

Definition av kärlgraftinfektion

- Det finns ingen konsensus, Fitzgerald et al föreslår förenklat: 2 av 3 kriterier skall uppfyllas:
 1. Positiv odling peroperativt eller från blod. (för potentiella kontaminanter krävs 2 odlingar med samma agens från dessa odlingar)
 2. Systemiska tecken till infektion utan annan förklaring eller lokala infektionstecken.
 3. Radiologiska eller labmässiga tecken till infektion

Vilka symtom presenterar de?

| Characteristics | Early PVGI n=49 | Late PVGI n=36 | P-value |
|---------------------------------------|--------------------|-------------------|---------|
| Fever | 38 (77.5) | 19 (52.7) | 0.01 |
| Local erythema | 32 (65.3) | 15 (41.6) | 0.02 |
| Fistula discharge | 27 (55.1) | 20 (55.5) | 0.95 |
| Abdominal pain | 12 (24.5) | 7 (19.4) | 0.58 |
| Gastrointestinal bleeding | 0 (0) | 2 (5.5) | 1 |
| White blood count (/mm ³) | 13 030 ± 6711 | 9780 ± 3140 | 0.14 |
| C-reactive protein (mg/L) | 136 ± 79 | 94 ± 80 | 0.05 |
| False aneurysm | 6 (14.3) | 1 (3.1) | 0.23 |
| Graft rupture | 7 (16.6) | 3 (9.3) | 0.51 |
| Graft thrombosis | 4 (9.5) | 7 (2.2) | 0.19 |
| Perigraft fluid/air/abscess | 34 (80.9) | 31 (96.8) | 0.07 |

Hittar vi agens?

- Multidisciplinärt center i Lille.
- Studie av 85 patienter, hos 78 st. (92%) identifierades agens. (inga ytliga odlingar!)
- Preoperativa blododlingar - 29 st.
- Intraoperativa odlingar - 78 st.
- 38/43 med preoperativ antibiotika <48h hade positiva odlingar! (vs 40/42 om ej ab)

Characteristics
 <4 mån
 n=49

Early PVGI
 > 4mån
 N= 36

Late PVGI

P-value

| | | | |
|--|---------------|-------------|------|
| White blood count (/mm ³) | 13 030 ± 6711 | 9780 ± 3140 | 0.14 |
| C-reactive protein (mg/L) | 136 ± 79 | 94 ± 80 | p.05 |
| False aneurysm | 6 (14.3) | 1 (3.1) | 0.23 |
| Graft rupture | 7 (16.6) | 3 (9.3) | 0.51 |
| Graft thrombosis | 4 (9.5) | 7 (2.2) | 0.19 |
| Perigraft fluid/air/abscess | 34 (80.9) | 31 (96.8) | 0.07 |
| Positive blood samples | 20 | 9 | 0.13 |
| Polymicrobial infection | 12 | 8 | 0.81 |
| Number of microorganisms isolated | 63 | 41 | |
| Gram-positive bacteria | 35 (55.5) | 22 (53.6) | 0.85 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 20 (40.8) | 9 (21.9) | 0.28 |
| Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> | 8 (12.7) | 5 (12.2) | 0.82 |
| <i>Enterococcus</i> sp. | 4 (6.3) | 3 (7.3) | 1 |
| <i>Streptococcus</i> sp. | 3 (4.7) | 4 (9.7) | 0.43 |
| Other Gram-positive bacteria | 0 (0) | 1 (2.4) | 0.39 |
| Gram-negative bacilli | 20 (31.7) | 15 (36.6) | 0.61 |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 19 (30.1) | 13 (31.7) | 0.87 |
| <i>Pseudomonas</i> sp. | 1 (2) | 2 (4.8) | 0.56 |
| Anaerobes | 6 (12.2) | 2 (4.8) | 0.47 |
| <i>Candida</i> sp. | 2 (2) | 2 (4.8) | 0.65 |
| No growth | 2 (4.1) | 5 (13.8) | 0.13 |

Characteristics
n=54

Aortic PVGI Limb PVGI P-value
N= 31

| | | | |
|--|---------------|---------------|-------|
| White blood count (/mm ³) | 12 112 ± 6145 | 10 355 ± 4089 | 0.35 |
| C-reactive protein (mg/L) | 133 ± 92 | 89 ± 50 | 0.04 |
| False aneurysm | 2 (4) | 5 (20.8) | 0.09 |
| Graft rupture | 7 (14) | 3 (12.5) | 0.74 |
| Graft thrombosis | 7 (14) | 4 (16.6) | 1 |
| Perigraft fluid/air/abscess | 44 (81.5) | 21 (87.5) | 0.15 |
| Positive blood samples | 22 | 7 | 0.09 |
| Polymicrobial infection | 12 | 8 | 0.71 |
| Number of microorganisms isolated | 64 | 40 | |
| Gram-positive bacteria | 34 (53.1) | 23 (57.5) | 0.66 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 12 (18.7) | 17 (42.5) | 0.009 |
| Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> | 10 (15.6) | 3 (7.5) | 0.36 |
| <i>Enterococcus</i> sp. | 5 (7.8) | 2 (5) | 0.70 |
| <i>Streptococcus</i> sp. | 6 (9.3) | 1 (2.5) | 0.24 |
| Other Gram-positive bacteria | 1 (1.5) | 0 (0) | 1 |
| Gram-negative bacilli | 21 (32.8) | 14 (35) | 0.82 |
| Enterobacteriaceae | 20 (31.2) | 12 (30) | 0.89 |
| <i>Pseudomonas</i> sp. | 1 (1.5) | 2 (5) | 0.56 |
| Anaerobes | 6 (9.3) | 2 (5) | 0.71 |
| <i>Candida</i> sp. | 3 (4.6) | 1 (2.5) | 1 |
| No growth | 6 (9.3) | 1 (2.5) | 0.41 |

Ref: 2012 Legout CMI

Schweizisk studie 2014

| Agens (60/61 pat) | Thorakal AI (n=24) | Abdominal AI(n=27) | Perifer inf (n=10) |
|----------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------------|
| S. Aureus | 17% (4) | 22% (6) | 40% (4) |
| KNS | 33% (8) | 11% (3) | 50% (5) *sign |
| Enterococcus spp | 21% (5) | 41% (11) | 20% (2) |
| E Coli | 0 | 15% (4) | 0 |
| Enterobakter | 4% (1) | 30% (8) *sign | 10% (1) |
| Anaerober | 8% (2) | 37% (10) | 10% (1) |
| Candida | 4% (1) | 37% (10) *sign | 0 |
| Polymikrobiell flora | 21% (5) | 67% (18) *sign | 40% (4) |
| | 9 pat hade endast pos blododling | | |
| | | | Erb et al PLOS ONE 2014 |

Hur går det för dessa patienter?

- Lille: 75/85 opererades.
 - 41 graft excision + ny graft (Autolog ven-13, Conduit-12, Allo/homo-16)
 - 34 Endast debridering
- 40/75 till IVA, 17 med septisk chock
- 14 (16,5%) dog under vårdtiden.
- 71 skrevs hem, 55/59 (93%) utvärderade patienter levde ett år efter utskrivning.

Hur går det för dessa patienter?

- Dödligheten varierar mellan 15-70% i studier
- Inoperabla patienter har extremt hög dödlighet
- Schweizisk studie med ettårsöverlevnad som är god hos de som ej opererats.

Vilken antibiotika?

- Empiriskt: β -laktam + MRSA/KNS - 39
+ aminoglykosid - 21
Annan behandling – 25
- 75/85 fick adekvat empirisk beh
- De-eskalering av 72 av 85 behandlingar
- Rifampicin var den oberoende faktor för överlevnad >1 år vid AI.

Livslång behandling?

- 71 patienter behandlades 156 ± 94 dagar
49 \pm 45 dagar med intravenös antibiotika
- 57/71 som gick hem fick peroral beh,
23 st. med kombinationsbeh med Rifampicin
25 kinolon \pm kombination
9 med andra preparat
- 22 pat fick fortsatt suppressiv beh:
18 st. - tetracyklin, 4 st. - kinolon
- Några reviews rekommenderar livslång behandling

Radiologiska diagnostiska hjälpmedel

- CT. Den dominerande undersökningsmetoden vid bedömning av kärlgraft. Hög specificitet. Relativt hög sensitivitet. Snabb. Nackdelar: Lägre sensitivitet vid lågradig infektion. Kontrastkrävande.
- MR. Ungefär samma spec/sensitivitet som CT. Behöver inte alltid ge kontrast. Nackdelar: Kotsam, tidsödande us, metall-artefakter
- PET-CT. Minst lika bra sens/spec som CT/MR. Högre känslighet vid lågradig infektion. Nackdel: Sämre tillgänglighet. Kotsam. Tidsödande us. Mindre exakt anatomi-lokalisation

Graftinfektioner TEVAR, EVAR

Single Center Chicago 2000-07

Heyer, J Vasc Interv Radiol, 2009

- 389 EVAR, 105 TEVAR
- Infektionskomplikation-prevalens
 - 5 TEVAR 4.77%
 - 5 EVAR 0.26%
- Tid op – graftinfektion: 246 dagar+/- 75
- Bakteriologi
 - Propionibacterium 3
 - Staphylococcer 3
 - Streptococcer 2
 - Enterobacter
- Hög mortalitet hos konservativt behandlade TEVAR infektioner. 4/5 dog sekundärt till aneurysmblödning alt sepsis. Samtliga infektionskomplikationerna behandlades med livslång antibiotikaterapi

Graftinfektion efter TEVAR och EVAR – operation

Murphy. J Vasc. Surg. 2013

- 2000-2011 op 1418 pat med EVAR/TEVAR universitetsklin Pennsylvania.
- 18 pat behandlades för graftinfektion(1.3%)
- Medianålder 69 år. Dominans för män(83%). Vanligare med infektion efter abdominell endograft (67%)
- Timing op->infektion. 61% drabbades under de tre första mån.
- I 67 % av fallen kunde en/flera organismer framodlas.
- Polymikrobiell genes vanligast följt av St.aureus, Strept spec, gramneg
- 10/18 op öppet. 8 behandlades konservativt. Alla pat fick 4-6 v iv antibiotikabehandling följt av livslång antibiotika-suppression. Vanligast amoxi/clavulan, levoflox, sulfametox/trim
- 30 dagars mortalitet 25%. Högre för TEVAR. 2 årsmortalitet 39% (fa ruptur).

Slutsatser

- Endograftinfektioner är ovanliga
- Antibiotikaprofylax kan vara värdefullt inför andra "smutsiga" operationer för att förhindra bakteremi och kolinisering av graften. (exv ljumskirurgi)
- Vid fullminant graftinfektion/ fistulering rek öppen kirurgi, explantaion.
- Vid mer lågmäld infektion kan konservativ behandling övervägas.
- Livslång antibiotikasuppression

Stent graft infektion efter EVAR

Sharif, J Vasc Surg. 2007

- 509 EVAR op universitetssjukhus Nordirland 1998-2007
- 6/509 graft infektion(1.1%). 67-77 år. 5/6 elektiv kir.
- 6/6 preop profylax med Cefuroxim. 3/6 Komb med Teicoplanin
- 4/6 pat pos bakteriologi. Propionebacterium, KNS, St aureus, Strept spec
- Intervall mellan EVAR->infektion: 5-61 mån(KNS)
- 3/6 op med bypass kirurgi – samtliga lever
- 3/6 konservativ behandling – samtliga avled
- Pip/Tazo 3 v post-op följt av cipro. Doxy/rifampi.

Slutsatser

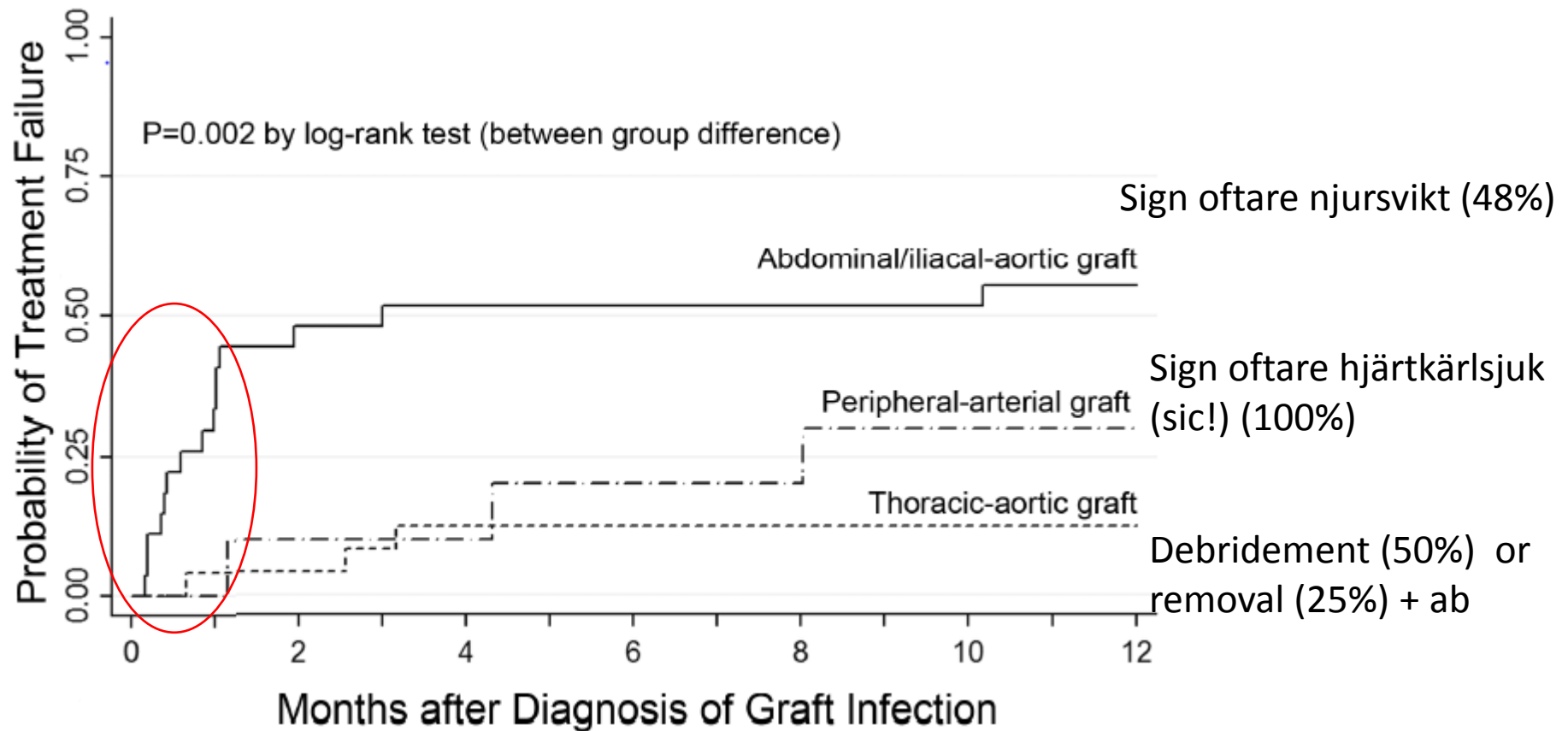
- Låg incidens av graft infektion.
- Vikten av adekvat preop antibiotikapofylax vid primär och ev sek interventioner
- Misstanke om graftinfektion - kliniken ofta varierabel och diskret
- Om graftinfektion – rek om öppen kirurgi

Thoracal endograft infektion

- Fistlar till esofagus eller bronkträd är mkt vanligt vid infektion.
- Fistlar har rapporterats i upp till 5% av alla patienter som genomgår TEVAR
- Patienterna är ofta kritiskt sjuka initialt, dödligheten är mkt hög
- Enstaka studier med hög ettårsöverlevnad
- Öppen operation är ofta enda alternativet

| Fistel | Tid till inf | Op / Konservativ | Växt | Outcome |
|--------|--------------|--------------------------------|------------------------|-------------------|
| ABF | 2,5y | Explantation + rekonstruktion | ? | Op=>mors |
| AEF | 1m | Konservativ | ? | Blödning>mors |
| AEF | 2m | Konservativ | ? | Blödning>mors |
| AEF | 1m | | ? | Mediastinit=>mors |
| AEF | 1m | Explantation + rekonstruktion | E.Coli, prevotella | 4 dgr postop=mors |
| AEF | 1m | Esofagotomi+debrid,vanco i AA | ? | Levde vid 3 mån |
| ABF | 1,5y | Embolisering av falskt lumen | ? | Mors |
| AEF | 3m | Eso-tomi + Spolning av exkl AA | ? | 9 v postop=mors |
| AEF | 1,5m | Rekonstruktion med ab-graft | S. Aur, KNS, Anaerobes | Mors |
| 0 | 3,5m | Explantation + rekonstruktion | ? | Levde |
| 0 | 1,5m | Extraanatomisk rekonstruktion | ? | Levde |
| AEF | 4y | Explant+ aortic replacement | ? | Mors |
| AEF | 3,5m | Explant+ aortic replacement | ? | Levde |
| 0 | 1y | ? | S Aurues, C Albicans | Mors |
| 0 | 1m | ? | S Epi | Mors |
| ? | 1,5m | ? | S.pneumoniae | Mors |
| 0 | 1,5y | ? | S. Epi | Mors |
| 0 | 4y | Konservativ | Livslång ab? | Levde |
| ? | 3m | Explantation + rekonstruktion | E. cloacae | Levde |
| 0 | 2m | Konservativ | S. Epi | Mors |
| 0 | 1,5m | Konservativ | S. Pneumoniae | mors |
| 0 | 1y | Konservativ | S. Aureus | Mors |
| 0 | 2y | Explantation + rekonstruktion | E. cloacae | Levde>1år |
| 0 | 1y | Konservativ | Negativa | Levde |
| AEF | 2y | Supportiv beh | Strept, gemella | Mors |

Schweizisk studie



Vilken antibiotika väljer vi då vi misstänker KNS

- Kliniska studier saknas. Använd principer från andra främmande kroppsinfektioner.
- In vitro är Daptomycin och Tigecyklin mer effektivt än Vancomycin och Linezolid att hämma MRSA i biofilm.
- Daptomycin har effekt i stationär fas och har baktericid effekt!
- Daptomycin har ofta lägre MIC än Vanco
- Rifampicin förstärker effekten.
OBS, Minska först den bakteriella bördan.

Mer om biofilm

- In vitro studier på MRSA:
- Planktoniskt: Daptomycin och Vanco var bakterocida - Tigecyklin, Linezolid och Klindamycin var bakteriostatiska
- Biofilm: Överlevnad av MRSA i biofilm var i snitt efter 24h:
Daptomycin 4%, Vancomycin 19%, Linezolid 45%, Tigecyklin 43% och Klindamycin 62%

Vilken dos Daptomycin

- 6mg/kg/d läker ut S. Aureus endokardit lika bra som AG+ β -laktam (eller Vanco), men färre biverkningar!
- 9.2 mg/kg/d är minst lika bra som standardbehandling vid endokardit med grampositiva bakterier
DAP ger signifikant snabbare clearance i blodet (1 vs 5 dgr, oavsett dos).
- Biverkningsrisken! (CK, blodstatus 3ggr/v 1-2, därefter 1g/v)

Daptomycin vid kärlgraftinfektion

- Medeldos 9.5mg/kg/d i samma material från Lille
- 26 patienter fick postoperativ empirisk behandling med DAP+ β -laktam \pm AG i 12 ± 12 dagar (= adekvat behandling till alla)
- Medel-CK steg från 38 till 287 men Kreatinin var väsentligen oförändrat. Ev värre om de står på statiner?
- En patient fick avbryta pga myalgi.
- Review rekommenderar Dapto 6 mg/ml 2011

Interaktionsrisk!

- Rimactan, inducerar cyt p450 – glöm ej se över andra droger.
Simvastatin AUC minskar med 87% => byt till Rosuvastatin (Crestor)
- Fucidin => risk för rabdomyolys vid simvastatinbehandling, gäller alla statiner (enligt FASS)

Graft infektion efter abdominell aorta op

Laser, J Vasc Surg 2011

- 1302 öppna/endovask op abdominell aorta. 2000-2010. Single-center. USA
- 9 fall av kliniskt misstänkt infektion. (0.6 %)
- Median tid op-inf. 33 mån
- Behandling öppen kir: In situ graft 4/9, by pass 5/9
- Bakteriologi: 5/9 pos op odling. E.coli, Bacteroides, Stafylokocker, Strept spec, Candida
- 7/9 har överlevt. (Obs tid median 11 mån.) 2/9 dog sek till aorto-enteral-fistel.
- 5/7 Livslång antibiotikabehandling

Slutsatser

Låg frekvens av infektionskomplikationer.

Förekomst av aorto-enteral fistulering ökar risken för fatal utgång

Aorto-iliaca stent graft infektioner.

Ducasse, Ann Vasc Surg. 2004

- Drygt 10 000 stentop pat. 40 centers
- 65 fall av infektion. Inf frekv 0.43% (Ao 50, Iliaca 15.)
- Infektions-timing: 62% > 4mån, 38% < 4mån
- 44/65 fall påvisades infekterad mikroorganism: St aureus 55%
- Behandling: Konservativ 18% - mortalitet 36%.
Kirurgisk behandling 82% - mortalitet 14%. (Total mortalitet 18%)

Slutsatser

Stentgraftinfektioner är ovanliga men allvarliga

Upprepade endovaskulära ingrepp utgör infektionsrisk

Kirurgisk behandling med explantation ger bäst resultat

Graftinfektion efter EVAR behandling

Capoccia, J Cardiovasc Surg, 2014

- Allt fler AAA behandlas med EVAR pga låg morbiditet och mortalitet. Komplikationer till följd av EVAR kan ofta behandlas endovaskulärt.
- Incidens av EVAR infektioner är låg men om den uppkommer är den förenad med hög morbiditet/mortalitet.
- Tid från EVAR op till infektionsdiagnos är mycket variabel. Bakterie virulens och värd-faktorer spelar roll.
- Riskfaktorer. Elektiv/akut op. Antibiotikaproylax. Reintervention ger ökad risk för infektion

Graftinfektion efter EVAR behandling

Capoccia, J Cardiovasc Surg, 2014

- Tidig/sen infektion. Den tidiga infektionen oftast aggressiv. St aureus, E. coli, Ps aeruginosa. Oftast fulminanta symtom. Sepsis. Smärttillstånd i buk/rygg. Septiska embolier. G-I blödning
- Sen infektion mera smygande. Mera ospecifika symtom. Trötthet. Viktnedgång. Låg virulenta bakterier som S.epidermidis, Corynebacterium
- Diagnostik. CT är fortfarande "gold standard". Hög specificitet och rel hög sensitivitet. Snabb undersökning. Tillgänglig. Hjälper vid nålaspiration, percutan dräninläggning. Nefrotoxisk/kontrast.
- MR. Specificitet och sensitivitet som CT. Tidskrävande. Sämre tillgänglighet. Metallartefakter.
- FDG-PET. Mäter ökad glukosmetabolism i infektions-/inflammationshärdar. Högre sensitivitet vid lågradig infektion. Tidskrävande. Sämre tillgänglighet.

Graftinfektion efter EVAR behandling

Capoccia, J Cardiovasc Surg, 2014, Revest et al -15 Int J Antimicrobial

- Konsensus råder att explantation är den enda vägen till source-control och bot – tror vi på det?
- EVAR op patienter är dock ofta gamla med betydande komorbiditet.
- Konservativ behandling kan i vissa fall vara ett rimligt alternativ.
- Stora diagnostiska ansträngningar bör göras för att erhålla en bakteriologisk diagnos

Graftinfektion efter EVAR behandling

Capoccia, J Cardiovasc Surg, 2014, Revest et al -15 Int J Antimicrobial

- Antibiotika behandling skall ges parenteralt i 2-6 veckor med substanser som har baktericida egenskaper och därtill har god förmåga att penetrera biofilm. 2:a resp 3:e gen cefalosporiner ±
 - Daptomycin – snabb baktericid effekt mot alla gram-pos patogener inkl MRSA. God penetration i biofilm.
 - Vancomycin linezolid bakterostatiska och har sämre biofilmpenetrerande egenskaper.
 - Rimactan, utmärkt biofilmpenetration och bör ingå om lämpligt. Minskar dödligheten

Graftinfektion efter EVAR behandling

Capoccia, J Cardiovasc Surg, 2014, Revest et al -15 Int J Antimicrobial

- OBS för interaktionsrisken med statiner
- Efter den intensiva parenterala antibiotikabehandlingsperioden bör pat erhålla en suppressionsbehandling under lång tid, kanske livslång.