför allt vid diagnostik av komplikationer. Vid undersökning av patienter med inopererade klaffproteser ska TEE användas, detta gäller både mekaniska och biologiska klaffproteser, detta eftersom mekaniska proteser kan skymma vegetationer samtidigt som risken för komplicerad endokardit med spridning utanför klaffen är störst hos patienter med protesendokardit (PVE). TEE är därvid överlägset för att påvisa förändringar i aortaroten. Sensitiviteten för TEE vid diagnostik av infektion i klaffprotes ligger på 82-86 % jämfört med TTE 33-44 % (Jacob).

Transthorakal ekokardiografi (TTE)

Fördelar: enkel metod för patienten.

Nackdelar: lägre sensitivitet för små vegetationer och komplikationer, osäker metod vid förekomst av klaffproteser.

Förstahandsmetod för att diagnostisera och gradera klaffinsufficienser, ger vid bra transmissionsförhållanden (lämplig pat) en godtagbar diagnostik av vegetationer, man kan vid TTE upptäcka vegetationer ner till ett par mm storlek. Ny förbättrad teknik, second harmonics imaging, vilken idag är standard på de flesta utrustningar, ger en betydligt bättre upplösning än tidigare teknik och innebär klart förbättrat diagnostisk förmåga än konventionell TTE men trots detta oftast inte i nivå med TEE dock är specificiteten jämförbar (Reynolds, Schimpf). Vid undersökning av barn är dock TTE jämförelsevis bättre än på vuxna beroende på bra transmissionsförhållanden (Humpl 2003).

Transesofageal ekokardiografi (TEE)

Fördelar: hög sensitivitet, ger möjlighet till tekniskt bra undersökningar på alla pat som kan svälja och tolerera proben i svalg och matstrupe och fungerar även vid förekomst av protesmaterial.

Nackdelar: obehagligt för patienten, mer resurskrävande. Kontraindicerad för vissa patienter: t.ex påtaglig blödningsrisk såsom kombinationen esofagusvaricer och Waranbehandling eller oförmåga att medverka vid undersökningen.

Förstahandsmetod för att diagnostisera IE, högre sensitivitet och inte samma beroende av bra transmissionsförhållanden för bra undersökningsresultat. Den betydligt högre sensitiviteten för TEE i påvisandet av klaffvegetationer är mest uttalad avseende små vegetationer, < 5 mm, där sensitiviteten för TTE är 25% rel. TEE, sensitiviteten generellt för TTE är ca 70% mot > 90 % för TEE (Erbel). Vid förekomst av klaffproteser är TEE helt överlägset TTE med en sensitivitet på 88% vs 57% för TTE (Daniel 1993). TEE ger därvid möjlighet till säker diagnostik av IE vid förekomst av klaffproteser och är dessutom bättre för att diagnostisera intrakardiella abscesser och aneurysm (Daniel 1991).

TTE eller TEE initialt?

Förstahandsval för alla patienter är alltid TEE med dess högre sensitivitet både avseende diagnostik av vegetationer och komplikationer till IE såsom infektion utanför klaffplanet (exempelvis aortarotsabscess) (Daniel 1991).

Har patienten undersökts med TTE och undersökningen är av bra kvalitet och visar endokardit utan komplicerande faktorer kan detta vara tillfyllest vid ett bra terapivar, dock rekommenderas TEE om ökad risk för svår IE, såsom när infektion med *S aureus* föreligger.

TEE har bättre sensitivitet och ger också högre kostnadseffektivitet (Heidenreich) än om TTE utförs primärt och i många fall måste kompletteras med TEE. Vid diagnostik av PVE och PMIE är TEE helt överlägset och TTE rekommenderas därför inte vid denna frågeställning. Hos patienter med ökad risk för svår endokardit såsom patienter med bakteremi orsakad av *S. aureus* rekommenderas TEE. Vid samhällsförvärd *S. aureus* bakteremi kan risken för IE uppskattas till 8-28% (Chang, Fowler, Jensen, Purnell) och TEE har en klart högre sensitivitet (Fowler, Sullenberg). Vid uppföljning av komplicerad IE eller vid misstanke om intrakardiella komplikationer är TEE att föredra pga högre sensitivitet för bl.a abscesser. För att gradera klaffinsufficienser är däremot TTE tillfyllest.

Rekommendation:

Alla patienter med misstänkt IE bör undersökas med TEE för att ställa diagnosen (A II). Patienter med PVE/PMIE/komplicerad IE ska undersökas med TEE (A II)(Jacob). Har TTE utförts utan att vara konklusiv och misstanke om IE kvarstår ska TEE göras (A III)(Evangelista). Vid utredning av S. aureus bakteremi rekommenderas TEE (A III) Patienter med helt okomplicerad NVE med snabbt behandlingsvar behöver inte följas med upprepade TEE (CIII) (Thalme), vid försämring med cirkulatorisk påverkan bör nytt eko utföras snarast oavsett när föregående gjordes. Patienter med komplicerad IE följas med TEE under vårdtiden, hur ofta måste bedömas individuellt för varje patient, och innan behandlingen avslutas (B III).

Exempel på okomplicerad resp. komplicerad IE i nativ klaff

| | Okomplicerad högersidig IE | Okomplicerad vänstersidig IE | Komplicerad vänstersidig IE |
|-------------------|---|--|--|
| vanliga agens | S aureus | AlfastreptokockerHACEK | S. aureus, betastreptokockerpneumokocker |
| behandlingseffekt | långsamt beh svar, feber > 1 v inte ovanligt | feberfri inom 1v och snabbt sjunkande CRP | ej feberfri efter 1 v, CRP fortsatt stegrad |
| ekofynd | vegetation på enbart tricuspidalis, ofta > 10 mm, klaffinsufficiens kan förekomma | Vegetation < 10 mm, ingen spridning utanför klaffen, ingen signifikant klaffinsufficiens | Vegetation > 10 mm eller spridning utanför klaffen eller signifikant klaffinsufficiens |

Röntgendiagnostik

Lungröntgen.

1. För att bedöma hjärtsvikt. Hjärtstorlek och vida hjärtkärl (A II).
Transthorakal ekokardiografi kan ge motsvarande information (A I).

2. Septiska lungembolier: Vid högersidig endokardit, är tricuspidalis vanligaste lokaliseringen ofta med luftvägssymtom orsakade av septiska embolier. Triaden av förekomst av narkomani, S.aureus i blododling, septiska lungembolier är liktydig tricuspidalisendokardit (Julander) (A III.) Vid lungröntgen finns multipla förändringar mm-cm stora med eller utan smältning och dåligt avgränsade ofta vingformade från början perifert men kan finnas i hela lungan. Abscesser och pleuraempyem kan bildas (Kuhlman). Nya förändringar kan uppträda över tiden trots insatt behandling och sjukdomsförloppet är ofta långdraget.

CT pulm

är känsligare än lungröntgen och kan detektera septiska lungembolier på ett tidigt stadium. (Iwasaki) (B II)

CT hjärna eller MRT hjärna (C III)

För bakgrundsdokumentation se kapitlen om operationsindikationer och antikoagulantia.

Coronarangiografi

Angiografi används för att klarlägga förekomst av arterioskleros preoperativt hos patienter med risk för coronarsjukdom som ska genomgå klaffkirurgi. Syftet är att klarlägga om en kranskärlsoperation bör utföras samtidigt med hjärtklaffsoperation. Förekomst av en stor rörlig aortavegetation utgör dock en kontraindikation för coronarangiografi. (ACC/AHA 1999) (C III). Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård; SOS 2004.

MR Hjärta och CT hjärta

Undersökningarna skulle kunna ha ett värde för att påvisa abscesser särskilt vid protesendokardit där känsligheten även med TEE ej är helt tillfredställande. Enstaka fallbeskrivningar finns (Furber, Caduff). Undersökningen rekommenderas ej för rutinbruk. (E III)

Referenser rutinprover, klinisk fysiologi och röntgendiagnostik:

ACC/ AHA Guidelines for coronary angiography. Executive summary and Recommendations. Circulation 99:2345-57, 1999

Caduff JH et al. MR visualization of aortic valve vegetations. J Comput Assist Tomogr (United States) 20:613-5, 1996

Chang et al A prospective multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality and clinical impact of meticoline resistance. Medicine (Baltimore) 2003; 82 (5). 322-32.

Chirillo F et al Impact of harmonic imaging on transthoracic echocardiographic identification of infective endocarditis and its complications. Heart 2005; 91 (3). 329-33.

- Daniel W et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 324:795-800, 1991
- Daniel W et al. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am J Cardiol*, 71:210-5, 1993
- Erbel R et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transoesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J* 9:43-53, 1988
- Evangelista A et al. Echocardiography in infectiv endocarditis. *Heart* 2004; 90 (6):614-7
- Fowler VG et al Role of echocardiografphy in evaluation of patients with Staphylococcus aureus bacteriemia, experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 (4): 1072-8
- Furber A et al. Value of MRI with injection of gadolinium in the diagnosis of mitral ring abscess. Apropos of a case. *Arch Mal Coeur vaiss* 90:399-404,1997.
- Heidenreich Pet al. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 107:198-208,1999
- Hogevik H et al. C reactive protein is more sensitive than erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of infective endocarditis. *Infection* 25:82-5, 1997
- Humpl T et al. The relative roles of transthoracic compared with transesophageal echocardiography in children with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (11): 2068-71
- Iwasaki Y et al. Spiral findings in septic pulmonary emboli. *Eur J Radiol Mar* 37: 190-4, 2001
- Jacob S. Role of echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Curr Opin Cardiol* 2002;17 (5): 478-85
- Jensen et al Treatment and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia; a prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med* 2002; 162 (1): 25-32
- Julander I et al. Intravenous drug addiction staphylococcal septicemia pulmonary embolism: a triad pathognomonic for tricuspidal valve endocarditis? *Scand J Infect Dis* 15:257-65,1983.
- Kuhlman J et al. Pulmonary septic emboli: diagnosis with CT. *Radiology* 174: 211-213, 1990
- Olaison L et al. Fever, C-reactive Protein, and other Acute-Phase Reactants During Treatment of Infective Endocarditis. *Arch Intern Med* 157: 885-92,1997
- Purnell PW AE, O'Brien DP, Appelbe AF. Staphylococcus aureus bacteremia: Transesophageal echocardiography reveals high incidence of clinically unsuspected endocarditis (Abstract no 66) In 6th international symposium on modern concepts in endocarditis and cardiovascular infections ; Barcelona, Spain, 2001
- Reynolds HR et al. Sensitivity of transthoracic versus transesophageal echocardiography for the detection of native valve vegetations in the modern era. *J Am Soc Echocardiogr* 16(1):67-70, 2003
- Roberts N & Somerville J. Pathological significance of electrocardiographic changes in aortic valve endocarditis. *Br Heart J* 31:395-6,1969.
- Schimpf R et al. Transthorakale Echokardiographie bei Endokarditis: Vergleich von konventioneller und harmonischer Echokardiographie. *Dtsch Med Wschr.* 2000; 125: 1065-1068

Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård, 2004: 101 och 102

Sokol AB. Cardiac imaging in Infective Endocarditis, in Infective Endocarditis, Second Edition, D. Kaye, Editor. Raven Press, Ltd: New York. p. 125-7, 1992

Sullenberg AL et al. Importance of transesophageal echocardiography in the evaluation of Staphylococcus aureus bacteremia. J Heart Valve Dis 2005; 14(1); 23-8

Thalme A et al. Endocarditis: clinical outcome and benefit of trans-oesophageal echocardiography. Scand J Infect Dis 32:303-7, 2000

Wang, K et al. Complete heart block complicating bacterial endocarditis. Circulation 46:939-47,1972

Weisse A& Khan M. The relationship between new cardiac conduction defects and extension of valve infection in native valve endocarditis. Clin Cardiol 13:337-45, 1990

Behandling

Antibiotikabehandling vid bakteriell endokardit

Allmänna synpunkter på antibiotika

Behandlingstidens längd:

Standardbehandlingen är 4 veckor. Vid vissa okomplicerade infektioner t ex alfastreptokockendokardit eller högersidig Staphylococcus aureus infektion kan 2 veckors behandlingstid vara tillräcklig. Vid protesendokardit eller annan komplicerad endokardit kan behandlingstiden förlängas till 6 veckor.

Val av antibiotika

Parenterala baktericida preparat bör användas. Bakteriostatiska preparat som tetracykliner, makrolider eller klindamycin skall inte användas (E II). Betalaktamantibiotika är effektivare antibiotika än vancomycin vilket bara skall användas som ett alternativ vid betalaktam-antibiotikaresistens eller allergi (B I-II). Ceftriaxon bör reserveras för poliklinisk behandling p.g.a. risk för ekologisk påverkan. Nyare antibiotika som linezolid eller quinopristin/dalfopristin har inte utvärderats och kan inte rekommenderas som rutinbehandling.

Penicilliner

Betalaktamantibiotika doseras i de flesta behandlingsrekommendationer oberoende av kroppsvikt, ålder och njurfunktion. Detta beror på en djupt rotad tradition och på att doserna inte justerats individuellt i de behandlingsstudier som finns. En bättre effekt kunde kanske förväntas om doserna och doseringsintervall justeras uppåt eller nedåt för den individuella patienten med hänsyn till kroppsvikt och njurfunktion.

Effekten av betalaktamantibiotika beror på tiden över MIC. Kontinuerlig infusion av penicilliner i syfte att garantera serum-nivåer över MIC hela dygnet förefaller attraktivt ur farmakokinetisk synpunkt men kliniska data saknas. Bensylpenicillin och kloxacillin doseras i 4-6 uppdelade doser per dygn i de flesta i publicerade studier. På flera håll i Sverige används sen en längre tid 3-dosering. Speciellt vid kloxacillinbehandling av S aureus endokardit kan det vara svårt att komma upp i plasmakoncentration över MIC över 50% av dygnet med mindre än att dygnsdosen delas upp i 6 doser. Vid nedsatt njurfunktion som är vanligt vid S aureusendokardit kan dock tiden över MIC bli längre.

Sammanfattningsvis rekommenderas att penicilliner doseras x 3-4 vid normal njurfunktion och att dosen anpassas efter kroppsvikt. För speciellt allvarliga eller svårbehandlade infektioner kan initial dosering 6 ggr/dygn övervägas.

Aminoglykosider (Le, Graham)

Vilken aminoglykosid som används vid endokarditbehandling verkar inte spela någon roll utom för E.faecium där netilmicin och tobramycin ej skall användas. Bakgrunden till detta är att E.faecium har ett naturligt förekommande enzym som förhindrar synergi med alla aminoglykosider utom gentamicin, streptomycin och amikacin. Streptomycin (Streptofatol(R), licenspreparat) bör bara användas i mycket speciella fall av enterokockendokardit med höggradig resistens mot andra aminoglykosider men kan vara svårt att få tag på. Aminoglykosider har en snabb koncentrationsberoende avdödning. Därför har dygnsdosen given vid ett dostillfälle/dygn inte sämre effekt men möjligen mindre toxicitet än uppdelade doser vid behandling av olika typer av svåra infektioner. Vid behandling av streptokockendokardit utnyttjas emellertid den synergistiska effekten mellan aminoglykosid och betalaktamantibiotika - som inte är koncentrationsberoende - utan kräver en serumkoncentration av aminoglykosid (gentamicin/netilmicin/tobramycin) på endast 1-3 mg/L. Det är därför sannolikt att flerdos är motiverat vid behandling av streptokockendokardit. För behandling av S aureusendokardit där tillägget av aminoglykosid syftar till att korta tiden med bakteriemi kan endos vara att föredra.

Vancomycin:

Behandling 30 mg/kg och dygn uppdelat på 2 doser, toppvärde 20-30 mg/l, dalvärde 5-15 mg/l skall eftersträvas.

Endokardit i nativ klaff (Native Valve Endocarditis, NVE)

I de flesta fall saknas prospektiva jämförande studier av olika antibiotikaregimer och doseringar liksom av olika behandlingstider. Rekommendationer är ofta baserade på retrospektiva konsekutiva patientmaterial där man rapporterat mycket god klinisk och bakteriologisk utläkning med en viss regim eller oacceptabel relapsfrekvens med en annan.

In vitro studier och djurstudier kan i vissa fall ge vägledning men för rekommendationer för kliniskt bruk bör kliniska patientdata föreligga.

Empirisk antibiotikabehandling NVE

Antibiotikabehandling skall ges när en grundad misstanke om bakteriell endokardit finns efter att blododlingar tagits men ofta innan resultat från blododlingar förligger. Valet av empirisk antibiotikabehandling bör grundas på kännedom om de bakteriearter som förekommer i populationen och de förväntade resistensmönstren. För detta ändamål är det svenska endokarditregistret lämpligt. Av definitiv endokardit i nativ klaff 1995-2002 (n=1287) utgör streptokocker 42%, S aureus 36%, enterokocker 9%, KNS 4%, övriga inkl blandinfektioner 5% och odlingsnegativa 4%.

Den klassiska empiriska terapin med penicillin i kombination med aminoglykosid kan inte betraktas som adekvat eller ens skaplig på S aureusendokardit. Förutsättningen för att denna empiriska terapi skall vara acceptabel är att man med relativt stor säkerhet kan utesluta S aureus-IE. Hög risk för S aureusgenes föreligger om endokarditen föregåtts av eller förekommer samtidigt som hudinfektioner, intravenöst drogmisbruk, centrala infarter, pacemaker eller klaffprotes. Med dessa kriterier kan 77% av S aureusendokarditerna identifieras (Hogevik). S aureusendokardit har dessutom ett mycket mer fulminant septiskt förlopp än endokardit av annan genes med kort sjukdomsduration före sjukhuskontakt och högt CRP och uppfattas ofta inte som endokardit initialt. Bara 17% av patienter med S aureusendokardit hade endokardit som preliminär inläggningsdiagnos i ett svenskt material (Hogevik) och får i allmänhet annan sepsisbehandling än empirisk IE-terapi initialt. Om ovanstående riskfaktorer beaktas i antibiotikavalet blir risken att missa en S aureusendokardit mycket liten. Om S aureusendokardit således kan uteslutas är bensylpenicillin + aminoglykosid ett bra eller mycket bra empiriskt val i ca 80 % av fallen.

Rekommendation:

A. Om S aureusgenes är osannolik (A III)

(Om endokarditen inte föregåtts av eller förekommer samtidigt som hudinfektioner, intravenöst drogmisbruk, centrala infarter, pacemaker eller klaffprotes och inte har ett fulminant septiskt förlopp med kort duration)

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser med tillägg av

aminoglykosid tex. gentamicin 3 mg/kg/dygn i 2-3 uppdelade doser

B. Om S aureusgenes är sannolik (B III)

(Om endokarditen föregåtts av eller förekommer samtidigt som hudinfektioner, intravenöst drogmisbruk, centrala infarter, pacemaker eller klaffprotes eller har ett fulminant septiskt förlopp med kort duration)

Kloxacillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser med tillägg av

aminoglykosid tex. gentamicin 3-5 mg/kg/dygn x 1 i 3-5 dagar

vid penicillinallergi ej Typ 1 (B III)

ersätts penicillin/kloxacillin med cefuroxim 4,5 g/d (2,25-6,75 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3 doser

vid penicillinallergi Typ 1 (B III)

ersätts penicillin/kloxacillin med vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration; mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde)

Antibiotikabehandling vid NVE orsakad av alfastreptokocker:

Till denna grupp räknas viridansstreptokocker (*S.oralis*, *S.mitis*, *S.sanguinis*, *S.mutans*, *S.salivarius* m.fl. munhålestreptokocker), *S. anginosus*gruppen (*S.anginosus*, *S. constellatus*, *S.intermedius*) liksom *S.bovis/equinus* (ex *S. gallolyticus* och *S. infantarius*) (Schlegel).

Penicillinkänsliga stammar med MIC ≤0,1 mg/l

Flera antibiotikaregimer uppnår mycket goda resultat med nära 100% bakteriologisk utläkning.

Rekommendationer är baserade på sammanställningar av konsekutiva retrospektiva och prospektiva material och i några fall prospektiva randomiserade studier där två regimer jämförts.

För singelbehandling med penicillin eller ceftriaxon är det visat att behandling i 4 v ger över 98% bakteriologisk utläkning (Karchmer 1979, Malacof, Stambouliau 1991, Francioli 1992) men att 2 veckor penicillinbehandling är otillräckligt (Hamburger). Kombination av penicillin/ceftriaxon med aminoglykosid har en synergistisk effekt in vitro och in vivo mot viridansstreptokocker (Fantin, Francioli 1993). I äldre studier användes penicillin i 4 v i kombination med streptomycin under de första 2 veckorna med i närmaste 100 % utläkning. I senare studier har man emellertid visat att behandlingstider på 2 v med kombination penicillin /ceftriaxon och aminoglykosid har samma goda utläkningsfrekvenser som 4 v behandling (Malacof, Wilson 1981, Tuazon, Francioli 1995, Sexton). I studier med 2-veckorsbehandling har man dock exkluderat patienter med komplicerande faktorer som tex. septiska extrakardiella foci eller intrakardiell abscess där således den korta behandlingstiden inte har stöd. Aminoglykosid i endos är inte sämre än flerdos för behandling av känsliga streptokocker (Francioli 1995, Sexton) men det är få patienter studerade (evidensgrad för endos lika bra som flerdos: **B II**). Utifrån teoretiska överväganden kan 2-3 dos av aminoglykosid vara att föredra framför endos eftersom synergieffekten eftersträvas (se inledning 'val av antibiotika').

Rekommendation:

Initial behandling för all alfastreptokockendokardit innan typning och MIC-bestämning är klar : (A III)

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser med tillägg av

aminoglykosid tex. gentamicin 3 mg/kg/dygn i 2-3 uppdelade doser (vid allergi ersätts penicillin av cefuroxim eller vancomycin som vid empirisk behandling)

När MIC-bestämning för penicillin är klar och visar ≤0,1 mg/l föreligger 2 alternativ:

1) Fortsätt med enbart bensylpenicillin. Total behandlingstid 4 v (A II)
eller välj poliklinisk behandling,- övergå till singelbehandling med ceftriaxon 2g x 1 i.v.
Total antibiotikabehandlingstid 4 v (A II)

2) Vid "okomplicerad" streptokockendokardit (dvs. bra initialt kliniskt svar, små vegetationer, avsaknad av septiska extrakardiella fokus eller intrakardiell abscess) kan man fortsätta kombinationsbehandlingen i totalt 2 veckor (A II)

eller för poliklinisk behandling, byt bensylpenicillin till ceftriaxon 2g x 1 i.v. och fortsätt kombinationsbehandlingen med aminoglykosid i totalt 2 v.

(Läs kapitlet om poliklinisk behandling innan sådan initieras!)

Penicillinkänsliga stammar med MIC >0,1 mg/l men ≤ 0,5 mg/l samt Abiotrophia och Granulicatella - B III

För dessa toleranta streptokocker och för *Abiotrophia defectiva* m.fl, *Abiotrophia elegans* och *Granulicatella adiacens* (tidigare kallade "nutritional variant viridans streptococci") är standardbehandlingen med 4 v singelbehandling med penicillin otillräcklig (Stein). Hårda data från kliniska behandlingsstudier saknas i stort sett helt.

Rekommendation: (B III)

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 4 v med tillägg av

aminoglykosid tex. gentamicin 3 mg/kg/dygn i 2-3 uppdelade doser i 2 v

(vid allergi ersätts penicillin av cefuroxim eller vancomycin som vid empirisk behandling)

För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan initial dosering av bensylpenicillin 6 ggr/dygn vara ett alternativ.

Penicillinkänsliga stammar med MIC > 0,5 mg/l ≤ 8,0 mg/l/l

Rekommendation: (B III)

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 4-6 v med tillägg av

aminoglykosid t.ex. gentamicin 3 mg/kg/dygn i 2-3 uppdelade doser i 4-6 v

(vid allergi ersätts penicillin av cefuroxim eller vancomycin som vid empirisk behandling)

För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan initial dosering av bensylpenicillin 6 ggr/dygn vara ett alternativ.

Penicillinresistenta stammar med MIC > 8,0 mg/l

Enstaka fall finns rapporterade i litteraturen (Levitz, Levy, Sabella).

Dessa bör behandlas på samma sätt som penicillinresistenta enterokocker (Wilson 1995, Durack).

Rekommendation: (B III)

Vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration, mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde) i 4-6 veckor med tillägg av aminoglykosid t.ex. gentamicin 3 mg/kg/dygn i 2-3 uppdelade doser i 4-6 v. Det kan pga toxicitetsskäl vara svårt att ge en längre tids kombinationsbehandling med aminoglykosider

Antibiotikabehandling vid NVE orsakad av betastreptokocker eller penicillinkänsliga pneumokocker:

Kliniska studier saknas i stort sett helt

Rekommendation:

(B III)

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 4 v (vid allergi ersätt penicillin av cefuroxim eller vancomycin som vid empirisk behandling). Denna behandling kan även ges till pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet (MIC 0,1 -2,0 mg/L). Vid beta-hemolytiska streptokocker grupp B, kan användning av aminoglykosid t e x gentamycin 3 mg/kg i 2-3 uppdelade doser i 2-4 v.övervägas (Baddour) (vid allergi ersätt penicillin av cefuroxim eller vancomycin som vid empirisk behandling).

Antibiotikabehandling vid NVE orsakad av enterokocker

Enterokocker är mer resistent mot penicilliner än andra streptokocker. Detta beror på förändringar i de penicillinbindande proteinerna, och är speciellt uttalade hos *E.faecium*. *E.faecalis* uppvisar MIC-90 värden på 1 mg/l för ampicillin och 2 mg/l för penicillin G, medan *E. faecium* vanligen är resistent emot dessa penicilliner. MIC-90 värden för vancomycin är 2 mg/l för både *E.faecalis* och *E.faecium*. Teicoplanin uppvisar låga MIC-90 värden 0,5 mg/l, dock kräves hög dos för att uppnå utläkning, sannolikt pga. diffusionshinder för teicoplanin in i vegetationen. Det finnes även en betalaktamasmedierad resistens, beskriven främst hos *E.faecalis*. Enstaka stammar med vancomycinresistens hos såväl *E.faecalis* som *E.faecium* har rapporterats i Sverige under 1990-talet, dock ingen från någon IE-episod.

Enterokocker uppvisar en stamvariabilitet mot cellväggsaktiva preparat, som penicilliner och glykopeptider, där en del stammar avdödas snabbt medan andra uppvisar tolerans.

Den naturliga aminoglykosidresistensen hos streptokocker och enterokocker ligger på MIC-90 värden omkring 4-64 mg/l. Vid kombination med penicillin/ampicillin eller vancomycin uppnås vid dessa värden en synergistisk baktericid effekt. Vid höggradig aminoglykosidresistens (>500 mg/l) kan ej denna synergieffekt uppnås. Denna resistens är plasmidmedierad och kan skilja sig för olika aminoglykosider, varför man i dessa fall bör testa emot olika aminoglykosider. Ett specialfall är *E.faecium* som har ett naturligt förekommande enzym som förhindrar synergi med alla aminoglykosider utom gentamicin, streptomycin och amikacin.

I de få kliniska behandlingsstudier av enterokockendokardit som publicerats har vanligen kombinationsbehandling givits under 4-6 veckor med klinisk utläkning 57-88% av fallen (Vogler, Mandell, Moellering, Wilson 1984, Rice). I en stor behandlingsstudie från Sverige baserat på det svenska endokarditregistret erhöles utläkning i 81% av fallen med median enbart 15 dagars aminoglykosid tillägg (Olaison 2002).

Ampicillin rekommenderas som förstahandsval av cellväggsaktivt antibiotikum på grund av högre aktivitet emot enterokocker. En studie av biverkningar vid betalaktambehandling 10 dagar har ej påvisat högre incidens av allergiska reaktioner mot ampicillin jämfört med penicillin G. Biverkningsincidens för ampicillin jämfört med penicillin G var 0,030 respektive 0,039 händelser per behandlingsdag efter 10 dagars i.v. terapi (Olaison 1999). De små differenserna i MIC-värden medger dock att även penicillin G kan användas primärt.

I okomplicerade fall av enterokock-IE kan kombinationsbehandling med cellväggsaktivt preparat och aminoglykosid ges under 2 veckor, varefter behandling fullföljes med cellväggsaktivt preparat i ytterligare 2 veckor. Med denna regim kan njurpåverkan p.g.a. långvarig aminoglykosidbehandling minimeras.

Vid komplicerade fall med stora vegetationer, lång sjukdomsduration (> 3 månader) före insatt terapi eller relaps bör kombinationsbehandling ges under hela behandlingstiden.

Sex veckors total behandlingstid kan övervägas till fall med relaps samt till PVE.

Rekommendation: Om ej höggradig resistens mot aminoglykosid (MIC ≤ 500 mg/l):

1. Penicillinkänslig (MIC ≤ 16 mg/l) enterokock (A II):

Ampicillin eller bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på ålder, vikt, njurfunktion) i.v. uppdelat på 3-4 doser
Behandlingstid 4-6 v
med tillägg av
aminoglykosid t ex gentamicin 1 3 mg/kg/dygn uppdelat på 2-3 doser
i 2(-4) veckor

¹ E faecium: användes gentamicin eller amikacin.

För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan initial dosering av ampicillin eller bensylpenicillin 6 ggr/dygn vara ett alternativ.

2. Penicillinresistent (MIC > 16 mg/l), vancomycinkänslig enterokock samt vid penicillinallergi (B II):

Vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration. Mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde)

Behandlingstid 4-6 v

med tillägg av

aminoglykosid t ex gentamicin 1 3 mg/kg/dygn uppdelat på 2-3 doser

i 2(-4) veckor

¹ E faecium: användes gentamicin eller amikacin.

Om höggradig aminoglykosidresistens (MIC > 500 mg/l):

Resistenstestning mot flera olika aminoglykosider bör genomföras. Om stammen är höggradigt resistent mot alla aminoglykosider kan förlängd högdosbehandling med ampicillin prövas; 12-16 g/d under 8-12 veckor. Dubbel betalaktam

behandling ampicillin (3 g x 4) och ceftriaxon (4 g x 1) kan också övervägas (Tascini, Gavalda).

Antibiotikabehandling vid vänstersidig NVE orsakad av S aureus (MSSA)

Goda resultat ses med 4-6 v kloxacillin som singelbehandling (Karchmer 1985, Fridmodt-Möller). Olika dosering av kloxacillin har inte jämförts. Doser som använts i studierna är i allmänhet kloxacillin eller dikloxacillin 12g/d uppdelat på 6 doser. Tillägg av aminoglykosid har inte visat ökad utläkning i prospektiv multicenterstudie (Korzeniowski) men rekommenderas ändå under några dygn initialt i flera behandlingsprogram (Wilson, Endocarditis working group, Working party of the British...) eftersom kombinationen visat snabbare avdödning av bakterier både in vitro och in vivo.

Behandling med penicillinastabilt penicillin är överlägset glykopeptidantibiotika (dvs. vancomycin) (B I-II) även när respektive antibiotikum kombineras med aminoglykosid (B I-II). Teicoplanin verkar

vara betydligt sämre än vancomycin och bör inte användas (D III). Om inte betalaktamantibiotika kan användas p.g.a. allergi blir infektionen betydligt mer svårbehandlad.

Rekommendation:

(B III)

Kloxacillin 12 g/dygn (8-16 beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 4-6 v ev med tillägg av

aminoglykosid t.ex. gentamicin 3-5 mg/kg/dygn x 1 i 3-5 d (evidensgrad för aminoglykosid tillägg: C III)

För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan initial kloxacillin-dosering 6 ggr/dygn vara ett alternativ.

vid penicillinallergi ej Typ

(B III)

ersätts kloxacillin med cefuroxim 4,5 g/d (2,25-6,75 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3 doser

vid penicillinallergi Typ

(B III)

ersätts kloxacillin med vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration. Mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde)

Vid verifierat/misstänkt CNS engagemang (olika kliniska bilder förekommer, infarkt utan uppenbara infektionstecken på CT hjärna och/eller meningit sannolika vanligast) bör cefuroximbehandling 3 g x 3 användas under 10 dagar. Om hållpunkter för hjärnabscess eller mykotiskt aneurysm framkommer får antibiotika med god CNS penetration användas under en längre period och behandlingen individualiseras. Andra extrakardiella infektionsfoci kan längre behandling bli aktuell med uppföljande p.o. antibiotikabehandling

Antibiotikabehandling vid vänstersidig NVE orsakad av meticillinresistent S. aureus (MRSA)

MRSA endokardit förekommer hos äldre patienter, vid njurinsufficiens och har beskrivits vid intravenöst missbruk (Chang, Durack). Enstaka fall har rapporterats från Sverige. Mortaliteten har beskrivits som högre vid MRSA endokardit än vid MSSA endokardit (Chang).

Rekommendation (B III):

Vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration. Mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde) i 4-6 veckor med tillägg av aminoglykosid t e x gentamicin 3-5 mg/kg/dygn x 1 i 3-5 dgr.

Vid extrakardiella infektionsfoci kan längre behandling bli aktuell med uppföljande p.o. antibiotikabehandling.

S aureus (MSSA) - strikt högersidig NVE hos intravenösa missbrukare

God utläkning ses med 4-6 v kloxacillin. Att lägga till aminoglykosid de första 2 v har inte gett någon bättre utläkning (Korzeniowski, Watanakunakorn, Abrams).

Flera randomiserade studier visar att 2 v kombination betalaktamantibiotika med AG ger mycket god utläkning (Chambers, Espinosa, Torres-Tortosa, DiNubile, Fortun). Emellertid har komplicerade fall oftast exkluderats från dessa studier (patienter med abscess i hjärtat och andra septiska nedslag och omfattande klaffengagemang).

Eftersom ingen fördel ses med tillägg av aminoglykosid till 4-veckorsbehandling har man ifrågasatt om aminoglykosid tillför något vid 2-veckorsbehandlingen av högersidig S aureusendokardit. Man har därför i en öppen randomiserad studie med 90 patienter jämfört 2 v singelbehandling kloxacillin med kombinationen med aminoglykosid utan att se någon tendens till fördel med kombinationsbehandlingen (Ribera) trots att kombinationen ter sig synergistisk in vitro. Eftersom bara en studie föreligger är inte stödet för singelbehandling 2 v lika tungt som för kombinations-behandling.

I publicerade studier har som regel kloxacillin doserats x 6. Klinisk erfarenhet stöder glesare dosering.

Rekommendation:

Vid okomplicerade fall: (A III)

utan tecken på septiska nedslag som artrit, osteomyelit, abscess som inte dräneras med undantag för septiska lungabscesser eller omfattande klaffengagemang och stora vegetationer.

Kloxacillin 12 g (8-16 g/d beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v.

uppdelat i 3 - 4 doser i 2 v med tillägg av aminoglykosid t e x gentamicin 3 mg/kg i 2-3 uppdelade doser i 2 v

Alternativ vid okomplicerade fall (A III)

Kloxacillin 12 g/dygn (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v.

uppdelat i 3-4 doser i 2 v

Vid komplicerade fall (A III)

(Tecken på septiska nedslag som artrit, osteomyelit eller abscess som inte dräneras med undantag för septiska lungabscesser. Möjligen skall omfattande klaffengagemang och stora vegetationer också betraktas som komplicerade fall)

Kloxacillin 12 g/dygn (8-16 g/d beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 4-6 v

Vid extrakardiella infektionsfoci kan längre behandling bli aktuell med uppföljande p.o. antibiotikabehandling

Vid meticillinresistens

byts kloxacillin ut mot vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration. Mål: 20-30 mg/l toppvärde, dalvärde 5-15 mg/l).

Vid penicillinallergi

Antibiotikaval som för vänstersidig endokardit. Vid allergi, då kloxacillin. inte kan ges, är inte 2-veckorsbehandling prövat och kan inte rekommenderas.

NVE orsakad av KNS (C III)

Meticillin känslig stam se MSSA endokardit

Meticillin resistent stam se MRSA endokardit

NVE orsakad av HACEK-gruppens bakterier

Antibiotikabehandling vid endokardit orsakad av HACEK-gruppens bakterier:

HACEK-gruppens bakterier (Haemophilus spp, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella) är mycket känsliga för cefalosporiner och oftast även ampicillin. Det förekommer dock betalaktamasproduktion och eftersom bakterierna är långsamväxande kan resistensbesked dröja.

Rekommendation: (AIII)

Om ampicillinkänslig stam ges

Ampicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 4 v
annars

Cefuroxim 4,5 g/d (2,25-6,75 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v.
uppdelat i 3 doser i 4 veckor

Blododlingsnegativ NVE

Blododlingsnegativ NVE

Överväg denna diagnos då positiv blododling uteblivit efter 5 dagar. Ytterligare diagnostik är viktig (se kapitlet mikrobiologisk diagnostik).

Om IE diagnosen är rimlig bör antibiotikabehandling fortsätta enligt följande. Behandlingen avser att behandla misstänkt infektion med alfastreptokocker, enterokocker och HACEK-gruppens bakterier.

Rekommendation (B III):

Fortsatt empirisk antibiotikaterapi under 4-6 veckor om initialt kliniskt svar erhållits. Aminoglykosid bör fortgå i 2 veckor.

I de fall där initial behandling varit ineffektiv byt till cefuroxim 4,5 g/d (2,25-6,75 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i 3-4 doser. Behandlingstid 4-6 veckor. Tillägg av aminoglykosid t e x gentamicin 3 mg/kg i 2-3 uppdelade doser i 2 veckor.

Klaffprotesendokardit (Prosthetic Valve Endocarditis, PVE)

Risken för klaffprotesinfektioner är likartad för mekanisk och biologisk klaffprotes. Risken är störst under det första 6 månaderna efter operation och är därefter kring 0,4%/år. Under de första månaderna efter operation orsakas PVE ofta av nosokomiala bakterier, vanligen KNS och S.aureus men även gram-negativer och svamp. Vid sen PVE (> 1 år efter op) dominerar streptokocker. Bakterier isolerade vid tidig PVE har ofta ett besvärligare resistensmönster.

Det svenska endokarditregistret 1995-2002 omfattar 246 fall med definitiv PVE. Där utgör streptokocker 28%, S aureus 22%, KNS 15%, enterokocker 16%, övriga och blandinfektion 14% och odlingsnegativa 7%.

Det vetenskapliga underlaget för behandlingsrekommendationer är betydligt tunnare än för nativ klaff. Jämförande behandlingsstudier vid PVE saknas nästan helt. Rekommendationer för antibiotikaval och duration av behandling baseras på resistensbestämningar av isolerade bakterier, djurexperimentella modeller och sammanställningar av små patientmaterial.

Antibiotikabehandling vid PVE

Det är speciellt viktigt att säkra en mikrobiologisk diagnos innan behandling påbörjas vid PVE eftersom ett stort antal olika bakterier kan förekomma, ofta med multiresistens. Antibiotikabehandlingen behöver som regel ges parenteralt i 6 veckor. I enstaka fall med mycket gynnsamt förlopp kan behandlingstiden minskas till 4 v. Vid mer komplicerade fall med infektion som omfattar anulus eller som givit myokardabscess där operation av någon orsak inte är möjlig kan behandlingstiden bli betydligt längre än standardrekommendationen. Förkortad antibiotika-behandlingstid (2 v) som fungerar på nativ klaffendokardit orsakad av känsliga streptokocker och högersidig S aureusendokardit är inte möjlig vid PVE. Aminoglykosid givet en gång per dygn är inte prövat och detta bör därför doseras x 2-3. Rifampicin interagerar med bl a warfarin och kräver dosökning av warfarin eller att man under en period övergår till annan typ av antikoagulantia (tex. heparin). Vid utsättning av rifampicin måste ev. warfarindos minskas.

Kirurgi vid PVE

Kirurgi med utbyte av klaffprotes blir ofta nödvändig (se separat kapitel om operationsindikationer)

Empirisk behandling vid PVE

I fulminanta fall med sepsis och septisk chock där S aureus kan misstänkas måste behandling riktad mot denna bakterie sättas in snabbt. I vissa fall när PVE kan misstänkas på kliniska och ekokardiografiska grunder kan också behandling vara motiverad även innan blododlingar visat växt. Ofta är emellertid diagnosen oklar och symptomen ospecifika som t ex. bara en tids subfebrilitet och trötthet. I ett sådant fall kan man utan risk ta upprepade odlingar och invänta ev. positiva blododlingar eller andra starkare stöd för diagnosen innan terapi påbörjas. Man bör beakta att det kan vara lätt att starta en antibiotikabehandling för suspekt PVE men om diagnosen sedan inte kan verifieras eller avfärdas kan man hamna i ett dilemma där man tvingas fullfölja 6 v i.v. behandling med potentiellt toxiska antibiotika. Den empiriska behandlingen bör riktas främst mot grampositiva infektioner. Empirisk behandling vid tidig PVE bör riktas mot nosokomiala mikrober främst stafylokocker och enterokocker. Vid sen PVE bör man även räkna med streptokocker och HACEK-gruppens bakterier.

Rekommendation: (B III)

vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration. Mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde)

med tillägg av

aminoglykosid t. ex. gentamicin 3 mg/kg/dygn i 2-3 uppdelade doser

samt rifampicin 600-900 mg/dygn i 2 doser p.o eller i.v.

PVE orsakad av alfastreptokocker

Till denna grupp räknas viridansstreptokocker (*S.oralis*, *S.mitis*, *S.sanguinis*, *S.mutans*, *S.salivarius* mfl munhålestreptokocker), *S. anginosus*-gruppen (*S.anginosus*, *S.constellatus*, *S.intermedius*) liksom *S.bovis*/*S. equinus* (ex *S. gallolyticus* och *S. infantarius*)(Schlegel).

Pencillinkänsliga stammar med MIC ≤ 0,1 mg/l

Kan oftast behandlas framgångsrikt med kombination av penicillin och aminoglykosid som är 1:a handsval. Även singelbehandling med betalaktamantibiotika kan gå om aminoglykosid är olämpligt (Karchmer 1994).

Rekommendation i 1:a hand (B III)

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i (4)-6 v med tillägg av

aminoglykosid tex gentamicin 3 mg/kg/dygn i 2-3 uppdelade doser i 2 v

alternativ om aminoglykosid är kontraindicerat (B III)

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 6 v

vid pencillinallergi ej Typ 1

(B III)

ersätts penicillin med cefuroxim 4,5 g/d (2,25-6,75 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3 doser

vid pencillinallergi Typ 1

(B III)

ersätts penicillin med vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration. Mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde)

Penicillinkänsliga stammar med MIC > 0,1 mg/l ≤ 8,0 samt Abiotrophia och Granulicatella – B III.

För dessa toleranta streptokocker och för *Abiotrophia defectiva* m.fl, *Abiotrophia elegans* och *Granulicatella adjacens* m. fl.(tidigare kallade "nutritional variant viridans streptococi") rekommenderas förlängd aminoglykosidbehandling i 4 v. Det vetenskapliga stödet för denna långa aminoglykosidbehandling är minst sagt magert. Behandlingsrekommendationen baseras istället på konsensusrapporter och olika behandlingsprogram, behandlingstradition och viss klinisk erfarenhet.

Risk för toxicitet med 4 v aminoglykosid är mycket stor för denna patientgrupp.

Rekommendation

(B III)

Bensylpenicillin 12 g /d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion)i.v. uppdelat i 3-4 doser 6 v med tillägg av aminoglykosid tex gentamicin 3 mg/kg i 2-3 uppdelade doser i 4 v.

För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan initialt dosering av Bensylpenicillin 6 ggr/dygn vara ett alternativ.

Penicillinresistenta stammar med MIC > 8,0 mg/l

Enstaka fall finns rapporterade i litteraturen (Levitz,Levy, Sabella).

Dessa bör behandlas på samma sätt som penicillinresistenta enterokocker (Wilson 1995, Durack)(B III)

Rekommendation:

(B III)

Vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration, mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde) i 6 v med tillägg av aminoglykosid t e x gentamicin 3 mg/kg i 2-3 uppdelade doser i 4-6 v.

Risk för toxicitet med 4 v aminoglykosid är mycket stor för denna patientgrupp.

PVE orsakad av enterokocker

Avsevärda resistensproblem kan förekomma. Stammen bör MIC-testas (Etest) för penicillin och vancomycin, betalaktamastestas och testas för ev höggradig aminoglykosidresistens. För enterokocker som är känsliga för ampicillin och aminoglykosid kan den kombinationsbehandlingen vara framgångsrik (Karchmer 2000, Rice, Olaison 2002). Även vid aminoglykosid-resistens kan synergismen aminoglykosid - betalaktamantibiotika utnyttjas om resistensen inte är höggradig. Resistensen kan vara olika för de olika aminoglykosiderna (Elipoulos). Vid höggradig aminoglykosidresistens (ex MIC gentamicin > 500mg/l) är det meningslöst att ge den aminoglykosiden men en annan med icke höggradig resistens kan fungera. För behandling av *E.faecium* är netilmicin och tobramycin olämpliga. I ett läge då behandling med aminoglykosid inte är aktuell kan singelbehandling med penicillin under mycket lång tid, 8-12 v, vara framgångsrik. Vid penicillinresistens eller

penicillinallergi kan vancomycin användas istället för penicillin. Vid vancomycinresistens finns ingen effektiv beprövad behandling att erbjuda. Dokumentationen för linezolid eller quinupristin/dalfopristin är svag. Ett problem med långa behandlingstider är förutom aminoglykosidtoxicitet även den ökade risken för allergiutveckling mot penicilliner. Det är vanligt att behandlingen inte kan fullföljas hela den rekommenderade tiden utan preparatbyten.

Rekommendation: Penicillin (MIC ≤16 g/L) och aminoglykosidkänslig stam MIC ≤500 mg/L (B III)

Bensylpenicillin/ampicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 6 v

med tillägg av aminoglykosid tex gentamicin 3 mg/kg i 2-3 uppdelade doser i (4)-6 v

För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan initial dosering av bensylpenicillin/ampicillin 6 ggr/dygn vara ett alternativ.

Vid höggradig resistens mot alla aminoglykosider (MIC >500 mg/L) - B III

Bensylpenicillin/ampicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 8-12v.

Kombinationsbehandling med dubbla betalaktamantibiotika ampicillin (3 g x 4 och ceftriaxon (4 g) kan vara aktuell) (Gavalda, Tascini)

Vid penicillinresistens (MIC > 16 g/L) eller penicillinallergi (B III)

Vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration. Mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde) i 6 veckor

med tillägg av aminoglykosid tex gentamicin 3 mg/kg i 2-3 uppdelade doser i 6 v

PVE orsakad av stafylokocker (S. aureus och KNS)

KNS vid sen PVE är ofta kloxacillinkänslig (Karchmer 1983) och behandlas då på samma sätt som MSSA. Det finns starkt stöd för att kombinationsbehandling är nödvändig vid stafylokockendokardit i klaffprotes (Karchmer 2000). Rifampicin är en viktig del i behandlingen av PVE om stammen är känslig (Karchmer 1983, Karchmer 2000, Kobasa, Chuard). Det finns en ackumulerad experimentell och klinisk kunskapsbas som talar för att speciellt vid främmande-kroppsinfektioner av olika slag har rifampicin en stor betydelse. Risk för resistensutveckling mot rifampicin är dock stor speciellt om inte två andra effektiva preparat kan ges samtidigt. I en prospektiv randomiserad studie av MRSE PVE som jämförde vancomycin + rifampicin med och utan aminoglykosid var utläkningen jämförbar (85% med och 77% utan aminoglykosid). Emellertid såg man en påtaglig resistensutveckling mot rifampicin om inte aminoglykosid gavs (Karchmer 1984). Det finns auktoriteter som rekommenderar att man väntar ett par dagar med tillägget av rifampicin för att bakterietalet i infektionen skall sjunka av de andra antibiotika i kombinationen så att risken för rifampicinresistens minimeras (Wilson 1995). Vid aminoglykosidresistens kan en modern kinolon komma ifråga i kombinationen istället för aminoglykosid (Chuard, Rouse, Lucet).

Rekommendation (förutsatt att bakterien är känslig för de föreslagna antibiotika): (B III)

Kloxacillin 12 g (8-16 g/d beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i (4)-6 v med tillägg av

aminoglykosid tex. gentamicin 3/kg/dygn i 2-3 uppdelade doser i 2 v

och rifampicin 600-900 mg i 2 doser p.o. (eller i.v.) i (4)-6 v

För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan initialt dosering av kloxacillin 6 ggr/dygn vara ett alternativ.

vid meticillinresistens byts kloxacillin ut mot

vancomycin initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration).

Mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde) i 6 v

vid aminoglykosidresistens byts aminoglykosid ut mot

kinolon efter resistensmönster

vid penicillinallergi ej typ I

byts kloxacillin ut mot cefuroxim 4,5 g/d (2,25-6,75 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3 doser.

vid penicillinallergi typ I

byts kloxacillin ut mot vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration, mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5- 15 mg/l dalvärde) i 6 v.

PVE orsakad av HACEK gruppens bakterier

Antibiotikabehandling är ofta framgångsrik även utan reoperation. HACEK-gruppens bakterier är mycket känsliga för cefalosporiner och oftast även ampicillin. Det förekommer ibland betalaktamasproduktion.

Ampicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3-4 doser i 6 v om känslig stam

Vid betalaktamasproducerande stam: Cefuroxim 4,5 g/d (2.25 -6.75 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v uppdelat i 3 doser 6 veckor

Blododlingsnegativ PVE

Överväg denna diagnos då positiv blododling uteblivit efter 5 dagar. Ytterligare diagnostik är viktig (se kapitlet mikrobiologisk diagnostik). Om odlingsnegativ endokardit föreligger bör antibiotikabehandling fortsätta enligt följande. Behandlingen avser också att täcka in misstänkt infektion med meticillinresistenta stafylokocker.

Rekommendation: (B III) Fortsatt empirisk antibiotikaterapi vid PVE:

Vancomycin, initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration, mål 20-30 mg/toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde) i 6 veckor med tillägg av aminoglykosid t e x gentamicin 3 mg/kg i 2-3 uppdelade doser under 4 veckor rifampicinbehandling 600-900 mg/dygn i två doser rekommenderas i 4-6 v.

Poliklinisk behandling av IE

Bakgrund:

Trots att poliklinisk behandling idag tillämpas för allt fler patienter med IE är dokumentationen i studier begränsad.

Den patientgrupp som det i dagsläget finns störst erfarenhet av att behandla polikliniskt är patienter med alfastreptokockorsakad IE i nativ klaff, i studier dock < 300 patienter (Stamboulian 1991, Francioli 1992, Francioli 1995, Sexton 1998). Dessa patienter har behandlats med bensylpenicillin eller ceftriaxon, ensamt eller tillsammans med aminoglykosid. Beträffande övriga etiologier till IE är erfarenheten av poliklinisk behandling än mer begränsad, exempelvis finns bara 26 fall av poliklinisk behandling vid S.aureus- orsakad IE redovisat (Rehm, Monteiro).

Selektion av patienter

Eftersom de flesta komplikationerna till IE inträffar under de första 2 behandlingsveckorna bör behandling initieras på sjukhus och endast patienter med okomplicerad IE komma ifråga för poliklinisk behandling (Stamboulian, Andrews and von Reyn). I.v. missbruk är kontraindikation till poliklinisk behandling. Patienterna ska därför vara färdigutredda med genomförd TEE som visar på okomplicerad IE utan hotande embolism, infektion utanför klaffen eller stor insufficiens, dessutom ska etiologin vara känd så att effektiviteten av vald poliklinisk behandling kan testas med MIC-bestämning.

De patienter som accepteras för poliklinisk behandling ska ha svarat snabbt på insatt behandling, dvs. blivit feberfria inom 1 vecka. (B III)

Genomförande av poliklinisk behandling

(Monteiro and Cobbs, Andrews and von Reyn)

Vecka 1-2:

Under denna period är frekvensen av komplikationer (embolier, akut hjärtsvikt och infektionsspridning utanför klaffplanet) som högst, förstahandsalternativet bör därför vara slutenvård under denna period.

Poliklinisk behandling kan övervägas efter 1 v till patienter med okomplicerad IE orsakad av lågvirulenta agens (alfastreptokocker) och bra behandlingsvar. (B II)

Vecka 3 och framåt:

Patienter som inte drabbats av några komplikationer och inte tillhör någon högriskgrupp kan erhålla poliklinisk behandling. (B III)

Hög risk: högvirulent patogen (S aureus, pneumokocker, betastreptokocker, Gramnegativa bakterier utom HACEK, svamp), PVE

Praktiska förutsättningar:

I.v. infart, eventuellt CVK, dock är perifer infart att föredra ur komplikationssynpunkt om det är tekniskt möjligt.

Etablerad kontaktväg, som fungerar dygnet runt, för patient och öppenvårdspersonal till ansvarig läkare med kunskap om IE.

Lab prover enligt samma rutiner som för slutenvårdspatienter

Antibiotikaregimer:

Endast i.v. behandling som kan genomföras utan infusionspumpar vilket i praktiken begränsar antalet dostillfällen till max 2/dygn.

Alfastreptokocker, fullt pc känsliga, MIC • 0,1

ceftriaxon 2 g x 1 i.v. (B III)

+/- aminoglykosid 3 mg/kg x 1 iv

*Då dokumentationen avseende aminoglykosiddosering vid poliklinisk behandling gäller endos i kombination med ceftriaxon föreslås vid just denna kombination aminoglykosid i endos, 3 mg/kg då syftet är synergism.

Vancomycin (kan ej ersättas av teicoplanin) initialt 30 mg/kg uppdelat på 2 doser (doseras efter serumkoncentration. Mål: 20-30 mg/l toppvärde, 5-15 mg/l dalvärde) (B III)

Referenser antibiotikabehandling bakteriell endokardit:

Aagart J & Andersen P Acute endocarditis treated with radical debridement and implantation of mechanical or stented bioprosthetic devices. *Ann Thorac Surg* 71:100-4,2001

Abrams B et al. Single or combination therapy of staphylococcal endocarditis in intravenous drug abusers. *Ann Intern Med* 90:789-91,1979

Andrews, M & von Reyn CF, Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 33:203-9,2001

Baddour LM . Infective endocarditis cause by beta-hemolytic streptococci. *Clin Infec Dis* 26: 66-71, 1998

Baumgartner FJ et al, Annular abscesses in surgical endocarditis: anatomic, clinical, and operative features. *Ann thorac Surg* 70:442-7,2000

Chambers HF et al.Right-sided Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 109:619-24,1988

Chang F Y A prospektive multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia. *Medicine*:82:322-332, 2003

Chuard C et al. Successful therapy of experimental chronic foreign-body infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus by antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 35:2611-6,1991

Durack DT. Endocarditis. Antibiotic and Chemotherapy 8th Edition 2003

DiNubile MJ et al.Abbreviated therapy for right-sided Staphylococcus aureus endocarditis in injecting drug users: the time has come? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:533-4,1994

Elipoulos GM. Aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis. *Inf Dis Clin North Am* 7:117-33,1993

Endocarditis. Report of the endocarditis working group of the international society of chemotherapy. *Clin Microbiol Infect* 4 Suppl 3,1998

Espinosa FJ et al. Endocarditis derecha por Staphylococcus aureus en adictos a drogas por vía parenteral: valoración de un régimen terapéutico combinado de 2 semanas frente al tratamiento convencional. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 11:235-40,1993

Fantin B et al In vivo antibiotic synergism: Contribution of animal models. *Antimicrob Agents Chemother* 36:907-12,1992

Fortun J et al Short-course therapy for right-side endocarditis due to Staphylococcus aureus in drug abusers; kloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis* 33:120-5, 2001

Francioli P et al Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA*, 267:264-7,1992

- Francioli PB et al. Synergistic activity of ceftriaxone combined with netilmicin administered once daily for treatment of experimental streptococcal endocarditis *Antimicrob Agents Chemother* 37:207,1993
- Francioli P et al. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis*, 21:1406-10,1995
- Frimodt--Moller et al Antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis. A review of 119 cases. *Acta Med Scand*-222:175-82,1987
- Gavaldà J et al. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone or cefotaxime in treatment of endocarditis due to *Enterococcus faecalis*. Abstract 41 st ICAAC 2001.
- Graham JC et al. Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis *J. Antimicrob. Chemother.* 49: 437-444, 2002
- Guerra JM et al, Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart* 86:63-8,2001
- Hamburger M et al. *Streptococcus viridans* subacute bacterial endocarditis. Two-week treatment schedule with penicillin. *JAMA* 149:542-5,1952
- Hogevik et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 74:324-39,1995
- Karchmer AW et al. Single-antibiotic therapy for streptococcal endocarditis. *JAMA* 241:1801-6,1979
- Karchmer AW et al. *Staphylococcus epidermidis* causing prosthetic valve endocarditis: Microbiological and clinical observations as guides to therapy. *Ann Int Med* 98:447-55,1983
- Karchmer AW et al. Methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* prosthetic valve endocarditis; a therapeutic trial. Abstract 476, ICAAC, 1984
- Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. Laboratory and clinical basis for antibiotic therapy. *Am J Med* 78 Suppl B:S116- 27,1985
- Karchmer W. Infections of prosthetic heart valves. in *Infections associated with indwelling devices*. Waldvogel FA, BisnoAL eds. 3rd ed. ASM Press, Washington DC. 145-72, 2000
- Kobasa WD et al. Therapy for experimental endocarditis due to *Staphylococcus epidermidis*. *Rev Inf Dis* 5 Suppl 3:S533-7,1983
- Korzeniowski O et al. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and nonaddicts. A prospective study. *Ann Int Med* 97:496-503,1982
- Le T et al. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 36:615-21,2003
- Levy C et al. Endocarditis caused by penicillin-resistant viridans streptococci; 2 cases and controversies in therapy. *Clin Inf Dis* 2001;33:577-9
- Lewitz RE. Prosthetic-valve endocarditis caused by penicillin-resistant *Streptococcus mitis*. *N Engl J Med* 340:1843-4, 1999
- Lucet J-C et al. Treatment of experimental foreign body infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 34:2312-7,1990

- Malacoff RF et al. Streptococcal endocarditis (non-enterococcal, non-groupA): single vs combination therapy. JAMA 241:1807-10,1979
- Mandell GL, et al. Enterococcal endocarditis: an analysis of 38 patients observed at the New York Hospital-Cornell Medical Center. Arch Intern Med 125: 258-64,1970
- Mansur et al. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. Am Heart J 2001 jan; 141(1):78-86
- Moellering RC Jr et al. Endocarditis due to group D streptococci: comparison of disease caused by Streptococcus bovis with that produced by enterococci. Am J Med 57:239-50,1974
- Monteiro CA, Cobbs CG. Outpatient management of infective endocarditis (Record supplied by publisher) Curr Infect Dis Rep 2001; 3(4): 319-327
- Morris A et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. Clin Infect Dis 36:697-704,2003
- Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. N Engl J Med. 2001; 345:1318-1330
- Olaison L et al. Incidence of beta-lactam induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis. Arch Intern Med 159: 607-15,1999
- Olaison L & Schadewitz K for the Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-99. Can shorter therapy with aminoglycosides be used? Clin Infect Dis 34:159-66,2002
- Rehm S. Outpatient intravenous antibiotic therapy for endocarditis. Infect Dis Clin North Am 12:879-901, 1998
- Ribera E et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided Staphylococcus aureus endocarditis. Ann Intern Med 125:969-74,1996
- Rice LB et al. Enterococcal endocarditis: A comparison of prosthetic and native valve disease. Rev Infect Dis 13:1-7,1991
- Rouse MS et al. Ciprofloxacin therapy of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis. Antimicrob Agents Chemother 24:271-6,1990
- Sabella C. Endocarditis due to Streptococcus mitis with high-level resistance to penicillin and ceftriaxone JAMA 285:2195, 2001
- Sexton DJ et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for the treatment of penicillin-susceptible streptococcal endocarditis. Clin Infect Dis 27:1470-4,1998
- Stamboulian D et al. Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Rev Infect Dis 13 Suppl 2: S160-3,1991
- Stamboulian D. Outpatient treatment of endocarditis in a clinic-based program in Argentina. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 14:648-54,1995
- Stein DS. Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: a therapeutic dilemma. Rev Infect Dis 9: 908-16,1987

- Tascini C et al Efficacy of the combination ampicillin plus ceftriaxone in the treatment of a case of enterococcal endocarditis due to *Enterococcus faecalis* highly resistant to gentamycin:efficacy of the “ex vivo” synergism method. *J Chemother* 2004; 16:400-3
- Thiele et al. Diagnostic value of intraoperative swabs of heart valves in infective endocarditis. *J Heart valve Dis* 10:129-35,2001
- Torres-Tortosa M et al. Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:559-64,1994
- Tuazon CU et al. Streptococcal endocarditis; single vs combination antibiotic therapy and role of various species. *Rev Infect Dis* 8:54-60,1986
- Watanakunakorn C et al. Prognostic factors in Staphylococcal endocarditis and the result of therapy with penicillin and gentamicin *Anm J Med Sci* 271:133-9,1977
- Wilson WR et al. Short-term therapy for streptococcal infective endocarditis: combined intramuscular administration of penicillin and streptomycin. *JAMA* 245:360-3,1981
- Wilson WR et al. Treatment of penicillin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann Intern Med* 100:816-23,1984
- Wilson WR et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci,enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 274;1706-13,1995
- Vogler WR et al. Bacterial endocarditis. A review of 148 cases. *Am J Med* 32: 910-21,1962
- Working party of the British society for antimicrobial chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, andstaphylococcal endocarditis. *Heart* 79:207-10,1988

Pacemakerendokardit (PMIE)

År 2000 inplanterades 482 pacemaker/ miljon svenska invånare, medan det år 2003 inplanterades 587/miljon invånare och frekvensen pacemakerendokardit (PMIE) kan förväntas öka i framtiden. Vid PMIE väger man förutom sedvanliga endokarditkriterier in recidiverande bakteremi med samma mikroorganism, tecken på dosfickeinfektion, lungembolism. PMIE definierat enligt Duke har en incidens under de tre första månaderna efter insättning/byte på 0,2 % (Rundström) Totalt förekommer PMIE hos 0,4-1 % av alla pacemakerbärare (Löffler, Böhm, Arber, Rundström). Större prospektiva studier saknas.

PMIE antas uppkomma vid implantationen av pacemakern alternativt vid senare kirurgiska ingrepp på den. En hypotes är att latent infektion i endotelet som bildas runt kablarna kan förklara den ibland mycket långa durationen mellan senaste kirurgiska ingrepp på pacemakern och symtom på PMIE. Det kan även förklara svårigheten att eradikera PMIE med endast antibiotikabehandling (Löffler, Peters). Ytterligare en teori avseende uppkomsten av PMIE är hematogen spridning från ett annat fokus, exempelvis ett sår (Böhm).

Bakteriologi

Orsakande agens vid PMIE liknar de vid PVE. Stafylokocker inklusive KNS är orsakande i 66-94% (Rundström, Arber, Klug, Cacoub). S aureus dominerar vid tidig PMIE och KNS samt alfastreptokocker vid sen PMIE.

Symtomatologi

Feber utan tydligt fokus är det dominerande symtomet vid PMIE. Temphöjningen kan dock vara mycket liten. Hos patienter med dosfickeinfektion och samtidig bakteremi kan feber saknas helt (Chua). Hos en hel del patienter förekommer lokala besvär vid dosfickan såsom rodnad, ömhet, perforation eller varig infektion. Frekvensen lokala besvär varierar i litteraturen från 16-55% (Klug, Rundström, Caoub). De lokala besvären kan vara borta när symtom på PMIE debuterar men funnits under det senaste året. Lungembolism finns i litteraturen beskrivet hos 5-41% av patienter drabbade av PMIE (Cacoub, Klug, Rundström). Symtomen är ofta otydliga och diagnosen kan vara svår att ställa. Påtagligt är ofta att febern återkommer gång på gång tills pacemakerkabeln avlägsnats.

Handläggning

Anamnes

Typ av pacemaker, implantationsdatum, antal elektroder, tidpunkter för eventuella ingrepp på pacemakern och aktuella eller tidigare dosfickebesvär .

Diagnostik

- Blododling ska utföras på pacemakerbärare med feber utan klart fokus, långdragna och recidiverande dosfickebesvär eller feber som ej svarar på given behandling (A III).
- TEE ska göras för att se eventuella vegetationer på pacemakerkablar eller i anslutning till dem. TEE har i de studier som finns på PMIE visat sig vara klart överlägset TTE varför TTE inte kan ses som tillräckligt för att utesluta eller verifiera PMIE. TEE har en sensitivitet på 67-96% jämfört med 18-30% för TTE (Klug, Cacoub, Rundström) (A II)
- Lungröntgen
- Eventuellt CT-thorax för att verifiera lungembolism

Kardiologbedömning

Bedömning av patientens behov av pacemakern bör göras inför beslut om kirurgi som underlag för hur extraktionen skall ske.

Antibiotikabehandling

Det finns inga studier som kan ge tydliga direktiv angående antibiotikabehandling vid PMIE.

Rekommendation: Pacemakerendokardit handläggs på samma sätt som PVE (B III).

Antibiotikabehandling efter extraktion ges på samma sätt som postoperativt under aktiv IE (B III).

Kirurgi

Extraktion av pacemakersystemet krävs för att med säkerhet bli kvitt infektionen. Något större material på patienter behandlade med bara antibiotika utan extraktion finns inte. I ett material från Göteborg (Rundström)

överlevde utan recidiv endast 3 av 16 med konservativ behandling. Ingen med PMIE orsakat av stafylokocker klarade sig med konservativ behandling. Enstaka fall med sen PMIE orsakad av alfastreptokocker eller enterokocker har överlevt utan extraktion. I en prospektiv studie på 33 pacemakerbärare med S aureus bakteremi utvecklade 70% infektion relaterad till pacemakern då även inklusive dosfickinfektion. Av dessa 33 pacemakerbärare utvecklade 15 stycken PMIE(Chamis). I den här studien rekommenderas extraktion av pacemaker vid S aureus bakteremi om inget annat fokus finns eller vid recidiv inom tre månader även om ekokardiografiska fynd saknas.

Extraktion kan göras med traktion om tiden är kort (upp till en månad) från implantationen eller med thorakotomi vilket krävs i vissa fall. Thorakotomi är mer påfrestande för patienten än laserextraktion (Kennergren). Odling på de extraherade elektroderna bör utföras. I de fall där patienten är helt pacemakerberoende får en ny pacemaker implanteras i samma seans alternativt en temporär pacemaker läggas. Klarar sig patienten utan pacemaker en kortare tid kan en ny pacemaker implanteras efter några dagar. Detta förefaller tilltalande ur infektionssynpunkt men några data på vilket förfarande som är att föredra finns inte. Rekommendation: Extraktion av pacemerkabel vid PMIE (A II).

Referenser

Arber N et al. Pacemaker endocarditis. Report of 44 cases and review of the literature. *Medicine* 1994 Nov; 73(6): 299-305

Bluhm G. Pacemakerinfections. A clinical study with special reference to prophylactic use of some isoxazolyl penicillins. *Acta Med Scand Suppl* 1985; 699: 1-62

Bohm A et al. The treatment of septicemia in pacemaker-patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996 Jul; 19(7): 1105-11

Cacoub P et al. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1998 Aug 15; 82(4): 480-4

Chua et al. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000, Vol 133, Nr 8, 604-608

Chamis AL et al. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2001; 104: 1029-33

Da Costa A et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation* 1998 May; 97(18): 1796-801

Hartstein AI et al. Prophylactic antibiotics and the insertion of permanent transvenous cardiac pacemakers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 219-23

Kennergren C. Excimer laser assisted extraction of permanent pacemaker and ICD leads: present experiences of a European multi-centre study. *Eur J of Cardiothorac Surg*. 1999 Jun;15 (6): 856-60

Klug D et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads - clinical presentation and management. *Circulation* 1997 Apr 15; 95(8): 2098-107

Loffler S et al. Septic complications in patients with permanent pacemakers. *Cor Vasa* 1988; 30(6): 400-4

Peters G et al. Investigations on staphylococcal infection of transvenous endocardial pacemaker electrodes. *Am Heart J* 1984 Aug; 108: 359-65

Rundström H et al. Pacemakerendocarditis during 18 years in Göteborg. *Scand J Infect Dis*. 2004;36 (9):674-9

Återinsjuknande i endokardit

Genomgången endokardit innebär högre risk för ny endokarditepisod.

Relaps definieras som infektion med samma mikroorganism inom 6 månader från den initiala episoden. Dock är relaps av alfastreptokockendokardit i nativ klaff mycket ovanlig efter de första 2 månaderna efter avslutad behandling (<2%). Frekvensen för bakterier tillhörande HACEK gruppen är också <2% men 8-20% vid enterokocker (beroende på resistensmönster och sjukdomsduration före diagnos) och 10-15% vid PVE oavsett bakteriespecies (Mylonakis). *S aureus* ger den mest omfattande destruktions av hjärtklaffarna och har störst benägenhet för metastatiska härdar och abscesser men har i sig, vid rätt handläggning, låg relapsfrekvens. Risken för relaps ökar med åldern och är högst för klaffprotesinfektioner. Operationsfrekvensen och mortaliteten är högre vid relaps. (Mansur).

Relapsendokardit kan ha flera orsaker och följande frågor bör besvaras:

- Behandlades endokarditen med rätt antibiotika första gången?
- Utfördes Etest?
- Var behandlingstiden och antibiotikadoseringen tillräcklig?
- Kan det finnas ett infektionsfokus (extrakardiellt eller intrakardiellt) som ej är åtgärdat?

Reinfektion ("recurrent endocarditis") är en ny endokarditepisod med en annan mikroorganism som i regel inträffar > 6 månader efter avslutad behandling av endokardit. Den högsta risken för återinsjuknande har intravenösa missbrukare och hos dessa kan förutom *S.aureus*, som är vanligast även vid reinfektion, mer ovanliga agens någon gång förekomma, som *Candida*arter och gramnegativa bakterier. Hos icke missbrukare predisponerar parodontala sjukdomar och hemodynamiskt signifikanta klaffsjukdomar för reinfektion (Welton).

En korrekt differentialdiagnos avseende relaps/reinfektion vid återinsjuknande kan framöver underlättas med molekylärbioologisk analys av de bakteriestammar som isoleras vid de olika episoderna (Chu).

Rekommendation

Har man gjort allt rätt förordas en längre behandlingstid (A III)

Operationsindikationerna vid relapsendokardit är samma som vid förstagångssjukdom, utom vid relaps av klaffprotesendokardit där operation bör övervägas. (C III)

Referenser:

Chu et al. Repeat Infective Endocarditis: Differentiating Relapse from Reinfection. Clin Inf Dis 2005;41:406-9.

Mansur et al. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. Am Heart J 2001; 141(1):78-86.

Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. N Engl J Med. 2001; 345:1318-1330

Welton D et al. Recurrent infective endocarditis Analysis of predisposing factors and clinical features. Am J Med 1979; 66:932-938.

Antibiotikabehandling efter hjärtkirurgi under aktiv endokardit.

Kirurgisk intervention är nödvändig hos 20-30 % av patienterna med pågående endokardit. Tidig kirurgi har blivit vanligare under de senaste åren och har förbättrat överlevnaden ffa för patienter med stafylokockinfektion. I frånvaro av studier har man postoperativt tidigare använt standardiserade behandlingstider, oftast 4 - 6 veckor, oberoende av etiologi (Aagard,Guerra). Den längre behandlingstiden rekommenderades vid extravalvulär utbredning av infektionen (förekomst av abscesser, fistlar, pseudoaneurysm) (Baumgartner). I en nyare studie har man systematiskt undersökt utläkning med hänsyn till duration av antibiotikabehandling efter kirurgi och funnit att kortare behandlingstider inte medför högre relapsfrekvens såvida vissa kriterier är uppfyllda (Morris 2005). Patienter med positiv peroperativ klaffodling löper högre risk för relapsendokardit än övriga och bör därmed alljämt erhålla behandling 4 veckor efter operationen oavsett bakteriespecies.

Patienter med perivalvulär spridning och/eller extrakardiella infektionsfoci bör erhålla 4 veckors postoperativ antibiotikaterapi oavsett bakteriespecies.

Till patienter hos vilka infektionen är begränsad till klaffen och all inflammatorisk vävnad bedöms ha avlägsnats vid operationen räcker 2 veckors postoperativ antibiotikaterapi utom vid stafylokockinfektion då behandlingstiden bör vara 4 veckor.

Rekommendation:

(B II)

Om infektionen begränsas till den bortopererade klaffen 2 veckor
Vid infektion i klaffringen, abscess, vegetation på annan lokal, stafylokoketiologi eller växt i peroperativ klaffodling/elektrododling 4 veckor

Om operationsindikationen är rent hemodynamisk och operationen sker mot slutet av den planerade behandlingstiden räcker det att fullfölja denna.

Referenser antibiotikabehandling efter hjärtkirurgi under aktiv endokardit

Aagart J, Andersen P. Acute endocarditis treated with radical debridement and implantation of mechanical or stented bioprosthetic devices. *Ann Thorac Surg* 2001;71:100-4

Baumgartner FJ et al. Annular abscesses in surgical endocarditis:anatomic, clinical and operative features. *Ann Thorac Surg* 2000;70:442-7

Guerra JM et al. Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart* 2001; 86:63-68

Morris A et al. Gram stain, culture and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Inf Dis* 2003; 36:697-704

Morris A et al. Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis; implications for duration of treatment after surgery. *Clin Infect Dis*. 2005 15; 41 (2): 187-94

Svampendokardit

Några karakteristika särskiljer svampendokardit från endokardit av annan genes.

Totalmortaliteten i litteraturen 1990-95 var 59% (Ellis). I en senare studie är mortaliteten vid Candida endocardit 40% och vid Aspergillusendokardit 82% (Pierrotti). I Sverige dominerar Candida, huvudsakligen *Candida albicans* men fall av *Candida parapsilosis* har rapporterats. Vegetationerna har ofta stor volym och kan därför utgöra mekaniskt hinder. Omfattande embolisering är vanligt.

Blododlingar kan vara negativa, vid aspergillusendokardit är endast 11% blododlingspositiva (Rubenstein).

Molekylärbiologiska metoder finns för diagnos av svampinfektioner.

Riskfaktorer för svampendokardit är:

Intensivvård med vaskulära katetrar, bukkirurgi, klaffkirurgi och immunosuppression. Utomlands beskrivs svampendokardit hos intravenösa missbrukare, några fall har rapporterats i Sverige (Westling). Notabelt är att ca 40% har friska klaffar före insjuknandet (Ellis).

Behandlingstiderna blir mycket långa, då 30% av överlevande riskerar få återfall (Ellis). Svampendokardit är ovanlig, utgör cirka 2 % av alla IE-fall. I grupper av nosokomial IE är andelen betydligt högre. Svampendokardit är i stor andel en obduktionsdiagnos och förekommer också som sekundär/dubbelinfektion i anslutning till sedvanlig IE med grampositiv genes.

Inga behandlingsstudier finns.

I de fallserier som publicerats finns enstaka patienter med Candidaendocardit som överlevt utan kombinerad kirurgisk och medicinsk behandling - dock finns ibland osäkerhet om diagnosen i dessa fall.

Typning och resistensbestämning och skall alltid utföras (A III).

Djurstudier stöder amfotericin B som förstahandspreparat. I moderna material används vanligen liposomalt amfotericin B. Optimal behandlingstid är inte känd men konsensus råder om att längre behandlingstid än för bakteriell endokardit krävs. Minst 8 veckor har föreslagits (Hogevik, Rubinstein) men även något kortare terapier förekommer (B III)

Om konventionellt amfotericin B används, finns hållpunkter för att kombination med flucytocin ökar effekten mot Candida-infektion, förutsatt full känslighet för flucytocin. Denna regim är välprövad i Sverige medan internationella publikationer är få. Ancotil(r) är numera licenspreparat.

För *C. albicans* har azolpreparat, främst fluconazol prövats framgångsrikt i enstaka fall. Antagonism kan befaras vid kombinationsbehandling med amfotericin och fluconazol varför sekventiell terapi föredras (B II)

Uppföljande behandling med fluconazol under två - fyra år efter akut behandling (oftast inkluderande kirurgi) rekommenderas (Rubinstein, Ellis) (B II).

Caspofungin har tillkommit som behandlingsalternativ inga redovisade studier finns, det finns dock flera fallbeskrivningar med caspofunginbehandling candidaendocardit (Jimenez-Exposito, Rajendam). Varje fall av svampendokardit är så sällsynt och allvarligt att det bör föranleda en litteratursökning av ansvarig läkare.

Rekommendationer:

Tidig kontakt med thoraxkirurg (AIII) se operationsindikationskapitlet!

Behandlingsrekommendation (gäller *Candida albicans*)

Ambisome(r) 3 mg / kg dagl i 6-8 veckor, följt av fluconazol, 400 mg x 1 i 2-4 år, dosreduktion till 200 mg kan övervägas efter ett år (B III)

Av nya svampmedel är Caspofungin att föredra vid Candidaendocardit. En alternativ behandling vid Candidaendocardit är Caspofungin i dosering 70 mg dag 1 och därefter 50 mg/dagligen. B III.

Rutiner för svampdiagnostik vid klaffkirurgi är väsentligt oavsett blododlingsresultat (A III)

Referenser svampendokardit:

Ellis et al Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. Clin Infect Dis 32: 50-62, 2001

Hogevik H & Alestig K. Fungal endocarditis, a report on seven cases and a brief review. *Infection* 24:17-22,1996

Jimenez-Exposito MJ et al. Native valve endocarditis due to *Candida glabrata* treated without valvular replacement, a potential role for caspofungin in the induction and maintenance treatment. *Clin Infect Dis* 39:70-3 2004

Lortholary O, Lefort A. Therapeutic management of fungal endocarditis. The 7nd International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis, Chamonix, France 2003

Pierrotti LC et al. Fungal endocarditis 1995-2000 *Chest* 122:302-310, 2001.

Rajendram R et al. *Candida* prosthetic valve endocarditis cured by caspofungin therapy without valve replacement. *Clin Infect Dis* 40:72-4, 2005

Rubinstein E. Fungal endocarditis. Symposium: The 2nd International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis, Elsinore, Denmark, 1993

Westling K et al. *Candida albicans* endocarditis in an intravenous drug user succesful treatment with fluconazole *Scand J Infect Dis* 2005, 37 (4):310-1

Endokardit och antikoagulantia

Antikoagulantia som adjuvant terapi vid IE

Eftersom vegetationen byggs upp till stor del av fibrin och trombocyter har man spekulerat i om vegetationsutvecklingen kan bromsas med trombocythämmande medel som ASA. Djurexperimentellt minskar vegetationsstorleken av ASA men i vissa fall till priset av en ökad bakterietäthet. Ett par retrospektiva kliniska studier och en kanadensisk prospektiv randomiserad studie (CATIE-studien) av ASA vid IE visar ingen fördel med ASA - däremot en signifikant ökad blödningstendens (Chan).

Rekommendation:

ASA eller antikoagulantia bör ej ges som adjuvant behandling vid IE (D II).

Pågående antikoagulantia och IE.

Patient med mekanisk klaffprotes står vanligen på antikoagulantia, främst warfarin, när diagnosen PVE ställs. Hemorrhagisk stroke till följd av embolisering från vegetationer är en vanlig dödsorsak vid PVE speciellt vid *S aureus*-genes. CNS-komplikationer har ofta redan inträffat när diagnosen PVE ställs eller inträffar under den första veckan på sjukhus (John). Om genesen till endokarditen är *S aureus* finns visst stöd för att antikoagulantia omedelbart skall sättas ut i 1-2 v oberoende av om CNS-komplikationer föreligger eller ej (Tornos). Risken för allvarliga CNS-komplikationer med hemorrhagisk komponent är så stor att den överskuggar nyttan av fortsatt warfarinbehandling. För annan genes än *S aureus* är risken för hemorrhagisk stroke mindre och fördelen med att sätta ut warfarin mer osäker.

Vid inträffad stroke oberoende av bakteriell genes bör man dock göra uppehåll i antikoagulantibehandlingen tills eventuell blödningskomponent klarlagts, därefter får en individuell klinisk bedömning ske baserat på engagerad klaff, bakteriell genes och övriga riskfaktorer. Risken för trombotisering av en mekanisk klaff är ändå ganska måttlig (5-10%/år) om man inte ger någon antikoagulantia alls även om risken troligen är större under pågående IE. Vid pågående antikoagulantibehandling på annan indikation än klaffprotes måste risker vägas mot ev. fördelar med att fortsätta antikoagulantibehandlingen. Det kan vara lämpligt att rådgöra med koagulationskunnig expertis för individuell bedömning. Någon internationell konsensus finns inte i dessa frågor. För patienter som redan står på ASA-profylax finns ännu ingen dokumentation avseende risker/nytta under aktiv IE, men i avsaknad av neurologiska symtom finns ej stöd för att ASA måste sättas ut. (C III)

Rekommendation: (Internationell konsensus saknas i dessa frågor)

Vid PVE orsakad av *S aureus*, bör man göra uppehåll i warfarinbehandling i 1-2 v (D III).

Om patienten inte uppvisar tecken på stroke är det rimligt att ge profylax med lågmolekylärt heparin eller heparinanalogue i måttlig dos under denna tid som klaffprotesskydd (t e x Fragmin 100 E/kg/d) (B III)

Vid hemorrhagisk stroke (Blödning eller hemorrhagiskt omvandlad infarkt) oberoende av bakteriell genes skall uppehåll i antikoagulantibehandlingen göras D III Kompletterande behandling (plasma eller protrombinkomplex för att snabbt reversera warfarineffekten) bör omedelbart övervägas. (A II)

För icke-hemorrhagisk stroke och PVE är risker och fördelar med antikoagulantia svårvärderade. *S aureus*genes kan tala för att risken för CNS-blödning överväger medan förekomst av mitralisklaffprotes kan göra att trombotiseringsrisken av klaffen ökar.

För annan genes än *S aureus* och utan tecken till stroke bör antikoagulantibehandlingen fortsätta. (B III)

För patient som redan står på ASA-profylax finns ej stöd för att ASA måste sättas ut - C III

Profylax mot djup ventrombos vid IE

Heparin och heparinderivat är normalt kontraindicerade vid bakteriell endokardit enligt FASS pga. risken för hemorrhagisk stroke i samband med septiska CNS-embolier. Speciellt vid *S aureus*genes bör man helt avstå från trombosprofylax pga risken för att förvärra hemorrhagiska CNS-komplikationer.

Rekommendation: Avstå från medikamentell trombosprofylax till patient med IE i det initiala skedet (D III)

Referenser antikoagulation

Chan KL et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 42:775-80,2003

John MDV et al. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: Optimal management and risk factors for death. *Clin Inf Dis* 26:1302-9,1998

Tornos P et al. Infective endocarditis due to Staphylococcus aureus. Deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 159:473-5,1999

Operationsindikationer

Kirurgisk intervention under behandlingstid vid IE har sänkt mortaliteten från 25-30% till 10-20%. Förbättrad överlevnad har i första hand observerats vid S aureus-endokardit, där mortaliteten kunnat sänkas från 50-60% till 15-30%. Kirurgi under akut fas är nödvändigt i 25-30% av alla IE-fall. Främsta operationsindikationer är progressiv hjärtsvikt pga klaffläckage, invasiv infektion med abscessbildning och aneurysm samt reoperation vid protesinfektion (Olaison 2002). Resultat vid kirurgi beror på ett flertal faktorer såsom patientens preoperativa status, tidpunkt för kirurgi, peri-och postoperativ vård samt kirurgisk teknik inklusive val av rekonstruktionsmetod. Svår hjärtsvikt respektive njursvikt medför klart sämre prognos, varför intervention helst bör ske innan detta inträffat.

Duration av antibiotikabehandling innan kirurgi har ej visats ha någon påverkan på operativ mortalitet (Agnihotri, Olaison, d'Udekem). Resultat från det svenska IE-registret 1995-2002, där 341 patienter genomgick hjärtkirurgi, talar ej heller för ökad mortalitet vid tidig operation. Närmare en tredjedel av patienterna opererades under de första 5 dagarna och 51% under de första 10 dagarna. Behandlingsmortalitet var 8,7% vid kirurgi under de första 10 dagarna och 6,0% vid kirurgi efter 10 dagar. En del studier har påvisat ökad risk för persisterande infektion eller relaps (Chastre, Wolff), medan andra ej har kunnat visa detta (Verheul, d'Agostino, Alexiou, Soma). Radikal debridering samt val av rekonstruktionsmetod är viktiga för utläkning. Patienterna bör få stafylokocktäckning preoperativt om ej sådan finns i endokarditregimen.

Indikationer för hjärtkirurgi:

Hjärtsvikt

Moderat-svår progressiv hjärtsvikt (NYHAklass III-IV) p.g.a. klaffläckage är bäst validerad indikation för hjärtkirurgi samt huvudindikation i 22-71% av alla operationsfall i olika serier. Akut aortainsufficiens tolereras dåligt, medföljande hjärtsvikt kan bli grav med snabb progress. Tidig stängning av mitralklaff som tecken på okompenserad vänsterkammarsvikt vid aortaendokardit är en akut indikation för klaffkirurgi. Akut hjärtsvikt kan även uppstå efter ruptur av infekterade mitralchordae(-trådar), perforation av klaffsegel, valvulär obstruktion eller plötslig utveckling av intrakardiella shuntar från fistlar eller proteslossning.

En successivt ökad klaffinsufficiens i aorta eller mitralis med progressiv hjärtsvikt är indikation för klaffkirurgi inom några dagar. Försenad kirurgi vid dessa tillstånd medför ökad operativ mortalitet; från 6-11% för patienter utan hjärtsvikt till 17-33% för patienter med hjärtsvikt (Bayer). Fördröjning medför även ökad risk för perivalvulär spridning av infektionen.

Om aortainsufficiens beror på tidigare klaffskada kan patienten behandlas konservativt så länge hjärtsvikt ej uppträder. Akut mitralinsufficiens tolereras vanligen bättre än aortainsufficiens, då vänster förmak och lungbädden lättare kan adaptera till den ökade belastningen än vänsterkammaren enbart. Vid isolerad högersidig IE är kirurgi sällan indicerad, så länge den pulmonella vaskulära resistensen ej är ökad.

Risken att utveckla en akut hjärtsvikt är ökad vid infektion med virulenta bakterier såsom S aureus, betastreptokocker samt S pneumoniae. Fyra studier från 1970- och 80-talet har jämfört konservativ respektive kirurgisk behandling vid IE-fall med hjärtsvikt. Samtliga påvisar en reduktion av mortalitet med akut kirurgi från 56-86% till 11-35% (Croft, Griffin, Mills, Richardson). Två icke-randomiserade svenska studier föreligger avseende mortalitet hos patienter med hjärtsvikt som genomgått hjärtkirurgi respektive behandlats konservativt, där klart bättre resultat för den opererade gruppen påvisas i båda studierna; 9% vs 20% (Olaison 1996) samt 10% vs 27% (Olaison 2000)[Svenska IE-registret 1995-99].

Perivalvulär infektion

Perivalvulära och paravalvulära infektioner är svåra att diagnosticera, även med TEE. Utbredning av infektion utanför hjärtklaffar beräknas förekomma vid 10-40% av alla nativa klaffinfektioner, samt vid 56-100% av alla klaffprotesinfektioner. Hemodynamiskt tryck på infekterad vävnad resulterar i pseudoaneurysm med dränering av abscessinnehåll. Nytt AV-block under IE-behandling innebär ett 88% positivt prediktivt värde för abscessutveckling, men har en låg sensitivitet på 25% (Blumberg). Akut hjärtkirurgi är indicerad vid de flesta fall av abscessutveckling, fördröjning resulterar i högre perioperativ risk. En studie påvisar klart lägre mortalitet för

kirurgiskt behandlade fall med abscess vid aortaklaff (30% vs 100%) (Lerakis). Närvaro av annulär abscess medförde ej ökad tidig mortalitet i en studie, under förutsättning att abscesshåla radikalt extirperats och någorlunda normal hemodynamik kunnat erhållas. Tidig reinfektionsfrekvens var låg (2%), trots att mekanisk klaffprotes inopererats (Bauernschmitt).

Ett litet antal patienter kan behandlas framgångsrikt utan kirurgi, speciellt de som ej utvecklar hjärtblock, tecken på progression under behandling, klafflossning eller klaffinsufficiens. Dessa bör följas noggrant med upprepade TEE under behandling samt minst 2 månader efter att infektionen bedömts som utläkt (Bayer, Truninger, Vlessis). Utveckling av pseudoaneurysm bör följas, då sådan kan medföra senare indikation för kirurgi.

Tecken på terapivikt

Persisterande bakteremi i avsaknad av extrakardiellt fokus indikerar terapivikt, under förutsättning att antibiotikaterapi är givet enligt gällande rekommendationer. Minst 1 veckas behandling bör ha givits. Under förutsättning att alla försök att utesluta metastatiska infektionsfoci har gjorts, får en intrakardiell abscess misstänkas, vilken kräver kirurgi. Utebliven förbättring är en indikation för nytt ultraljud. Om vegetation tillväxer kan det vara indikation för klaffkirurgi. Feber under behandling skall ej automatiskt betraktas som symptom på kardiell infektion; den måste analyseras och indelas i kvarvarande feber respektive återkommande feber. Kvarvarande feber >1 vecka orsakades av komplicerande kardiell infektion i 56% av fallen, medan återkommande feber i majoriteten av fallen var orsakad av allergisk, reaktion emot betalaktamantibiotika (Olaison 1997B)

Vegetationer och risk för embolisering

I 77% av alla fall med definitiv IE kan vegetation påvisas (Svenska IE-registret). Vegetation är ej per se en operationsindikation. Embolisering med kliniska symptom uppträder hos 10-50% av alla fall. Tre fjärdedelar av all embolisering sker innan behandling insätts. Hjärnan drabbas vid 50-65% av alla fall med klinisk embolisering, trots att hjärnan enbart erhåller 14% av blodflödet. Det är därmed uppenbart att många emboliföreteelser till andra organ är odiagnostiserade. Försök har gjorts att gradera riskfaktorer för klinisk embolisering oberoende av vegetationsfynd (dvs oberoende av använd ekokardiografisk metod). I en studie från Mayo kliniken (Steckelberg) identifierades riskfaktorerna (i fallande ordning) förmaksflimmer, S aureusetiologi, tidigare emboliepisod, kort symptomduration, mitralklaffsengagemang samt hög ålder. I studie från Göteborg var riskfaktorerna (i fallande ordning) protesendokardit (ej studerat vid Mayo kliniken), S aureusetiologi, hög ålder, kort symptomduration, mitralklaffsengagemang samt tidigare emboliepisod (Olaison 1997).

Kan man identifiera en subgrupp av patienter, beroende av utseende och lokalisering av vegetation, som skulle ha nytta av tidig kirurgi för att förebygga embolisering? I moderna studier med användande av TEE har divergerande resultat framkommit beträffande korrelation mellan vegetationsstorlek och embolisering. I en studie har mitralvegetation 10 mm varit associerad med högre embolifrekvens (25%). Högst embolifrekvens sågs där vegetationen engagerade främre mitralklaffen (37%) (Rohman). Vegetationsstorlek >20 mm innebar högre embolifrekvens i en annan studie (Werner). Två andra studier med mindre patientantal kunde ej påvisa någon ökad risk (De Castro, Heinle). En fransk studie publicerad 2001 som inkluderade datortomografi för att finna tysta embolier fann högre incidens av embolier vid vegetationer 10 mm (60%), mobila vegetationer (62%), och speciellt vid kombinationen utalad mobila och stora vegetationer (15 mm) (83%). S aureus var en riskfaktor medan mitralengagemang ej var associerat med högre embolirisk (Di Salvo). Durationen av adekvat antibiotikaterapi har betydelse vid riskvärdering. Enbart två studier, från Mayokliniken respektive Göteborg, har rapporterat den ändrade emboliincidensen under behandlingstid. Embolifrekvensen avtar redan efter en veckas behandling. Detta medför att denna operationsindikation sällan kommer ifråga efter 10-14 dagars adekvat behandling (Steckelberg, Olaison 1997 B).

Svampendokardit

Candida och Aspergillus species orsakar majoriteten av fallen med svampendokardit. De flesta fallen är komplicerade fall med stora vegetationer, metastatiska infektioner, perivalvulär utbredning eller omfattande embolisering. I stort sett alla komplicerade fall kräver kirurgi. Vid okomplicerade fall orsakade av Candida spp kan konservativ behandling vara framgångsrik, men kräver vanligen minst 2 års uppföljande suppressiv behandling (Nguyen MH).

Aspergillusendokardit har en mortalitet på 90-100% utan kirurgi.

(se även speciellt kapitel om svampendokardit)

Infektion med svårbehandlad organism

Pseudomonas aeruginosa-infektion med vänstersidigt klaffengagemang kräver vanligen kirurgi för utläkning. *Coxiella burnetii* är en strikt intracellulär organism. Utläkning med enbart antibiotika är ovanligt, och reinfektion efter kirurgi med ny protesklaff är även vanligt. Klaffbyte är enbart rekommenderat vid hjärtsvikt, PVE eller okontrollerad infektion (Raoult).

Brucellae och *Bartonella* spp. är intracellulära gramnegativa baciller, som ofta orsakar komplicerad IE med klaffdestruktion, perivalvulära abscesser samt hjärtsvikt. De flesta fall kräver kirurgi för utläkning.

S lugdunensis är en koagulasnegativ stafylokock som ofta orsakar en destruktiv infektion som kräver klaffkirurgi.

Protesendokardit

Perivalvulär invasiv infektion är vanlig vid PVE, speciellt vid infektion inom 12 månader efter klaffkirurgi eller om den involverar en aortaprotos. Tidig PVE orsakas främst av stafylokocker, KNS och *S aureus* orsakar 30% respektive 20% av dessa infektioner (Chastre). I nästan samtliga dessa fall föreligger en invasiv infektion, med tecken till proteslossning hos 60%. Om det tillkommer blåsljud tydande på klaffdysfunktion, hjärtsvikt, kvarvarande feber 10 dagar eller nytt AV-block så resulterar klaffkirurgi i högre överlevnad, mindre relaps, mindre återintag för klaffkirurgi och mindre senmortalitet jämfört med konservativ behandling (Calderwood, Gordon, Tornos, Yu). Dock finnes risk för relaps av PVE (6-15%), och ny klaffkirurgi pga relaps av PVE eller protesdysfunktion behöver

utföras i 18-26% av dessa fall.

En mindre grupp av patienter med PVE kan läka ut utan kirurgi. Dessa patienter har vanligen sen PVE (12 månader efter protesoperation), infektion med alfastreptokocker, HACEK eller enterokocker samt frånvaro av tecken på invasiv infektion (Truninger, Sett, Kurland).

Stroke och hjärtkirurgi

Hjärtkirurgi är ej kontraindicerat vid akut stroke till följd av embolisering från klaffvegetation under förutsättning att det ej rör sig om blödning eller hemorragisk infarkt (A II-III) (Parrino). En preoperativ CT hjärna bör utföras på alla patienter med neurologiska symptom under sjukdomstiden. Vid fynd av intrakraniell blödning beror detta i 10-50% på ett rupturerat mykotiskt aneurysm (Gillinov, Hart). Cerebral angio eller MR angio rekommenderas för diagnostik i dessa fall. Ett rupturerat aneurysm bör reseceras eller emboliseras innan hjärtoperation.

Vid stroke utan blödning kan klaffbyte utföras med låg risk för perioperativ stroke (A II). Vid en genomgång av 45 patientfall befanns enbart preoperativ blödning ha en association till ökad risk för mortalitet och postoperativ stroke (Ting). Liknande slutsats framkommer vid ytterligare en studie av 23 fall (Parrino). En retrospektiv multicenter studie från Japan har påvisat en något ökad men avtagande risk för neurologisk skada vid operation inom de närmaste 4 veckorna (Eishi).

Vid hemorragisk stroke är risken för en deletär blödning så stor att hjärtkirurgi med extracorporeal cirkulation inte är försvarbart (A III). Det finns ingen konsensus hur länge man bör avvakta med en ev operation efter CNS-blödning/haemorragisk infarkt. Två till fyra veckor har föreslagits baserat på små fallstudier (Gillinov, Eishi).

Indikationer för hjärtkirurgi under behandlingstid hos patienter med infektiös endokardit

Indikation

Evidensgrad

Akut indikation för hjärtkirurgi (samma dag)

- | | | |
|---|-------|------|
| 1. Akut AI med tidig stängning av mitralklaff | | A II |
| 2. Ruptur av sinus Valsalva- aneurysm till höger hjärtkammare | A III | |
| 3. Ruptur till perikard | A III | |
| 4. Instabil klaffprotes | A III | |

Indikation för tidig hjärtkirurgi (inom några dagar)

- | | | |
|---|-------|--|
| 5. Akut AI eller MI med progredierande hjärtsvikt, NYHA III- IV | A II | |
| 6. Valvulär obstruktion | A III | |
| 7. Septumperforation | A III | |
| 8. Tecken till annulär abscess eller aortarotsabscess, sinus aorta sant eller falskt aneurysm, fistelbildning | A II | |
| 9. Stor embolisering + mobil vegetation >10 mm + adekvat antibiotikaterapi < 7-10 dagar | B III | |
| 10. Mobil vegetation >15mm + adekvat antibiotikaterapi < 7 - 10 dagar | C III | |
| 11. Ingen effektiv antibiotikaterapi möjlig | A II | |

Indikation för hjärtkirurgi under behandling (tidigare är vanligen bättre)

- | | | |
|---|-------|--|
| 12. Protesendokardit pga S aureus och KNS | B III | |
| 13. Tidig protesendokardit (•2 månader efter kirurgi) | B III | |
| 14. Tecken på progressivt paravalvulärt protesläckage | A III | |
| 15. Tecken kvarvarande infektion efter 7- 10 dagars adekvat antibiotikaterapi, indikerat genom fortsatt feber eller bakteremi, förutsatt att icke- kardiell orsak till infektion är utesluten | A III | |
| 16. Svampendokardit orsakad av aspergillus species | A III | |
| 17. Svampendokardit orsakad av jästsvamp | B III | |
| 18. Infektion med svårbehandlad organism | B III | |
| 19. Vegetation tillväxer under > 7 dagar antibiotikaterapi | C III | |

AI - aortainsufficiens, MI - mitralinsufficiens, NYHA - New York Heart Association klassificering av hjärtsvikt

Referenser operationsindikationer:

AgnihotriAK et al. The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 110:1708-20, 1995

Alexiou C et al. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. Ann Thorac Surg 69:1448-54,2000

- Bauernschmitt R et al. Operation for infective endocarditis: results after implantation of mechanical valve. *Ann Thorac Surg* 65:359-64,1998
- Bayer AS et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. [AHA scientific statement]. *Circulation* 98:2936-48,1998
- Blumberg EA et al. Endocarditis-associated paravalvular abscesses: do clinical parameters predict the presence of abscess? *Chest* 107:898-903,1995
- Calderwood SB et al. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92: 776-83, 1986
- Chastre J & Trouillet JL. *Eur Heart J* 16(suppl B):32-8,1995
- Croft CH et al. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve endocarditis. *Am J Cardiol* 51:1650-5,1983
- d'Agostino RS et al. Valve replacement in patients with native valve endocarditis: what really determines operative outcome? *Ann Thorac Surg* 40:429-38,1985
- De Castro S et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events with active endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 80:1030-4,1997
- Di Salvo G et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 37: 1069-76,2001
- d'Udekem Y et al. Long-term results of surgery for active endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 11: 46-52,1997
- Eishi K et al. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:1745-55,1995
- Gillinov AM et al. Valve replacements in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 61:1125- 30,1996
- Gordon SM et al. Early onset prosthetic valve endocarditis: The Cleveland Clinic experience 1992-97. *Ann Thorac Surg* 69:1388-92,2000
- Griffin FM et al. Aortic insufficiency in bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 76:23-8,1972
- Hart RG et al. Mechanisms of intracranial haemorrhage in infective endocarditis. *Stroke* 18:1048-56,1987
- Heinle S et al. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 74:799-801,1994
- Horstkotte D et al. Better understanding of the pathogenesis of prosthetic valve endocarditis - recent perspectives for prevention strategies. *J Heart Valve Dis* 7:313-5,1998
- Kurland S et al. A 10-year retrospective study of infective endocarditis at a university hospital with special regard to the timing of surgical evaluation in *S. viridans* endocarditis. *Scand J Infect Dis* 31:91-7,1999
- Lerakis S et al. The role of transesophageal echocardiography in the diagnostic management of patients with aortic perivalvular abscesses. *Am J Med Sci* 321:152-5,2001

- Matsushita K et al. Hemorrhagic and ischemic cerebrovascular complications of active infective endocarditis of native valve. *Eur Neurol* 33:267-74,1993
- Mills J et al. Heart failure in infective endocarditis. Predisposing factors, course and treatment. *Chest* 66:151-7,1974
- Nguyen MH et al. Candida prosthetic valve endocarditis: prospective study of six cases and review of literature. *Clin Infect Dis* 22:262-7,1996
- Olaison L et al. Early surgery in infective endocarditis. *Q J Med* 89:267-78,1996
- Olaison L. Infective endocarditis. Studies on diagnostic criteria and effects of treatment. (thesis) Göteborg, Sweden. Göteborg University, Sweden, 1997
- Olaison L et al. Fever, C-reactive protein and other acute phase reactants during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 157: 885-92,1997 B
- Olaison L et al. Infektiös endokardit i Sverige 1995-99. Epidemiologi och behandlingsresultat. Svenska Läkaresällskapets Riksstämma 2000
- Olaison L & Pettersson G. Current best practices and guidelines: Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Inf Dis Clin North Am* 16:453-75 2002 *Cardiol Clin* 21:235-51 2003
- Parrino PE et al. Does a focal neurologic deficit contraindicate operation in a patient with endocarditis? *Ann Thorac Surg* 67:59-64,1990
- Richardson JV et al. Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative analysis. *Circulation* 58:589-97,1978
- Rohman S et al. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 13:446-52, 1992
- Raoult D & Marrie T. Q fever. *Clin Infect Dis* 20:489-95,1995
- Sett SS et al. Prosthetic valve endocarditis. Experience with bioporcine prosthesis. *J Thorac Surg* 105:428-34,1993
- Steckelberg JM et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 114:635- 40,1991
- Soma Y et al. Medical treatment or surgical intervention? A cooperative retrospective study on infective endocarditis - timing of operation. *Jpn Circ J* 55:799-803,1991
- Ting W et al. Valve replacement in patients with endocarditis and cerebral septic emboli. *Ann Thorac Surg* 51:18-22,1991
- Tornos P et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis* 24:381-6,1997
- Truninger K et al. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what really identify patients who are treated successfully with antibiotics alone? *Heart* 82:714-20,1999

Verheul H et al. Effects of changes in management of active infective endocarditis on outcome in a 25-year period. *Am J Cardiol* 72:682-87,1993

Werner GS, et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 100:90-7,1996

Vlessis AA, et al. Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 61:1217-22,1996

Wolff M, et al. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 108:688-94,1995

Yu VL et al. Prosthetic valve endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. *Ann Thorac Surg* 58: 1073-7,1994

Komplikationer och uppföljning

Feber under behandling

Feber under behandling skall ej automatiskt betraktas som symptom på kardiell infektion - den måste analyseras i termer av kvarvarande respektive återkommande feber. I en studie från Göteborg noterades kvarvarande feber >1 vecka eller återkommande feber hos 57% av alla patienter. Vid kvarvarande feber >1 vecka var orsaken komplicerande kardiell infektion i 56-58% av fallen, resterande fall var orsakade av allergisk reaktion, embolifenomen, lungabscess eller postoperativ feber. Hos patienter med återkommande feber var febern i majoriteten, 71% av fallen, orsakad av allergisk reaktion emot betalaktamantibiotika och i enbart 15% av fallen berodde den på kardiell infektion. Allergisk reaktion mot högdos parenteral betalaktamantibiotika kommer typiskt efter 17-23 dagars behandlingstid (Olaison 1997).

Kvarstående CRP stegring

I en randomiserad holländsk studie framkom att en kvarstående CRP-stegring mot slutet av behandlingen inte motiverar förlängs antibiotikabehandling (Verhagen 2005).

Embolier

Embolier är ett av kardinalsymptomen vid IE och drabbar 20-50% av patienterna varav hälften till CNS, men alla organsystem kan involveras. Embolier diagnostiseras ej alltid kliniskt utan identifieras ibland vid obduktion eller som bifynd vid undersökning av annan anledning. Faktorer som påverkar risken för embolisering har diskuterats.

1. Tidsförloppet. Embolier förekommer vanligen tidigt i förloppet hos > 70 % innan diagnosen satts och behandling har startats men kan uppträda senare under behandlingen eller i enstaka fall flera månader efter det akuta skedet(Steckelberg, Heiro, Olaison 2002,).
2. Etiologi: Endokardit orsakad av *S aureus*, HACEK och svamp och grupp D Streptokocker (f d *S bovis*) emboliserar oftare än alfastreptokocker (Thuny, Snygg-Martin).
3. Vegetationens storlek: Tidigare ett kontroversiellt ämne men flera nyare studier har visat korrelation mellan vegetationens storlek vid TEE och risk för embolier. Vegetationsstorlek över 10 mm har angivits som ett tröskelvärde för ökad embolirisk (Olaison 2002, DiSalvo, Thuny).

Embolier i CNS

Incidens: 15-30% (Heiro, Thuny). Stora cerebrala embolier är vanligaste orsaken till bestående handikapp efter genomgången endokardit. Vanligen utvecklas en embolisk ischemisk infarkt, ibland med sekundär hemorrhagisk omvandling medan blödning och abscessbildning är sällsynt. Meningit förekommer; IE skall misstänkas vid meningit orsakad av t.ex. *S aureus* eller enterokocker. Utredning: CT skalle vid neurologiska symptom och alltid om operation planeras. (B III)
Behandling. Hjärtoperation i utvalda fall.

Embolier i leder och skelett:

För diagnostik och behandling, se särskilt vårdprogram skelettinfektioner (Infektionsläkarföreningen) 2004 (www.infektion.net)

Mykotiska anerysm

Mykotiska anerysm är ofta resultat av en septisk embolisering till ett kärl eller dess vasa vasorum. De förekommer mest vid bifurkationer och är vanligast vid minst virulenta mikroorganismer. Dessa ger sällan symtom om de inte rupturerar, varvid lokaliserad värk kan uppstå. Om mykotiska anerysm som är lokaliserade

till CNS rupturerar kan följden bli blödning till subarachnoidal-rummet eller ventriklarna. Ruptur kan inträffa även efter avslutad IE-behandling. Diagnostik: MR angio
Behandling: Operation bör övervägas.

Njurpåverkan

Naturlig del endokarditsjukdomen bla till följd av septiska embolier eller njurabscess och glomerulonefritutveckling, men reversibel njurpåverkan är heller inte ovanlig till följd av antibiotikabehandling. Påverkan på njurfunktionen får ej föranleda att antibiotikabehandlingen avslutas, utan doseringen skall anpassas efter njurfunktionen.

Uppföljning

Patienter som blir föremål för poliklinisk antibiotikabehandling bör få träffa ansvarig läkare i samband med att antibiotikabehandlingen avslutas.

Alla endokarditpatienter ska ha ett uppföljande återbesök till sin ansvarige läkare ca en månad efter utskrivning från vårdavdelning alt. efter avslutad poliklinisk antibiotikabehandling. Vid detta återbesök bör tid vara avsatt till ordentlig genomgång av vårdförloppet. För många patienter har det varit en omtumlande och ibland traumatisk upplevelse att få endokarditdiagnosen. Många har sökt sjukvård och trott sig ha en banal febersjukdom och i stället visat sig vara allvarligt sjuka i en åkomma som krävt flera veckors intravenös antibiotikabehandling och ibland även hjärtkirurgi. Det är ofta fördelaktigt om patienten har en nära anhörig med sig vid detta återbesök. Lämpligen kan man på nytt gå igenom den patientinformation som delats ut under sjukhusvistelsen. Likaledes bör endokarditprofylaxinformation repeteras och man bör försäkra sig om att patienten verkligen har förstått vad som sagts. I samband med detta första återbesök görs också en kontroll av att anmälan till det svenska endokarditregistret har gjorts.

Följande undersökningar/provtagningar bör utföras:

- somatiskt status inkl. noggrann hjärtauskultation
- rutinblodprovstagning inkluderande SR,CRP,kreatinin och urinstatus.
- hjärt-lungrtg
- ev.EKG
- vikt

Remisser bör utfärdas för:

- kardiologbedömning c:a tre månader efter avslutad antibiotikabehandling
- TTE/TEE inför ovanstående

I övrigt måste undersökningar/provtagningar anpassas efter varje patients speciella behov. T.ex. måste individ som haft cerebral emboli och åtföljande neurologi följas upp med avseende på detta och bör väl redan under vårdtiden fått kontakt med rehabiliteringsteam.

Patienter med septiska nedslag t.ex. osteit/spondylit kräver ju fortsatt peroral antibiotikabehandling och därmed fortsatta återbesök hos sin ansvarige läkare.

Patienter med protesendokardit som ej blivit föremål för operation ska ha ytterligare återbesök till sin ansvarige läkare förslagsvis två månader efter det första och kräver dessutom ökad observans under det första halvåret efter endokarditen.

Endokardit hos barn

Är ovanligt i Sverige, 0,3 - 0,4 episoder /100.000 barn/ år (Hogevik, Schollin). Handläggs och behandlas efter samma principer som hos vuxna. TTE är dock mer användbart än på vuxna pga bättre transmissionsförhållanden (Se avsnittet klinisk fysiologi).Ovanstående rekommendationer kan tillämpas med det undantaget att dygnsdos betalaktamantibiotikum måste omräknas. Speciellt viktigt är att beakta att man gör barnen en otjänst om man tar för få blododlingar för att undvika stick - det kan resultera i en kanske onödig IE-behandling i stället.

Referenser komplikationer, uppföljning och barn:

DiSalvo G et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 37:1069-76,2001

Heiro M et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. Arch Intern Med. 2000; 160 (18); 2781-7

Hogevik et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. Medicine (Baltimore) 74:324-39,1995

Olaison L et al. Fever, C-reactive protein and other acute phase reactants during treatment of infective endocarditis. Arch Intern Med 157:885-92,1997

Olaison L & Pettersson G. Current best practices and guidelines: Indications for surgical intervention in infective endocarditis. Inf Dis Clin North Am 16:453-75 2002

Schollin J et al. Infective endocarditis in Swedish children. I. Incidence, etiology, underlying factors and port of entry of infection. Acta Paediatr Scand 75:993-8, 1986

Snygg-Martin U et al. Cerebral complications in infective endocarditis –A factor analysis from one urban area in Sweden (abstract): 8th Int Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovasc Infections, Charleston, USA, 2005

Steckelberg JM et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. Ann Intern Med 114: 635-40,1991

Thuny FD et al . Risk of embolism and death in infective endocarditis; prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. Circulation, 2005, 112(1):69-75

Verhagen DWM et al. Prognostic value of serial C-reactive protein measurement in patients with left-sided native valve endocarditis (Abstract). 8th Int Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections Charleston 2005.