

Vårdprogram för infektiös endokardit

reviderad version 2012

A. BAKGRUND OCH PROCESS:	5
Profylax för IE	5
Förkortningar	5
Nyheter i rekommendationerna	5
Bevisgraderingssystem	6
Inledning / Klinik	7
Infektiös endokardit (IE)	7
Klinik och epidemiologi	7
Symtomatologin	8
Fever	8
Blåsljud	8
Vänstersidig nativ endokardit	8
Protesendokardit	8
Endokardit hos intravenösa missbrukare	9
Nosokomial endokardit	9
Hjärtelektroinfektioner	9
Diagnosdefinition	10
Duke-kriterier:	10
Lista på major- och minorkriterier:	10
B. DOKUMENTATION OCH REKOMMENDATIONER	11
Diagnostik	11
Mikrobiologi	11
Mikrobiologisk diagnostik av blod	11
Volym blod	11
MIC-bestämning och typning	11
Molekylärbilogiska metoder - polymeras chain reaction (PCR)	12
Masspektrofotometri	12
Specialodlingar	12
Diagnostik av hjärtklaffar	12
Indikation för obduktion	12
Blododlingsnegativ endokardit	12
Serologisk diagnostik	13
Rutinlaborationer	13
Klinisk fysiologisk diagnostik	14
Elektrokardiogram (EKG)	14
Ekokardiografi	14
Transthorakal ekokardiografi (TTE)	14
Transesofageal ekokardiografi (TEE)	14
TTE eller TEE?	14
3D TTE och 3D TEE	15
Upprepad ekokardiografi under vårdtiden samt i samband med thoraxkirurgi	15
TEE vid bakteriemi med <i>S. aureus</i>	16

Röntgendiagnostik	16
Lungröntgen.....	16
Indikationer:.....	16
CT pulm.....	16
CT hjärna eller MRT hjärna.....	16
Koronarangiografi.....	16
CT hjärta.....	17
MR hjärta.....	17
PET-CT.....	17
BEHANDLING	18
Antibiotikabehandling vid bakteriell endokardit	18
Allmänna synpunkter på antibiotika.....	18
Behandlingstidens längd:.....	18
Val av antibiotika.....	18
Endokardit i nativ klaff (Native Valve Endocarditis, NVE)	21
Empirisk antibiotikabehandling NVE.....	21
Antibiotikabehandling vid NVE orsakad av alfastreptokocker.....	22
Penicillinkänsliga stammar med MIC $\leq 0,125$ mg/L.....	22
Penicillinkänsliga stammar med MIC $> 0,125$ mg/L men ≤ 2.0 mg/L samt Abiotrophia och Granulicatella - B III.....	22
Penicillinresistenta stammar med MIC ≥ 4.0 mg/L.....	22
Antibiotikabehandling vid NVE orsakad av betastreptokocker eller penicillinkänsliga pneumokocker:.....	23
Antibiotikabehandling vid endokardit orsakad av enterokocker.....	23
Antibiotikabehandling vid endokardit orsakad av <i>S. aureus</i>	24
Behandling av vänstersidig NVE orsakad av <i>S. aureus</i> (MSSA).....	25
Antibiotikabehandling vid vänstersidig NVE orsakad av meticillinresistent <i>S. aureus</i> (MRSA).....	25
<i>S. aureus</i> (MSSA) - strikt högersidig NVE hos intravenösa missbrukare.....	26
NVE orsakad av KNS (C III).....	27
NVE orsakad av HACEK-gruppens bakterier.....	27
Blododlingsnegativ NVE.....	27
Klaffprotesendokardit (Prosthetic Valve Endocarditis, PVE)	27
Antibiotikabehandling vid PVE.....	27
Kirurgi vid PVE.....	28
Empirisk behandling vid PVE.....	28
PVE orsakad av alfastreptokocker.....	28
Pencillinkänsliga stammar med MIC $\leq 0,125$ mg/L.....	28
Penicillinkänsliga stammar med MIC > 0.125 mg/L samt Abiotrophia och Granulicatella – B III.....	28
PVE orsakad av enterokocker.....	29
PVE orsakad av stafylokocker (<i>S. aureus</i> och KNS).....	29
PVE orsakad av HACEK gruppens bakterier.....	30
Blododlingsnegativ PVE.....	31

Poliklinisk behandling av IE	31
Selektion av patienter	31
Genomförande av poliklinisk behandling	31
Praktiska förutsättningar:	32
Antibiotikaregimer:	32
Antibiotikabehandling efter hjärtkirurgi under aktiv endokardit.....	32
Svampendokardit	33
Antikoagulation och IE.....	34
Trombocythämmande läkemedel vid IE	35
Operationsindikationer	35
Endokardit nativ klaff.....	35
Indikationer för hjärtkirurgi:	36
A. Hjärtsvikt	36
B. Okontrollerad infektion	36
C. Vegetationer och risk för embolisering	37
Endokardit protesklaff.....	38
Neurologiska komplikationer och hjärtkirurgi	39
Endokardit hos barn.....	39
CIED infektion / hjärtelektrodingektion / infektion av pacemaker- eller ICD-system.....	40
Hjärtelektrodingektion/CIED infektion	40
Bakteriologi.....	40
Symtomatologi	40
Handläggning	40
Anamnes.....	41
Diagnostik	41
Kardiologbedömning.....	41
Antibiotikabehandling.....	41
Extraktion av främmande material vid misstanke om CIED infektion.....	42
Komplikationer och uppföljning	44
Fever under behandling.....	44
Kvarstående CRP stegring	44
Embolier.....	44
Neurologiska komplikationer	44
Infektiösa (mykotiska) aneurysm	44
Njurpåverkan	44
Uppföljning	45
Psykosocialt omhändertagande.....	45
Återinsjuknande i endokardit	46
Referenser	47
Patientinformation	57

A. Bakgrund och process:

Vårdprogrammet Infektiös endokardit(IE) publicerades först 2002 och reviderades 2003, 2005/2006 och senast 2008/2009. Sammanställande/ordförande har varit Harriet Høgevik, Anders Thalme/Katarina Westling, Maria Werner.

Programgruppen 2011-2012

Andreas Berge, Stockholm

Christer Ekdahl, Linköping/Skövde (Sammanställande)

Inger Julander, Umeå

Siri Kurland, Uppsala

Adam Linder, Lund

Lars Olaison, Göteborg

Christina Olesund, Jönköping

Ulrika Snygg Martin, Göteborg

Maria Werner, Borås

Katarina Westling, Stockholm

Konsulterad expertis:

Prof. Inga Odenholt, Infektionskliniken, Malmö

Prof. Håkan Hanberger, Infektionskliniken, Östergötland

Doc. Ulrik Sartipy, Thoraxkirurgi, Stockholm

Doc. Christian Giske, Mikrobiologi, Stockholm

Målgruppen är läkare vid infektionsklinikerna.

Rekommendationerna är baserade på gruppens samlade kliniska erfarenheter, analys av internationella guidelines och litteraturstudier, som inkluderar randomiserade behandlingsstudier, men även andra studier och fallserier. Dessutom har uppgifter ur det Svenska Endokarditregistret beaktats.

Endokarditregistret: Samtliga fall av misstänkt eller säker IE bör anmälas med bakteriell eller svampetiologi. Detta gäller även patienter som vårdats utanför infektionskliniken. Registret kan tillföra värdefull information om tendenser angående epidemiologi och behandlingsresultat.

Profylax för IE ingår inte i detta dokument men finns på Infektionsläkareförenings hemsida. (www.infektion.net).

Förkortningar

IE	Infektiös endokardit
NVE	Nativ IE
PVE	ProtesIE
PM	Pacemaker
ICD	Inplanterbar defibrillator
CIED	Samlingsnamn för PM och ICD
CIED infektion	Hjärtelektroinfektion
TEE	Transesofageal ekokardiografi
TTE	Transthorakal ekokardiografi

Nyheter i rekommendationerna

- Förlängd inkubering för blododlingar vid främmande material.
- Cefuroxim har ersatts med cefotaxim.
- Penicilliner doseras 4 ggr/dygn.
- Nya riktlinjer för koncentrationsbestämning av aminoglykosider.
- Hjärtelektroinfektioner/CIED infektion (tidigare benämning var pacemakerendokardit) ingår nu som särskild grupp. De har tidigare stått under PVE. Infektioner hos patienter med alla typer av intrakardieellt främmande material utom klaffar har sammanförts i denna grupp.
- Den rekommenderade dosen vid vancomycinbehandling har höjts.

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 d.v.s. 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

Inledning / Klinik

Infektiös endokardit (IE)

Infektiös endokardit är en allvarlig infektion med hög mortalitet som innebär lång vårdtid. Patienten bör vårdas på infektionsklinik i första hand, med hänsyn till special kunskaper krävs eller på annan klinik i nära samarbete med infektionskonsult. För optimal handläggning krävs ofta samarbete med specialister i mikrobiologi, thoraxkirurgi, kardiologi och klinisk fysiologi. Endokardit (förkortad IE) täcker ett flertal sjukdomar där infektioner drabbar det inre hjärtbladet, endokardiet. Hjärtklaffarna drabbas oftast men även muralt (d.v.s. myokardbetäckande) endokard och hjärtelektroder kan involveras.

Fyra grupper av sjukdomstillstånd kan särskiljas med olikheter i klinisk bild, epidemiologi och prognos.

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

Klinik och epidemiologi

Endokardit är en erkänt svår diagnos att ställa, 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, d.v.s. 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, pacemakar, ICD och medfödda vitier är viktiga riskfaktorer.

Sammantaget inträffar minst 600 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 var könsfördelningen jämn. Kvinnor är äldre än män när de insjuknar i IE och kvinnor, oavsett diagnos, obduceras mer sällan än män vid svenska infektionskliniker (2001) liksom generellt i Sverige. Kvinnor har också en högre mortalitet i endokardit oberoende av åldern. Numera är pacemaker och inopererade hjärtklaffar ökande riskfaktorer – båda främmande kroppar som oftare opereras in på män.

Incidens /1000 personår:

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

I Sverige har mortaliteten legat på ca 12 % under en relativt lång tid, vilket är lägst i världen. Jämfört med situationen i början på 1980-talet sparar vi ca 100 liv/år, mycket tack vare ökad kirurgisk behandling och förbättrad ekokardiografisk diagnostik. Ännu lägre mortalitet kräver fortsatt kvalitetsarbete genom att anmäla till endokarditregistret, fortsatt forskning, gemensamma riktlinjer, men framförallt ökad observans och många blododlingar på rätt patienter [1].

Det är också viktigt att kliniskt verksamma infektionsläkare blir medvetna om skillnader i prognos och handläggning av de olika typerna av endokardit, samt att vårdplatser i tillräckligt antal finns till förfogande för endokarditvården.

Symtomatologin

Feber

FEBER är det vanligast förekommande symtomet. 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 numer de flesta fallen efter några få dagars feber. Övriga symtom 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 symtom på grund av embolisering till det centrala nervsystemet.

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

Blåsljud.

Det vanligaste fyndet vid hjärtauskultation är ett oförändrat blåsljud. Det rör sig om patienter med en känd klaffskada där klaffen blivit infekterad. Störst diagnostisk nytta har man av ett nyttillkommet blåsljud, vilket motiverar hjärtauskultation dagligen av samtliga patienter med grampositiv sepsis (AIII). Vid högersidig IE finns det ofta inget blåsljud initialt.

De första frågorna man skall ställa sig när endokardit misstänks är alltså: Är det ...

- En protesendokardit?
- En isolerat högersidig-/narkomanendokardit?
- En nativ vänstersidig endokardit?
- En patient med främmande kroppsmaterial?

Faktaruta: De olika endokarditsjukdomarna

Fyra olika sjukdomar

1. Vänstersidig nativ endokardit – är den största gruppen. Patienterna är ofta tidigare hjärtfriska, alfa-streptokocker eller *S. aureus* är vanligast. Prognosen varierar med agens.
2. Isolerad högersidig endokardit – ofta *S. aureus*, oftast intravenösa missbrukare. Ofta långsamt terapisvar men god prognos.
3. Protesendokardit – allvarig prognos, symtomen kan vara diskreta, ofta orsakad av koagulasnegativa stafylokocker. Oftast kirurgi under aktiv endokardit. Kan aldrig behandlas polikliniskt, längre uppföljning krävs.
4. Hjärtelektroinfektion med eller utan endokardit i hjärtat

Vänstersidig nativ endokardit

Vänstersidig endokardit i nativ klaff utgör cirka 80 % av alla endokarditer i Sverige. De kan ha generella emboliseringar och utveckla hjärtsvikt. Vid aortaengagemang kan sviktsymtomen dominera, medan mitralisendokarditen har en något större tendens till embolisering. Kliniken är mycket beroende på vilken bakterie som orsakat infektionen. Alfa-streptokocker och *S. aureus* är numer lika vanliga med cirka 30-35 % vardera, därefter enterokocker, betastreptokocker och pneumokocker.

HACEK (*Haemophilus* spp, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* 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 alfa-streptokocker, även om en betydande överlappning finns i den kliniska bilden. Prognosen är sämre för *S. aureus* och betastreptokockorsakade endokarditer än vid övriga agens.

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, d.v.s. 60 dagar till ett år efter kirurgin.

Nosokomiala fall dominerar helt under tidig fas och förekommer fortfarande under den intermediära perioden. Koagulasnegativa stafylokokker (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 tidsskeden, medan sena PVE-episoder, speciellt med biologisk klaff, uppvisar samma bakteriespektrum som vid IE på nativ klaff.

Ett specifikt tecken på PVE är paravalvulärt läckage, men för övrigt kan symtomen vara ganska diskreta vid PVE då den vanligaste patogenen är KNS.

PVE har högre mortalitet än NVE och kräver oftast kirurgi under aktiv IE (se operationsindikationskapitlet).

Även endokardit på hjärtelektroder kräver i allmänhet intervention, med extraktion av kablar (se kapitlet om hjärtelektroinfektioner/CIED infektioner).

Behovet av skyndsam och noggrann utredning vid misstanke på endokardit hos bärare av inopererad hjärklaff eller pacemaker får inte underskattas. Framförallt är rutiner för säkrandet av blododlingar innan start av peroral antibiotika vid oklar feber av stor vikt i denna patientgrupp.

Endokardit hos intravenösa missbrukare

Vanligaste etiologi är *S. aureus*. Högersidig endokardit, nästan till 100 % lokaliserad till tricuspidalis, dominerar hos intravenösa missbrukare och är ovanlig hos icke missbrukare. Andelen rent högersidig IE varierar i olika material mellan 34 % [2] och 79 % [3]. I ett svenskt material var andelen ren högersidig IE 54 % [4]. Skillnaderna beror på missbrukssituationen i den studerade populationen. 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 (ca 5-10 %) och akut hjärtkirurgi är sällan aktuellt [5].

Även vänstersidig endokardit är vanlig hos iv-missbrukare. En vänstersidig *S. aureus* endokardit kan liksom hos icke missbrukare vara en fulminant livshotande infektion med hög mortalitet och kan kräva hjärtkirurgi i akut skede. I en studie analyserades prognosen hos opererade intravenösa missbrukare [6]. 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. Nosokomial IE är ofta en obduktionsdiagnos. Klaffdiagnostik vid kirurgi är mycket viktig eftersom t.ex. patienter i intensivvård har 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 samhällsförvärvade fall p.g.a. andra åkommor som döljer symtomen.

Hjärtelektroinfektioner

Misstanke om en hjärtelektroinfektion kan uppkomma vid flera olika kliniska situationer: lokala besvär vid dosfickan, blododling med växt av en bakterie som är benägen att förorsaka hjärtelektroinfektion, patienter som uppfyller endokarditkriterierna enligt Duke [7], men även oklar feber utan positiv blododling men med feber och fynd av förändringar på elektroder eller klaffar. Vidare bör hjärtelektroinfektion misstänkas vid feberutredning utan andra rimliga förklaringar till febern även i avsaknad av fynd vid TEE. Slutligen också vid gramnegativ bakteriemi som återkommer efter adekvat given terapi eller som inte svarar på adekvat behandling [8] även i avsaknad av fynd vid TEE.

Orsakande agens vid hjärtelektroinfektion liknar de vid PVE. Stafylokokker, både *S. aureus* och KNS, är orsaken i 66-94 % av fallen. Enligt vissa studier finns det ett samband mellan agens och tid efter operation, där *S. aureus* dominerar vid tidiga infektioner, inom sex månader efter implantation, och KNS vid infektioner senare i förlopp.

Empirisk behandling bör täcka stafylokokker, inklusive KNS med meticillinresistens, varför vancomycin med tillägg av en aminoglykosid är förstahandsvalet. Extraktion av systemet rekommenderas för att ge förutsättningar för att bli kvitt infektionen.

Diagnosdefinition

Från början av 1980-talet och fram till mitten på 1990-talet användes von Reyns kriterier för diagnos [9]. Numera används för kliniskt bruk Duke-kriterierna från Duke University, Durham, USA [10].

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:

Definitiv IE

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 dygn antibiotikaterapi, *eller*

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

Lista på major- och minorkriterier:

Majorkriterier:

- a) Positiv blododling tydande på IE
 - a. Typiska IE-mikroorganismer från två olika blododlingar (två stick):
 - i. Alfastreptokocker, *S. bovis*, HACEK-gruppen, *eller*
 - ii. Samhällsförvärvade *S. aureus* eller enterokocker, i frånvaro av primärt fokus, *eller*
 - b. Upprepade positiva blododlingar, definierat som påvisade av mikroorganism förenlig med IE från:
 - i. Blododlingar tagna med minst 12 timmars intervall, *eller*
 - ii. Alla av tre eller majoriteten av fyra eller fler blododlingar tagna med minst en timma mellan första och sista.
- b) Bevis på endokardiellt engagemang
 - a. Positivt ekokardiogram avseende IE:
 - i. Oscillerande intrakardiell förändring, på klaff eller stödjevävn eller i jetstrålens väg, eller på implanterat material, i frånvaro av annan anatomisk förklaring, *eller*
 - ii. Abscess, *eller*
 - iii. Nyttillkommen partiell avlossning av protesklaff, paravalvulärt läckage, *eller*
- c) Nytt blåsljud (ökning eller förändring av befintligt blåsljud ej tillräckligt)

Minorkriterier

- a) Predisposition: predisponerande hjärtsjukdom eller intravenöst drogmissbruk
- b) Feber 38,0 ° C
- c) Vaskulära fenomen: större arteriella embolier, septisk lunginfarkt, mykotiska aneurysm, intrakraniell blödning, konjunktivala blödningar, Janeway-lesioner
- d) Immunologiska fenomen: glomerulonefrit, Oslerknutor, Roth's spots, reumatoid faktor
- e) 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)
- f) Ekokardiogram: förändringar förenliga med endokardit men som inte uppfyller majorkriterier

B. DOKUMENTATION OCH REKOMMENDATIONER

Diagnostik

Mikrobiologi

Faktaruta: Rekommendationer mikrobiologi

Blodvolymen, viktigaste faktorn för att påvisa mikroorganismer vid blododling (A I)
Tre blododlingar på vardera 20 ml (60 ml) initialt (A II)
Inkubering av blododlingar bör pågå i minst 5 dagar (10 dagar vid främmande material) (A II)
Sjuksköterska som ger första antibiotikadosen ansvarar för att blododling gjorts (A III)
MIC-bestämning för PcG på alfastreptokocker, samt PcG, ampicillin och aminoglykosid för enterokocker (A II)
Artbestämning av alfastreptokocker och KNS (B III)
Resistensbestämning från varje blododlingsflaska vid KNS (B III)
Spara bakterieisolat vid diagnostiserad för eventuella senare tester (B III)
Serologi, övrig, vid misstänkt endokardit med negativ blododling (B III)
PCR undersökning av hjärtklaff för diagnos (A II)
Klaffodling för diagnos (C II).
Gramfärgning av klaff styrker diagnosen (A II)
Klaffvävnad i 10 % formalin för histopatologisk undersökning (B II)

Odlingsfynd från hjärtklaff kan påverka längden av den postoperativa behandlingen (C III)
Odling tagen med steril odlingspinne är ej av värde (D III)
Indikation för obduktion (A I)

Mikrobiologisk diagnostik av blod

Volym blod

Blodvolymen är den enskilt viktigaste faktorn för att påvisa mikroorganismer vid blododling [11] (A I). Vid blododling från vuxna rekommenderas att 20 ml blod tas vid varje enskild punktion. Tre sådana blododlingar à 20 ml (=60 ml) tas inom den första timmen innan behandling inleds [12] (A II). För att undvika hudkontamination som gör resultaten svårtolkade, bör hudpunktionerna göras på tre olika ställen efter noggrann huddesinfektion.

Odlingsmetodik

Vid bakteriemi kan etiologiskt agens påvisas i de första två blododlingarna i 90 % av fallen [12, 13]. Antalet positiva odlingar minskade signifikant om patienten fick antibiotika två veckor före blododling. 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, medan t.ex. *S. aureus* har större förmåga att odlas fram trots föregående antibiotikabehandling [14]. Inkubering av blododlingar vid misstänkt IE bör pågå i fem dagar [13, 15, 16] (A II). Vid infektioner med främmande kroppsmaterial rekommenderar vi förlängd odlingstid till 10 dagar för att kunna detektera propioniibakterier som kräver längre odlingstid [17]. Det mikrobiologiska laboratoriet måste underrättas med önskemål om förlängd odlingstid.

För att säkerställa att samtliga patienter blododlas innan antibiotikabehandling inleds skall sjuksköterskan som ger första intravenösa antibiotikadosen ansvara för att blododling har gjorts (A III).

MIC-bestämning och typning

MIC-bestämning för PcG ska utföras på samtliga alfastreptokocker, samt för PcG, ampicillin och aminoglykosid på alla enterokocker, för val av antibiotika vid resistens (A II). Typning av alfastreptokocker bör utföras exempelvis fynd av *Streptococcus bovis/equinus* (ex. *Streptococcus gallolyticus* och *Streptococcus infantarius*) 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 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).

Molekylärbiologiska metoder - polymeras chain reaction (PCR)

Molekylärbiologiska metoder, för identifiering av bakterier är ett forskningsintensivt område. Utvecklingen av PCR-diagnostik på blod har dock ej nått lika långt som diagnostiken på vävnad (t.ex. hjärklaffar). I fall av blododlingsnegativ IE, speciellt i de fall där antibiotikabehandling inletts innan blododling, kan ett positivt PCR-fynd påverka behandlingen. S.k. realtidsPCR-diagnostik kan då övervägas på blod eller serum [18, 19]. Överväg även att spara ett EDTA rör för fortsatt diagnostik (B III). Diagnostik på blod och serum är under utveckling och respektive molekylärbiologiska enhet bör kontaktas före provtagning.

Masspektrofotometri

Maldi Tof MS (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry) introduceras på bred front på svenska mikrobiologiska laboratorier och kommer leda till snabbare svar avseende etiologiskt agens.

Specialodlingar

Odling på specialsubstrat eller cellinjer, ofta i kombination med PCR/sekvensbestämning, är inte 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

Diagnostik av hjärklaffar

PCR, klaffodling, gramfärgning och histopatologi

Histopatologi gjord med strikta kriterier för att fastställa diagnosen endokardit är ”golden standard”, men har relativt låg sensitivitet och lågt negativt prediktivt värde [20]. Det är av stor vikt att vävnaden som analyseras kommer från de mest skadade områdena (för att undvika sampling error). Gramfärgning av histopatologiska snitt av klaffvävnad kan styrka diagnosen [21] (A II). Det är viktigt att ha i åtanke att döda bakterier kan påvisas i upp till månader efter utläkning av en endokardit [21].

Värdet av odling av bortopererad klaff är överskattad då kontaminationsrisken är stor. Klaffodling har låg sensitivitet och specificitet [20, 22]. Växt i klaffodling är av värde om det finns en samstämmighet med PCR-undersökning och odling av aktuell bakterie behövs för att få resistensbestämning (A III). För diagnostik av patienter med misstänkt blododlingsnegativ endokardit är PCR metoden att föredra då den har högre sensitivitet och specificitet än klaffodling [19, 23-28] (A II). Kontaminationsrisken och det faktum att PCR kan påvisa bakterie DNA lång tid efter utläkning [29], gör att svaret måste tolkas med försiktighet och vägas samman med den kliniska bilden. Således, trots att odling från hjärklaff varit diagnostisk för endokardit (Duke kriterium), kan det numera inte rekommenderas som enda metod [20, 22, 26, 28, 30].

Faktabeskrivning: Rekommenderad provtagning i samband med hjärklaffsskirurgi och obduktion

(Kontakta mikrobiologiskt laboratorium vad gäller lokala rutiner för PCR)

En liten bit (2x2 mm) av den mest skadade klaffvävnaden som tas ut vid operationen läggs i sterilt rör under sterila förhållanden för PCR diagnostik. Kan man inte skicka provet direkt skall provet förvaras i kyl upp till 12 timmar och om det skall förvaras längre skall provet frysas. Den resterande delen av den exciderade infekterade vävnaden, inklusive klaffringen vid IE med klaffprotes delas under sterila förhållanden. Den ena delen sänds till det kliniskt mikrobiologiska laboratoriet för odling och gramfärgning, den andra sänds i 10 % formalin till patologiskt laboratorium för histopatologisk undersökning med avseende på förekomst av bakterier och svamp, grad av inflammation, vävnadsdestruktion, samt eventuell läkning (B II). Begär även gramfärgning

Indikation för obduktion

Obduktionen ger möjligheten till definitiv diagnos [9, 10] (A I), samt det faktum att IE-fall fortfarande förbises [31] gör att obduktion bör övervägas hos samtliga patienter som avlider p.g.a.

1. Diagnostiserad IE
2. Misstänkt IE
3. 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

Blododlingnegativ endokardit utgör ca 2-30 % av alla infektiösa endokarditer [32-34]. En vanlig definition av blododlingsnegativ infektiös endokardit är de fall av misstänkt infektiös endokardit där samtliga blododlingar

utfaller negativt. Diagnostiska metoder som PCR undersökning av klaff, gramfärgning av klaff [21] PAD, och serologi [35] kan bidra till etiologisk diagnos. Det är viktigt att undersöka patienter med misstänkt blododlingsnegativ endokardit med transesofageal ekokardiografi (TEE), och ta en *utvidgad anamnes* (A III) kring frågor om exponering för risker där patienten kan ha smittats med ett mera ovanligt smittämne. Beakta också icke infektiösa differentialdiagnoser som SLE (Liebmann-Sachs endokardit) och marantisk endokardit vid utbredd cancer. I cirka 50 % av fallen har patienterna förbehandlats med antibiotika före blododling [33]. Flera studier anger det som sannolikt att sådana fall orsakas av alfastreptokocker, som är lättavdödade av antibiotika [14, 36, 37]. Svårödlade och långsamväxande bakterier (*Abiothropsia*, *Granulicatella*, HACEK-gruppen) kan vara svårdetekterade. En otillräcklig volym vid blododling minskar möjligheterna att detektera bakterier i låg koncentration i blodet.

Serologisk diagnostik

Serologisk diagnostik av IE bör framför allt övervägas vid misstanke om *Coxiella burnetii* (Q-feber), *Brucella* spp och *Bartonella* spp. Vid serologisk diagnostik av IE har sjukdomen ofta pågått en tid så att antikroppsstegring hunnit inträffa, när serum tas vid inkomsten (akutserum). Möjlighet att påvisa signifikant titerstegring från akut- till konvalescentserum, saknas därför som regel. I kombination med anamnestiska eller kliniska uppgifter kan ett besked om förhöjd antikroppstiters vara värdefullt. Signifikant titersänkning i efterförloppet kan, om sådan uppträder, utnyttjas som bevis.

Bartonella spp. är fakultativt intracellulära bakterier som kan odlas på cellinjer samt på specialsubstrat. Diagnostiska metoder för bartonelloser har utvecklats först under 90-talet. *Bartonella* spp. orsakar 3 % av IE i Frankrike, men inget fall av IE kunde påvisas med serologi i en svensk studie från 80-90 talet i Göteborg [38]. Nyligen har det första fallet av *B. quintana* endokardit rapporterats från Sverige [39]. *B. henselae* orsakar "cat scratch disease" men också IE. Katten är reservoaren för *B. henselae*. Antikroppar riktade mot *Bartonella* var relativt vanliga i en seroepidemiologisk studie hos patienter med kattbett i Sverige [40]. *B. quintana*, som orsakade skyttegravsfeber, har under 90-talet rapporterats förorsaka IE hos alkoholister och hemlösa personer i Frankrike, USA, Sverige och Finland. Den överförs av löss med människan som reservoar. Endokardit är en ovanlig komplikation vid brucellos.

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 [38]. Q-feber finns i Sverige men det finns inga rapporterad fall av inhemsk IE. Vid kronisk Q-feber kan endokardit påvisas i 80 % av fallen. Den enda kända reservoaren för *C. burnetii* i Sverige är får. Bakterien kan p.g.a. sin förmåga till sporbildning överleva lång tid i miljön och spridas långa sträckor med vinden och på så sätt ge upphov till nya fall.

Tropheryma whippelii (bakterien som orsakar Whipple's disease) kan förorsaka blododlingsnegativ endokardit och patienterna kan ibland helt sakna andra symtom än feber. Diagnosen ställs med hjälp av PCR-undersökning av hjärtklaffen.

Rutinlaborationer

Inga rutinlaborationer är specifika för endokardit. I flera studier har man dock funnit såväl CRP som SR-stegring. I en studie från Göteborg 1997 [41] påvisades CRP-stegring hos 96 % av patienterna. Högre CRP-värden sågs vid NVE än vid PVE samt vid *S. aureus* som jämfört med andra etiologier. Högre CRP har också kopplats till sämre prognos och större andel embolier [42, 43]. Prokalcitonin som markör för IE har också studerats utan fördelar jämfört med CRP [44, 45].

SR-stegring fanns hos en majoritet av endokardit-patienterna i Göteborgsstudien, men man uppmätte helt normal SR hos 28 %. SR-nivåer korrelerade inte till bakteriell etiologi eller förekomst av komplikationer under behandlingen. Hematuri förekom hos hälften av patienterna vid behandlingsstart, vanligast vid *S. aureus* endokardit. Leukocyt- och trombocyttal var normalt i 36 respektive 56 % av fallen. Mot bakgrund av ovanstående föreslås följande rutinprover vid misstänkt endokardit:

CRP bör följas regelbundet som ett mått på behandlingssvar [46]. Regelbunden kontroll av **kreatinin** är viktig med tanke på administration av potentiellt njurtoxiska läkemedel. **Blodstatus** bör följas veckovis (risk för betalaktamreaktion med leukopeni).

När rifampicin ingår i behandlingen bör **leverstatus** följas veckovis. Samtidig behandling med warfarin innebär stor risk för interaktioner, varför **PK/INR** då måste följas noga.

Klinisk fysiologisk diagnostik

Elektrokardiogram (EKG)

EKG är av begränsat värde vid IE för diagnostik av komplikationer, där nytillkommet/progredierande retledningshinder tyder på IE som går utanför klaffarna med spridning till retledningssystemet, AV noden eller His bunt som vid aortarotsabscess. EKG är en undersökning med god specificitet avseende abscessutveckling, men med låg sensitivitet [47-49]. Utöver abscessutveckling med retledningshinder kan EKG visa på hjärtinfarkt sekundärt till septisk embolisering från vänstersidig IE samt perikardit [50].

Rekommendation EKG:

EKG som inkomstprov på samtliga patienter 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 Dukes kriterier för IE utgör fynd vid ekokardiografi ett huvudkriterium. Vid en diagnostiserad IE utgör ekokardiografi bästa metoden att diagnostisera eventuella 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. När ljudvågorna totalreflekteras som när en 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 skynda delar studeras.

Transthorakal ekokardiografi (TTE)

Fördelar: enkel metod för patienten.

Nackdelar: lägre sensitivitet för komplikationer vidativ klaff, osäker metod vid förekomst av klaffproteser.

Förstahandsmetod för att diagnostisera och gradera klaffinsufficienser, ger vid bra transmissionsförhållanden (lämplig patient) 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.

Transesofageal ekokardiografi (TEE)

Fördelar: hög sensitivitet, ger möjlighet till tekniskt bra undersökningar på alla patienter 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 esofagusvaricer eller warfarinbehandling, eller oförmåga att medverka vid undersökningen.

Fortsatt förstahandsval vid de flesta fall av IE-diagnostik, högre sensitivitet och inte samma beroende av bra transmissionsförhållanden för bra undersökningsresultat. Vid förekomst av klaffproteser är TEE överlägset TTE med en sensitivitet på 88 % vs 57 % för TTE [51]. TEE ger därvid möjlighet till säker diagnostik av IE vid förekomst av klaffproteser och är dessutom bättre för att diagnostisera intrakardiella abscesser och aneurysm [52, 53].

TTE eller TEE?

TTE med "second harmonics imaging" innebär klart förbättrad diagnostisk förmåga än konventionell TTE, med jämförbar förmåga med TEE för att utesluta endokardit vidativ klaff [54-57]. Trots detta anses TEE fortsatt vara förstaval i de flesta ekokardiografiska endokarditutredningar fr.a. p.g.a. dess högre sensitivitet för komplikationer till IE [54-56, 58, 59]. Vid undersökning av barn är TTE jämförelsevis bättre än på vuxna beroende på bra transmissionsförhållanden [60].

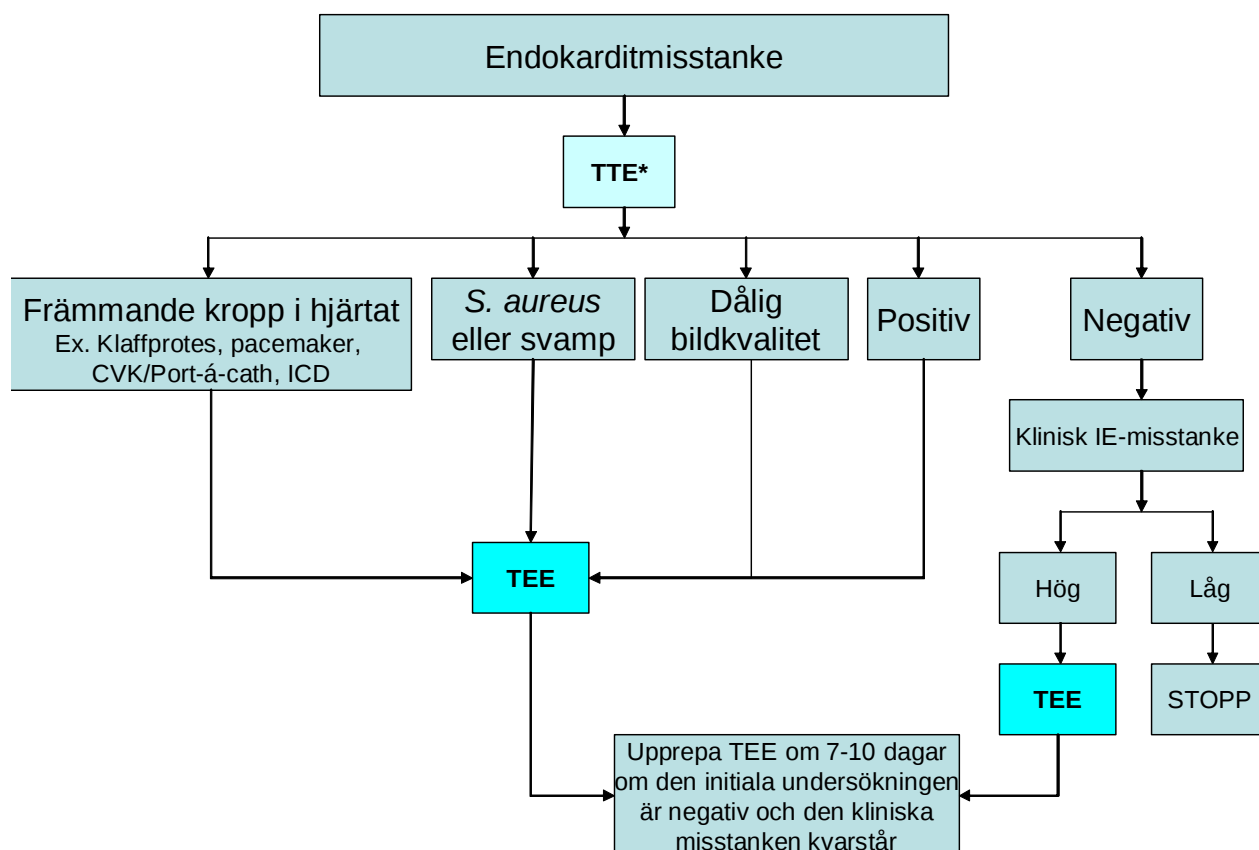
Vanligen inleds en TEE undersökning med ett TTE och TTE- och TEE-undersökningarna kompletterar ofta varandra. Har en patient medativ klaff undersökts med TTE, undersökningen är av bra kvalitet och endokardit utan komplicerande faktorer förekommer, kan TTE vara tillfyllest vid ett bra terapisvar. TEE rekommenderas

om ökad risk för komplicerad IE, såsom när exempelvis infektion med *S. aureus* föreligger. Vid uppföljning av komplicerad IE eller vid misstanke om intrakardiella komplikationer är TEE att föredra, p.g.a. högre sensitivitet för bl.a. abscesser. För att gradera klaffinsufficienser är däremot TTE tillfyllest.

Vid diagnostik av misstänkt endokardit där en främmande kropp finns i hjärtat (ex. klaffprotes, hjärtelektroder, eller CVK) är TEE överlägset och TTE rekommenderas därför inte vid denna frågeställning [51] (A II). Vid misstanke på svampendokardit bör TEE göras bl.a. med tanke på att svampinfektionen ofta sprider sig utanför klaffplanet [61] (C III).

Nedan ses en algoritm med ett förslag till för val av initial undersökningsmetod.

Figur 1: Förslag till val av lämplig ekokardiografisk metod (Modifierad enligt Habib et al [62])



*På många enheter i Sverige görs TTE och TEE i samma seans

3D TTE och 3D TEE

Enstaka artiklar har publicerats avseende 3D TTE och 3D TEE och endokardit [63, 64]. Än så länge rör det sig dock huvudsakligen om små patientmaterial. 3D tekniken har börjat komma till Sverige, men den är ännu inte utbredd i rutinverksamheten.

Upprepad ekokardiografi under vårdtiden samt i samband med thoraxkirurgi

Patienter med helt okomplicerad nativ IE med snabbt behandlingssvar behöver inte följas med upprepade TEE [65] (C III).

Vid försämring med cirkulatorisk påverkan bör nytt eko utföras snarast oavsett när det föregående gjordes (A III). Patienter med komplicerad IE bör följas ekokardiografiskt under vårdtiden, hur ofta måste bedömas individuellt för varje patient, och innan behandlingen avslutas (B III).

Peroperativt bör TEE utföras då det kan påverka det kirurgiska ingreppet (B III)

TEE vid bakteriemi med *S. aureus*

Vid *S. aureus*bakteremi (SAB) kan risken för IE uppskattas till 8-38 % [53, 66-69]. I huvuddelen av publicerade studier har risken för endokardit varit oberoende av samhällsförvärvad eller nosokomial infektion och känt eller okänt fokus. Dock var risken vid klaffprotes och CIED fördubblad (38 % vs 19 %) jämfört med vid nativ klaff i en nyligen publicerad, prospektiv, dansk studie [68]. Det finns data som hävdar att man skulle kunna exkludera behovet av ekokardiografi i vissa subpopulationer av SAB [70].

I ovan nämnda danska studie hävdas att ett högkvalitativt TTE räcker vid SAB utan riskfaktorer. Dock rekommenderas låg tröskel för ett uppföljande TEE [68], vilket ter sig klokt med tanke på *S. aureus* benägenhet för abscessbildning. I huvuddelen av publicerade studier har dock TEE en klart högre sensitivitet än TTE vid SAB [53, 69]. Således rekommenderas fortsatt att en TEE-undersökning ingår i handläggningen av *S. aureus*bakteriemier (A III).

Rekommendation Ekokardiografi:

TEE är förstahandsval vid ekokardiografisk endokarditdiagnostik (A II).

TTE med s.k. second harmonics teknik med bra bildkvalitet kan vara tillfyllest för att utesluta IE vid nativ klaff med låg IE-misstanke (B III).

Patienter med PVE, CIED infektion, eller komplicerad IE ska undersökas med TEE (A II).

Patienter med misstänkt eller verifierad svampendokardit bör undersökas med TEE (C III).

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 nativ IE med snabbt behandlingssvar behöver inte följas med upprepade ekokardiografi (C III).

Vid försämring med cirkulatorisk påverkan bör nytt eko utföras snarast oavsett när det föregående gjordes (AIII).

Patienter med komplicerad IE bör följas ekokardiografiskt under vårdtiden, hur ofta måste bedömas individuellt för varje patient, och innan behandlingen avslutas (B III).

Hjärtviktsbedömning görs (vanligen) med transthorakal teknik (A I).

Peroperativt bör TEE utföras då det kan påverka det kirurgiska ingreppet (B III).

Röntgendiagnostik

Lungröntgen.

Indikationer:

1. För att bedöma hjärtsvikt, hjärtstorlek och hjärtkärvidd (A II). Transthorakal ekokardiografi kan ge motsvarande information (A I).

2. Septiska lungembolier: Vid högersidig endokardit är tricuspidalis den vanligaste lokaliseringen, ofta med luftvägssymtom orsakade av septiska lungembolier. Triaden förekomst av iv-missbruk, *S. aureus* i blododling och septiska lungembolier är liktydigt med tricuspidalisendokardit [5] (A III).

Vid lungröntgen finns vanligen multipla centimeterstora förändringar med eller utan smältning. Förändringarna är ofta dåligt avgränsade och perifert belägna, men kan finnas i hela lungan. Abscesser och pleuraempyem kan bildas. Sjukdomsförloppet är ofta långdraget och nya förändringar kan uppträda under pågående behandling.

CT pulm

Känsligare än lungröntgen. Detekterar septiska lungembolier tidigt [71] (B II).

CT hjärna eller MRT hjärna

För bakgrundsdokumentation se kapitlet om operationsindikationer och antikoagulantia [72] (C III).

Koronarangiografi

Preoperativ koronarangiografi för att kartlägga eventuell samtidig kranskärlspatologi hos patienter som ska genomgå kirurgi p.g.a. endokardit bör ibland utföras om exempelvis ålder > 50 år, hereditet eller rökning föreligger. Rådgör med thoraxkirurg. Förekomst av en stor rörlig aortavegetation utgör dock en kontraindikation för koronarangiografi [73] (C III).

CT-angiografi kan vara ett alternativ, men är i dagsläget ej förstahandsval.

CT hjärta

EKG-synkroniserad CT av hjärtat har utvecklats till en viktig non-invasiv undersökningsmetod vid koronarsjukdom [74] och kan vara av värde vid abscessdiagnostik, fr.a. vid protesendokardit där känsligheten även med TEE kan vara otillfredsställande. Enstaka mindre studier finns [75-77]. TEE och TTE är överlägsna för påvisande av vegetationer, och CT hjärta utgör i första hand ett komplement till dessa undersökningar vid utvärdering av komplicerade endokarditepisoder. Undersökningen rekommenderas f.n. ej för rutinbruk (C III).

MR hjärta

Mindre dokumentation än CT hjärta. Undersökningen rekommenderas ej för rutinbruk (E III).

PET-CT.

¹⁸F-FDG PET-CT kan vara av värde för diagnostik av hjärtelektroinfektion, men undersökningen rekommenderas ej för rutinbruk (E III).

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* endokardit 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. Cefuroxim/Cefotaxim är indicerat vid pc-allergi. Det rör sig om en liten patientgrupp (Sv Endokarditregistret), varför risken för ekologisk påverkan är liten.

Nyare antibiotika som daptomycin, linezolid och quinopristin/dalfopristin kan inte rekommenderas som rutinbehandling, utan används vid endokardit orsakad av resistent bakterier eller vid allergi. Daptomycin är godkänt på indikationen högersidig endokardit orsakad av *S. aureus* (MRSA och MSSA) och kan utgöra ett behandlingsalternativ [78].

Biofilmer

Förekomst av biofilmer kan förklara varför endokardit och särskilt PVE är svårbehandlad. Vissa bakteriestammar som orsakar endokardit har förmåga att adherera till hjärtklaffar med eller utan klaffproteser och hjärtelektroder och sedan bilda biofilm. Denna innehåller bakterier, polysackarider och extracellulärt material. Biofilmen utgör en svårpenetrerad infektionshärd, vilket innebär försämrad tillgänglighet för antibiotika och infektionen blir svår att eradikera. Studier av antibiotikaeffekt i biofilmer har visat nedsatt förmåga att avdöda bakterier t.ex. för vancomycin vid stafylokockinfektioner [79].

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 kan kanske förväntas om doserna och doseringsintervall justeras uppåt eller nedåt för den enskilde patienten med hänsyn till kroppsvikt och njurfunktion.

Effekten av betalaktamantibiotika beror på tiden över MIC. Kontinuerlig infusion av penicilliner i syfte att garantera serumnivåer över MIC hela dygnet förefaller attraktivt ur farmakokinetisk synpunkt. Dock finns det ingen prospektiv studie som jämfört kontinuerlig infusion med intermittent penicillin/kloxacillin för behandling av alfastreptokock- eller stafylokockendokardit.

Bensylpenicillin och kloxacillin doseras i 4-6 uppdelade doser per dygn i de flesta i publicerade studier. Speciellt vid kloxacillinbehandling av *S. aureus* endokardit kan det vara svårt att komma upp i plasmakoncentration över MIC under 50 % av dygnet utan att dygnsdosen delas upp i 6 doser. Vid nedsatt njurfunktion, som är vanligt vid *S. aureus* endokardit, kan dock tiden över MIC bli längre.

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

Cefalosporiner

Cefalosporiner används för behandling av IE vid penicillinallergi (ej typ 1). Av tradition används cefotaxim i dosering 3 ggr/dygn. Cefotaxim är likvärdigt med cefuroxim avseende MIC värden för *S. aureus* och alfastreptokocker och båda läkemedlen uppvisar samma farmakokinetik.

Ceftriaxon har halveringstid på cirka 8 timmar och kan därför administreras en ggr/dygn och lämpar sig därför för poliklinisk behandling även hos patienter med eller utan penicillinallergi.

Aminoglykosider [80, 81]

Vilken aminoglykosid (AG) 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[®], 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 vid behandling av gramnegativ sepsis. Därför har dygnsdosen given vid ett dosstillfälle/dygn inte sämre effekt och sannolikt minskar njurbiverkningarna. 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.

Vi rekommenderar numera endosbehandling med aminoglykosid (3mg/kg, med undantag av *S. aureus* 5 mg/kg) vid behandling av endokardit. Det finns en brist på studier som undersöker värdet av en- respektive firdosbehandling vid protesinfektioner med enterokocker och stafylokker och NVE med enterokocker. Programgruppen rekommenderar tvådos vid de senare tillstånden och instämmer i de nyligen publicerade brittiska rekommendationerna [82]. Doseringen baseras på uppskattning av ideal kroppsvikt (IBW).

Vid endosbehandling med AG rekommenderar vi koncentrationsmätning av dalvärdet (< 1 mg/L) taget strax före samt toppvärdet (10-12 mg/L) 30 minuter efter avslutad injektion/infusion [62].

Vid tvådosbehandling skall aktuellt dalvärde vara under 1 mg/L och ett toppvärde 3-5 mg/L. Koncentrationsmätning av AG efter 8 timmar är inte utformad för behandling med de relativt låga doserna som används vid IE behandling [83].

Koncentrationsbestämningarna bör göras första gången på andra dosen och minst 1-2 ggr första behandlingsveckan kombinerat med kreatininmätning om patienten är tidigare njurfrisk. Efter en veckas behandlingstid med AG ökar risken för njurbiverkningar och därför bör provtagningsfrekvensen av kreatinin och AG koncentration ökas till minst tre gånger per vecka. Vid hög ålder eller njursjukdom bör man följa koncentrationer och kreatinin mycket tätt under hela behandlingsperioden.

Rifampicin

Rifampicin har baktericid effekt på stafylokker. Rifampicin resorberas bra peroralt och uppnår hög koncentration intracellulärt och penetrerar biofilmer. Rifampicin används som tillägg vid behandling av PVE orsakad av stafylokker och vid hjärtelektroinfektioner. Resistens mot rifampicin utvecklas snabbt och måste därför kombineras med annan antibiotikabehandling. Dokumentationen av behandlingseffekten är sparsam [84-86]. Dosering är 600-900 mg/dygn beroende på kroppsvikt (10 mg/kg/dygn) uppdelat på 2 doser, men inga jämförande studier har utförts. Om man insätter rifampicin tidigt i behandlingen, då det finns en stor population med replikerande bakterier, finns risk för resistensutveckling. Därför är det ur teoretisk synpunkt fördelaktigt att vänta 5-7 dagar med att sätta rifampicin då bakteriebördan har reducerats.

Preparatet är levertoxiskt och leverfunktionen bör kontrolleras 1-2 ggr/vecka. Försiktighet bör iakttas vid behandling hos patienter med nedsatt leverfunktion. Rifampicin interagerar med många läkemedel t.ex. warfarin.

Vancomycin

Vancomycin och övriga glykopeptider är fr.a. indicerade för endokarditbehandling när betalaktamallergi eller resistens föreligger, eller vid blododlingsnegativ klaffprotesendokardit. Vid fr.a. experimentell stafylocockendokardit har man sett en sämre effekt med t.ex. vancomycin jämfört med betalaktamantibiotika, ex långsammare avdödning i vegetationerna och fler relapsar [87, 88]. Orsaken till detta är sannolikt multifaktoriell, men en dålig penetration av glykopeptider in i vegetationen [89], en dålig effekt på bakterier i vilofas [90], samt försämrade avdödning vid höga bakterieinokulat kan bidra [91, 92].

I kliniska studier har terapivikt beskrivits i 37-50 % av stafylocockendokarditer och en längre bakteriemifas när vancomycin används har också rapporterats. Sammantaget har vancomycin och övriga glykopeptider alltmer ifrågasatts vid endokarditbehandling [93]. I väntan på att dokumentationen av nya antibiotika och antibiotikakombinationer förbättras har glykopeptider fortfarande en plats vid endokarditbehandling. För att säkerställa effekten och undvika biverkningar är koncentrationsbestämningar av stor vikt. Effekten av glykopeptidantibiotika är beroende av AUC/MIC som bör vara över 400. Detta innebär att dalvärdet bör ligga i storleksordningen 20 gånger över MIC för den isolerade bakterien [94]. För att uppnå god terapeutisk effekt bör därför dalvärdet vid steady state vara 15-20 mg/L. I gamla dosrekommendationer anges 30 mg/kg och dygn uppdelat på 2-3 doser. Hos septiska patienter med ökad distributionsvolym eller hos njurfriska patienter uppnår denna dosering inte den önskvärda dalkoncentrationen och AUC/MIC. Vid allvarliga infektioner med bakteriemfi bör därför en laddningsdos ges för att säkerställa terapeutisk nivå på vancomycin.

Rekommendationen är därför att vancomycin bör ges med 30 mg/kg som initial dos. Efter det ges 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme [94], varefter dosen justeras efter koncentrationsbestämning (BIII). Ett förslag till dosering för en påverkad patient som väger 70 kg och som inte har njursvikt kan då vara att ge 2 g initialt, följt av 1 g efter 8, 16 och 24 timmar med koncentrationsbestämning inför den fjärde dosen. Vancomycin bör inte ges med högre hastighet än 1 gram per 60 minuter. Även den hastigheten kan ge upphov till histaminfrisättning och

då bör infusionshastigheten sänkas till 500 mg på 60 minuter. Kortvarigt verkar dalvärden upp mot 20 mg/L ej öka risken för njurfunktionspåverkan, om ej vancomycin kombineras med någon annan njurtoxisk drog. Höga toppvärden verkar ej heller påverka risken för njurpåverkan.

Vancomycin är inte lika bra som betalaktamantibiotika vid endokarditbehandling och är inte ett alternativ om känslighet för betalaktamantibiotika föreligger (A III). Vid terapivikt bör istället thoraxkirurgi eller extrakardiellt infektionsfokus övervägas (A III).

Faktaruta: Vancomycin

Då vancomycin trots allt måste användas rekommenderas:

Vancomycin bör ges med 30 mg/kg som initial dos. Därefter ges 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme [94], varefter dosen justeras efter koncentrationsbestämning (B III). Ett dalvärde på 15-20 mg/L ska eftersträvas (A III).

Daptomycin

Daptomycin är en cyklisk lipopeptid som verkar via inhibition av peptidoglykansyntesen hos grampositiva bakterier. Daptomycin ändrar även cellmembranpermeabiliteten och reducerar syntesen av lipoteikonsyror. Den antibakteriella effekten är korrelerad till AUC/MIC. Daptomycin har god effekt på stafylokocker (inklusive MRSA) och streptokocker. I en randomiserad studie av *S. aureus* endokardit och sepsis med daptomycin i dos 6 mg/kg x 1 behandlades 19 patienter med högersidig IE med daptomycin, vilket ledde till att preparatet är godkänt för behandling av högersidig endokardit orsakad av *S. aureus* [78]. Det har kommit flera studier där man gett daptomycin i högre doser, ex. en fallserie av hjärtelektrodroinfektioner där mediandosen var 8 mg/kg och success rate var 80 % [95]. Daptomycin har också visat sig vara högradigt aktivt vid in vitro studier mot biofilmbildning för *S. epidermidis* [96].

Kombinationsbehandling med rifampicin och/eller gentamicin rekommenderas av brittiska guidelines [97], eftersom man funnit resistensutveckling vid singelbehandling med daptomycin. Dock saknar denna rekommendation annan dokumentation.

Daptomycin är ett behandlingsalternativ vid behandling av högersidig endokardit orsakad av MRSA och MRSE och vid vänstersidig endokardit orsakad av MRSA och MRSE vid MIC för vancomycin ≥ 2 . Det kan också vara ett alternativ vid CIED infektion och vid poliklinisk behandling av endokardit. Kontroll av CK-värde rekommenderas, dels utgångsstatus och sedan en gång i veckan under behandling. Tätare kontroller rekommenderas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Linezolid

Linezolid verkar via oxazolidinoner som interfererar med den bakteriella proteinsyntesen. Linezolid har en baktericid effekt mot streptokocker (inklusive pneumokocker) och har en bakteriostatisk effekt mot stafylokocker och enterokocker. Den antibakteriella effekten är främst relaterad till tid över MIC, men AUC över MIC verkar ha viss betydelse mot vissa bakterier, t.ex. *S. aureus*. En postantibiotisk effekt på 3-4 timmar har observerats *in vivo* för stafylokocker och streptokocker. Linezolid har god aktivitet mot stafylokocker (inklusive MRSA), enterokocker och streptokocker. Det finns fallbeskrivningar där linezolid använts vid endokardit (i dosering 600 mg x 2), antingen enbart eller i kombination med rifampicin eller gentamicin framför allt vid behandlingssvikt, och antibiotikaresistens [98, 99]. Inga randomiserade studier finns.

Tabell: Rekommenderad daglig dosering av antibiotika vid endokardit

	Total dos/dag (spridning)	Antal doser/dag
Penicillin G (PcG)	12 g (8-16 g)	4 (6 ^a)
Kloxacillin	12 g (8-16)	4 (6 ^a)
Ampicillin	12 g (8-16)	4 (6 ^a)
Cefotaxim	6 g (6-9)	3
Ceftriaxon	2-4 g	1
Aminoglykosid	3 mg/kg ^b	1-2
Vancomycin	45 mg/kg (30-60)	2-3
Rifampicin	600-900 mg	2
Daptomycin	6-10 mg/kg ^c	1

a I svåra fall av IE kan 6-dos regimen övervägas

b Vid IE orsakad av *S. aureus* rekommenderas dosering 5 mg/kg/dygn under de första 5 behandlingsdygnen.

c Vid högersidig endokardit orsakad av *S. aureus*, MRSA endokardit med MIC ≥ 2 för Vancomycin, alternativ vid pacemakerendokardit.

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 *startas* innan resultat från blododlingar föreligger. 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 2008 – maj 2012 (n=947) utgör streptokocker 34 %, *S. aureus* 42 %, enterokocker 10 %, KNS 5 %, övriga (inklusive blandinfektioner) 4 % och odlingsnegativa 3 %.

Den klassiska empiriska terapin med penicillin i kombination med aminoglykosid är *otillräcklig* vid *S. aureus* endokardit. 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. aureus* genes föreligger om endokarditen föregåtts av eller förekommer samtidigt som hudinfektioner, intravenöst drogmissbruk, centrala infarter, pacemaker, eller klaffprotes. Med dessa kriterier kan 77 % av *S. aureus* endokarditerna identifieras [14]. *S. aureus* endokardit 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 patienterna med *S. aureus* endokardit hade endokardit som preliminär inläggningsdiagnos i ett svenskt material [14] och får i allmänhet annan sepsisbehandling än empirisk IE-terapi initialt. Om ovanstående riskfaktorer beaktas i antibiotikavalet blir risken att missa en *S. aureus* endokardit mycket liten. Om *S. aureus* endokardit således kan uteslutas är bensylpenicillin + aminoglykosid ett bra eller mycket bra empiriskt val i c:a 80 % av fallen.

Rekommendation: Empirisk behandling NVE

A. Om *S. aureus* genes är osannolik (A III)

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 4 doser med tillägg av aminoglykosid t.ex. gentamicin eller tobramycin 3 mg/kg/dygn i en dos.

B. Om *S. aureus* genes är sannolik (B III)

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

vid pencillinallergi ej Typ 1 (B III)

ersätts penicillin/kloxacillin med cefotaxim 6-9 g (vid normal njurfunktion) i.v. uppdelat på 3 doser

vid pencillinallergi Typ 1 (B III)

ersätts penicillin/kloxacillin med vancomycin, 30 mg/kg som bolusdos, därefter ges 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme (doseras efter serumkoncentration 15-20 mg/L i dalvärde).

Tabell: Empirisk Behandling av nativ endokardit.

EMPIRISK BEHANDLING AV NATIV ENDOKARDIT		
	Alternativ	Evidens
A Om <i>S. aureus</i> är osannolik	PcG och aminoglykosid	A III
B. Om <i>S. aureus</i> är trolig	Kloxacillin och aminoglykosid	B III
Pc allergi typ I	Vancomycin och aminoglykosid	B III
Pc allergi ej typ I	Cefotaxim och aminoglykosid	B III

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*) [100].

Viridansstreptokocker har i en svensk studie visat sig ha en hög känslighet för penicillin vid endokardit [101].

Penicillinkänsliga stammar med MIC $\leq 0,125$ 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 [102-105], men att 2 veckors penicillinbehandling är otillräcklig [106]. Kombination av penicillin/ceftriaxon med aminoglykosid har en synergistisk effekt *in vitro* och *in vivo* mot viridansstreptokocker [107, 108]. 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 kombinationen penicillin/ceftriaxon och aminoglykosid har samma goda utläkningsfrekvens som 4 v behandling [104, 109, 110]. I studier med 2-veckorsbehandling har man dock exkluderat patienter med komplicerande faktorer, som t.ex. 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 [111, 112] **(B II)**.

Vid behandling av streptokock-endokardit utnyttjas den synergistiska effekten mellan aminoglykosid och betalaktamantibiotika - som inte är koncentrationsberoende. För behandling av alfastreptokockendokardit kan aminoglykosider ges en gång/dag [113].

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 4 doser med tillägg av aminoglykosid t.ex. gentamicin eller tobramycin 3 mg/kg/dygn i endos (vid allergi ersätts penicillin av cefotaxim (ej typ 1) eller vancomycin (typ 1) som vid empirisk behandling).

När MIC-bestämning för penicillin är klar och visar MIC $\leq 0,125$ 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 veckor **(A II)**

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

Penicillinkänsliga stammar med MIC $> 0,125$ mg/L men ≤ 2.0 mg/L samt Abiotrophia och Granulicatella - **B III**

För dessa toleranta streptokocker och för *Abiotrophia defectiva*, *Abiotrophia elegans* och *Granulicatella adjacens* (tidigare kallade "nutritional variant viridans streptococci") är standardbehandlingen med 4 v singelbehandling med penicillin otillräcklig [114]. Hårda data från kliniska behandlingsstudier saknas i stort sett helt. Relaps av 4 veckors behandling med ceftriaxon har rapporterats [115].

Rekommendation:

(B III)

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 4 doser i 4 v. tillägg av aminoglykosid t.ex. gentamicin eller tobramycin 3 mg/kg/dygn i endos i 2 v (vid allergi ersätts penicillin av cefotaxim (Ej typ 1) eller vancomycin (typ 1) 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 ≥ 4.0 mg/L

Enstaka fall finns rapporterade i litteraturen [116-118].

Vancomycin rekommenderas.

Rekommendation: (B III)

Vancomycin, initialt ges 30 mg/kg som bolusdos. Därefter ges 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme (doseras efter serumkoncentration: mål 15-20 mg/L i dalvärde) i 4-6 veckor.

Tabell: Behandling av NVE orsakad av alfastreptokocker och *S. bovis*

MIC	Alternativ	Behandlingstid (veckor)	Evidens
≤ 0.125 mg/L okomplicerad ¹	PcG eller Ceftriaxon och Aminoglykosid	2 2	A II
≤ 0.125 mg/L komplicerad	PcG eller Ceftriaxon	4 4	A II
>0.125 – ≤ 2 mg/L eller Abiotrophia och Granulicatella	PcG och Aminoglykosid	4 2	B II
Pc allergi typ I	Vancomycin och Aminoglykosid	4 2	B III
Pc allergi ej typ I	Cefotaxim och Aminoglykosid	4 2	
≥ 4 mg/L	Vancomycin	4	B III

¹ Inga tecken till komplikationer som septiska embolier, hjärtsvikt och extravalvulär infektion

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 4 doser i 4 v (vid allergi ersätt penicillin av cefotaxim (ej typ 1) eller vancomycin (typ 1) som vid empirisk behandling). Denna behandling kan även ges till pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet (MIC 0,125-2,0 mg/L). Kombinationsbehandling med aminoglykosid har ej kunnat påvisa förbättrat resultat vid endokardit orsakad av Streptococcus grupp B enligt studie från svenska IE-registret [119].

Tabell: Behandling av NVE orsakad av beta-haemolytiska streptokocker och pneumokocker (MIC ≤ 2.0 mg/L).

	Alternativ	Duration (veckor)	Evidens
	PcG	4	B III
Pc allergi typ I	Vancomycin	4	B III
Pc allergi ej typ I	Cefotaxim	4	

Antibiotikabehandling vid endokardit orsakad av enterokocker

Enterokocker är mer resistenta 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. För vildtypsdistributionen av *E. faecalis* är skillnaden i MIC-90 värden för PcG stor, mellan 1 och 16 mg/L, medan värdena för ampicillin är mellan 0,5 och 4 mg/L. 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 krävs hög dos för att uppnå utläkning, sannolikt p.g.a.. diffusionshinder för teicoplanin in i vegetationen. Det finns även en betalaktamasmedierad resistens, beskriven främst hos *E. faecalis*. *Vancomycinresistens hos E. faecium har beskrivits i Sverige under de senaste åren (SMI) men något fall av IE finns ännu inte beskrivet*

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 (>128 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 [120-125]. I en stor behandlingsstudie från Sverige baserat på det svenska endokarditregistret erhöles utläkning i 81 % av fallen med median enbart 15 dagars aminoglykosidtillägg [126].

Ampicillin rekommenderas som förstahandsval av cellväggsaktivt antibiotikum på grund av högre aktivitet emot enterokocker. En studie av biverkningar efter mer än tio dagars intravenös betalaktambehandling 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 [127]. I okomplicerade fall av enterokock-IE kan kombinationsbehandling med cellväggsaktivt preparat och aminoglykosid ges under 2 veckor, varefter behandling fullföljs 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 ($\text{MIC} \leq 128$ mg/L):

1. Ampicillinkänslig ($\text{MIC} \leq 4$ mg/L) enterokock (A II):

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

aminoglykosid t.ex. gentamicin¹ 3 mg/kg/dygn uppdelat på 2 doser i 2 veckor

¹*E. faecium*: användes gentamicin eller amikacin.

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

2. Ampicillinresistent ($\text{MIC} > 4$ mg/L), vancomycinkänslig enterokock samt vid penicillinallergi (B II):

Vancomycin, initialt ges 30 mg/kg som bolusdos. Därefter ges 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme (Doserar efter serumkoncentration: Mål: 15-20 mg/L i dalvärde).

Behandlingstid 4-(6) v.

med tillägg av aminoglykosid t.ex. gentamicin¹ 3 mg/kg/dygn uppdelat på 2 doser i 2(-4) veckor.

¹*E. faecium*: användes gentamicin eller amikacin.

Om höggradig aminoglykosidresistens ($\text{MIC} > 128$ 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 betalaktambehandling ampicillin (3 g x 4) och ceftriaxon (4 g x 1) [128, 129] under 6 veckor kan också övervägas vid fall orsakade av *E. faecalis*. Aminopenicilliner binder till penicillin-bindande protein (PBP) 4 och 5, medan ceftriaxone (och cefotaxim) kan binda till PBP 2 och 3 och därmed ge en baktericid, synergistisk effekt. Denna effekt har ej observerats för *E. faecium*-isolat.

Antibiotikabehandling vid endokardit orsakad av *S. aureus*

I Sverige är > 99 % av blododlingsisolaten orsakade av *S. aureus* MSSA (SMI) varför kloxacillin är förstahandsbehandling vid *S. aureus*endokardit.

Goda resultat ses med 4-6 v. kloxacillin som singelbehandling [84, 130]. Olika doseringar av kloxacillin har inte jämförts. Doser som använts i studierna är i allmänhet kloxacillin eller dikloxacillin 12 g/d uppdelat på 6 doser. I Sverige rekommenderas 4 doser/dygn. Tillägg av aminoglykosider har inte visat någon ökad utläkning i en prospektiv multicenterstudie [131]. Syftet med tillägg av en aminoglykosid är att få en snabb avdödning men detta måste vägas mot risken för njurtoxicitet som har påvisats även vid korttidsbehandling [132, 133]. Aminoglykosid ges i max 5 dygn i fall med svår sepsis eller septisk chock eftersom kombinationen visat snabbare avdödning av bakterier både *in vitro* och *in vivo*. Behandling med penicillinastabilt penicillin är överlägset glykopeptidantibiotika (d.v.s. 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 eller fynd av meticillinresistens, blir infektionen betydligt mer svårbehandlad. En randomiserad studie avseende daptomycin jämfört med konventionell behandling med vancomycin och aminoglykosid vid *S. aureus*bakteriemi visade att daptomycin fungerar vid högersidig endokardit. Antalet endokarditer i studien är för litet för att uttala sig om vilken behandling som är att föredra [78].

Dock finns visst stöd för att använda daptomycin om MIC för vancomycin för den isolerade stammen är > 1 mg/L [134] förutsatt att stammen är känslig för daptomycin. Daptomycin doseras i normalfallet med 6 mg/kg x 1. Vissa data talar för att använda en högre dos daptomycin, 8-10 mg/kg, vilket skulle kunna ge bättre effekt och vara utan ökad biverkningsfrekvens.

Behandling av vänstersidig NVE orsakad av *S. aureus* (MSSA)

Rekommendation:

(B III)

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

I fall med patienter med svår sepsis eller septisk chock kan tillägg av aminoglykosid övervägas t.ex. gentamicin 5 mg/kg mg/kg/dygn x 1 i 3-5 dygn (evidensgrad för aminoglykosidillägg C III).

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

vid pencillinallergi ej Typ 1

(B III)

ersätts kloxacillin med cefotaxim 6-9 g/d (vid normal njurfunktion) i.v. uppdelat på 3 doser.

vid penicillinallergi Typ I

(B III)

ersätts kloxacillin med vancomycin, initialt en dos på 30 mg/kg, därefter 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme. Dosjustering för att uppnå en serum dalkoncentration på 15-20 mg/L.

Vid allergi mot vancomycin och isolerad bakterie med MIC för vancomycin ≥ 2 mg/L kan daptomycin väljas.

Vid verifierat/misstänkt CNS engagemang (olika kliniska bilder förekommer, infarkt utan uppenbara infektionstecken på CT hjärna och/eller meningit sannolikt vanligast) bör cefotaxim 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. Vid andra extrakardiella infektionsfoci kan längre behandling bli aktuell med uppföljande p.o. antibiotikabehandling.

Tabell: Behandling av vänstersidig NVE orsakad av meticillinkänslig *Staphylococcus aureus*

	Alternativ	Behandlingstid veckor (v)	Evidens
	Kloxacillin	4-(6)v	B III
Pc allergi typ I	Vancomycin	4-(6) v	B III
Pc allergi ej typ I	Cefotaxim	4-(6) v	B III

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

MRSA endokardit förekommer hos äldre patienter, vid njurinsufficiens och har beskrivits vid intravenöst missbruk [66, 135]. Enstaka fall har rapporterats från Sverige. Mortaliteten har beskrivits som högre vid MRSA endokardit än vid MSSA endokardit [66]. Om patienten är koloniserad med MRSA och det finns misstanke om endokardit kan vancomycinbehandling ges. Det finns en ökande dokumentation talande för att daptomycin är likvärdigt vancomycin i de situationer när betalaktamantibiotika inte kan användas [78, 136]. Speciellt i de fall där MIC för vancomycin är > 1mg/L [134]. Därför bör MIC för vancomycin, för den aktuella stammen efterfrågas. Den normala dosen daptomycin är 6 mg/kg x 1 men doser kring 10 mg/L har visat sig ha bättre effekt, motverka utveckling av resistens och ha god biverkningsprofil [137]. Vid MIC ≥ 2 för Vancomycin bör annan behandling, t.ex. daptomycin i dosering 6-10 mg/kg övervägas, eventuellt i kombination med rifampicin eller gentamicin (se under daptomycin ovan).

Rekommendation (B III):

Vancomycin, initialt en dos på 30 mg/kg, därefter 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme. Dosjustering för att uppnå en serumdalkoncentration på 15-20 mg/L

Vid terapisivikt på vancomycin och MIC för vancomycin ≥ 2 mg/L kan daptomycin väljas.

Behandlingstiden bör vara 4-6 veckor.

I fall med allvarlig sepsis kan tillägg av aminoglykosid t.ex. gentamicin eller tobramycin 5 mg/kg/dygn x 1 i 3-5 dagar övervägas.

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

Tabell: Vänstersidig NVE orsakad av meticillin-resistent *Staphylococcus aureus*.

Alternativ	Duration veckor (v)	Evidens
Vancomycin	4-(6) v	A III

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 [138, 139].

Flera randomiserade studier visar att 2 v kombination betalaktamantibiotika med aminoglykosid ger mycket god utläkning [140-144]. Emellertid har komplicerade fall oftast exkluderats från dessa studier (t.ex. patienter med abscess i hjärtat, 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 [145] trots att kombinationen ter sig synergistisk *in vitro*. Eftersom bara en studie föreligger är inte stödet för singelbehandling 2 v lika tungt som för kombinationsbehandling.

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

Data i en randomiserad studie avseende daptomycin jämfört med konventionell behandling kan tolkas som att daptomycin inte är sämre än vancomycin vid högersidig endokardit, dock saknar studien power att visa detta med säkerhet [78].

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 4 doser i 2 v med tillägg av aminoglykosid t.ex. gentamicin 3 mg/kg x 1 i 2 v.

Alternativ vid okomplicerade fall (A III)

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

uppdelat i 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 4 doser i 4-6 v

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

Vid meticillinresistens

Byts kloxacillin till vancomycin, initialt en dos på 30 mg/kg, därefter 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme.

Dosjustering för att uppnå en serum dalkoncentration på 15-20 mg/L.

Vid allergi och MIC för vancomycin ≥ 2 mg/L kan daptomycin väljas.

Penicillinallergi typ 1

Antibiotikaval och behandlingstid som för vänstersidig endokardit

Tabell: Behandling av högersidig NVE hos IVDU orsakad av meticillin-känslig *Staphylococcus aureus* (MSSA).

	Alternativ	Behandlingstid (veckor)	Evidens
Okomplicerad ¹	Kloxacillin	2	A III
	+/- Aminoglykosid	2	A III
Komplicerad	Kloxacillin	4-6	A III
Pc allergi typ I	Vancomycin	4	A III
	Daptomycin	4	
Pc allergi ej typ I	Cefotaxim	4	A III

¹Okomplicerad NVE: inga tecken till septiska embolier undantaget lungemboli

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* (*Aggregatibacter*), *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 4 doser i 4 v annars

Cefotaxim (6-9 g)/ dygn i.v. uppdelat i 3 doser i 4 veckor.

Vid typ I allergi T Ciprofloxacin 1000 mg po/800mg iv uppdelat i två doser i fyra veckor.

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 byts till cefotaxim (6-9 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i 3 doser. Behandlingstid 4-6 veckor. Tillägg av aminoglykosid t.ex. gentamicin eller tobramycin 3 mg/kg i en dos 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 ca 0,4 %/år. Under de första månaderna efter operation orsakas PVE ofta av nosokomiala bakterier, vanligen KNS och *S. aureus* men även gramnegativer och svamp. Vid sen PVE (>1 år efter op.) dominerar streptokocker. Bakterier isolerade vid tidig PVE har ofta ett besvärligare resistensmönster.

Det svenska endokarditregistret 2008 – maj 2012 omfattar 228 fall med definitiv PVE. Där utgör streptokocker 27 %, *S. aureus* 29 %, KNS 11 %, enterokocker 14 %, övriga och blandinfektion 14 % och odlingsnegativa 3 %.

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 annulus eller som gett myokardabscess där operation av någon orsak inte är möjlig kan behandlingstiden bli betydligt längre än standardrekommendationen. Förkortad antibiotikabehandlingstid (2 v), som fungerar på nativ klaffendokardit orsakad av känsliga streptokocker och högersidig *S. aureus* endokardit, är inte möjlig vid PVE. Rifampicin interagerar med bl.a. warfarin och kräver dosökning av warfarin, eller att man under en period övergår till annan typ av antikoagulantia (t.ex. heparin).

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. 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 en dos på 30 mg/kg, därefter 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme. Dosjustering för att uppnå en serum dalkoncentration på 15-20 mg/L.

med tillägg av

aminoglykosid t.ex. gentamicin 3 mg/kg/dygn i två doser dagligen

Tabell: Empirisk behandling av protesendokardit.

EMPIRISK BEHANDLING AV PROTESENDOKARDIT

Vancomycin och

aminoglykosid

PVE 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*/*S. equinus* (ex. *S. gallolyticus* och *S. infantarius*) [100]. Vid behandling av streptokockendokardit utnyttjas den synergistiska effekten mellan aminoglykosid och betalaktamantibiotika - som inte är koncentrationsberoende - utan kräver en serumkoncentration av aminoglykosid (gentamicin, netilmicin, eller tobramycin) på endast 1-3 mg/L. För behandling av alfastreptokocker vid protesendokardit kan aminoglykosider ges en gång/dag.

Pencillinkänsliga stammar med MIC ≤ 0,125 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 [103].

Rekommendation i 1:a hand (B III)

Bensylpenicillin 12 g/d (8-16 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 4 doser i 4-6 v med tillägg av aminoglykosid t.ex. gentamicin eller tobramycin 3 mg/kg/dygn i endos 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 4 doser i 6 v.

vid pencillinallergi ej Typ 1 (B III)

ersätts penicillin med cefotaxim 6-9 g/d (vid normal njurfunktion) i.v. uppdelat i 3 doser.

vid pencillinallergi Typ 1 (B III)

ersätts penicillin med vancomycin, initialt en dos på 30 mg/kg, därefter 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme. Dosjustering för att uppnå en serum dalkoncentration på 15-20 mg/L.

Penicillinkänsliga stammar med MIC > 0.125 mg/L samt Abiotrophia och Granulicatella – B III.

Rekommendation (B III)

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

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

Penicillinresistenta stammar med MIC ≥ 4.0 mg/L

Enstaka fall finns rapporterade i litteraturen [116-118].

Vancomycinbehandling kan övervägas.

Vancomycin, initialt en dos på 30 mg/kg, därefter 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme. Dosjustering för att uppnå en serum dalkoncentration på 15-20 mg/L i 6 v.

Tabell: Behandling av PVE orsakade av alfastreptokocker.

MIC	Alternativ	Behandlingstid (veckor)	Evidens
≤ 0.125 mg/L	PcG och Aminoglykosid	4-6 2	B III
Pc allergi typ 1	Vancomycin och Aminoglykosid	4-6 2	B III
Pc allergi ej typ 1	Cefotaxim och Aminoglykosid	4-6 2	
> 0.125-2.0 eller Granulocytella och Abiotrophia spp	PcG och Aminoglykosid	6 2	B III
Aminoglykosider kontraindicerat	PcG	6	B III
≥ 4.0 mg/L	Vancomycin	6	B III

PVE orsakad av enterokocker

Avsevärda resistensproblem kan förekomma. Stammen bör MIC-testas för penicillin, ampicillin och vancomycin, betalaktamastestas och testas för ev. höggradig aminoglykosidresistens. För enterokocker som är känsliga för ampicillin och aminoglykosid kan den kombinationsbehandlingen vara framgångsrik [122, 126, 146]. Även vid aminoglykosidresistens kan synergismen aminoglykosid - betalaktamantibiotika utnyttjas om resistensen inte är höggradig. Resistensen kan vara olika för de olika aminoglykosiderna [147]. Vid höggradig aminoglykosidresistens (ex. MIC gentamicin ≥ 128 mg/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.

Vid analys från svenska endokarditregistret framkommer att vid 63 utläkta fall 1995-2007 gavs antibiotikabehandling median 41 dagar, och aminoglykosid median 21 dagar. Under perioden 2008-april 2012 erhöll 20 utläkta fall median 42 dagars behandling, aminoglykosid median 25 dagar. Detta föranleder som slutsats att aminoglykosidbehandling bör kunna begränsas till högst 4 veckor.

Rekommendation: Ampicillin (MIC ≤4 mg/L) och aminoglykosidkänslig stam MIC ≤128 mg/L (B III)

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

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

Vid höggradig resistens mot alla aminoglykosider (MIC >128 mg/L) - B III

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

Kombinationsbehandling med dubbla betalaktamantibiotika ampicillin (3 g x 4) och ceftriaxon (4 g) kan vara aktuell [128, 129].

Vid ampicillinresistens (MIC > 4 g/L) eller penicillinallergi (B III)

Vancomycin, initialt en dos på 30 mg/kg, därefter 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme. Dosjustering för att uppnå en serum dalkoncentration på 15-20 mg/L i 6 veckor med tillägg av aminoglykosid t.ex. gentamicin 3 mg/kg i uppdelat i 2 doser i 4-6 v.

PVE orsakad av stafylokocker (*S. aureus* och KNS)

KNS vid sen PVE är ofta kloxacillinkänslig [85] och behandlas då på samma sätt som MSSA. Det finns starkt stöd för att kombinationsbehandling är nödvändig vid stafylokockendokardit i klaffprotes [146]. Rifampicin är en viktig del i behandlingen av PVE om stammen är känslig [85, 146, 148, 149]. Det finns en ackumulerad experimentell och klinisk kunskapsbas som talar för att speciellt vid främmandekroppsinfektioner 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. Om man insätter rifampicin tidigt i behandlingen då det finns en stor population med replikerande bakterier finns risk för resistensutveckling. Därför är det ur teoretisk synpunkt fördelaktigt att vänta 5-7 dagar med att sätta in rifampicin då bakteriebördan har reducerats [150]. Vid aminoglykosidresistens kan en modern kinolon komma ifråga i kombinationen istället för aminoglykosid [148, 151].

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 4 doser i 4-6 v. med tillägg av aminoglykosid t.ex. gentamicin eller tobramycin 3 mg/kg/dygn i 2 uppdelade doser i 2 v. Rifampicin 600-900 mg i 2 doser p.o. (eller i.v.) ges efter 5-7 dagar i 4-6 veckor.

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 ges 30 mg/kg som bolusdos. Därefter ges 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme (Doserar efter serumkoncentration: Mål: 15-20 mg/L i dalvärde) i 4-6 veckor. Vid MIC för vancomycin ≥ 2.0 mg/L kan daptomycin 6-10 mg/kg väljas, eventuellt i kombination med rifampicin och gentamicin.

vid aminoglykosidresistens byts aminoglykosid ut mot

kinolon efter resistensmönster

vid penicillinallergi ej typ I

byts kloxacillin ut mot cefotaxim 6-9 g/d (vid normal njurfunktion) i.v. uppdelat i 3 doser.

vid penicillinallergi typ I

byts kloxacillin ut mot vancomycin, initialt 30 mg/kg som bolusdos. Därefter ges 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme (Doserar efter serumkoncentration: Mål: 15-20 mg/L i dalvärde) i 4-6 v. Vid MIC för vancomycin ≥ 2.0 mg/L kan daptomycin 6-10 mg/kg väljas, eventuellt i kombination med rifampicin och gentamicin.

Tabell: Behandling av PVE orsakade av stafylokokker

	Alternativ	Behandlingstid (veckor)	Evidens
Meticillin känslig	Kloxacillin och Aminoglykosid och Rifampicin	4-6	B III
		2	
Pc allergi ej typ I	Cefotaxim och Aminoglykosid och Rifampicin	4-6	B III
		4-6	
		2	
Meticillin resistent eller Pc allergi typ I	Vancomycin och Aminoglykosid och Rifampicin	4-6	B III
		2	
		4-6	

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.

Rekommendation:

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

Vid betalaktamasproducerande stam: Cefotaxim 6 g/d (6-9 g beroende på vikt, ålder och njurfunktion) i.v. uppdelat i 3 doser 6 veckor.

Vid typ I allergi: T. Ciprofloxacin 1000 mg po/800mg i.v. uppdelat i två doser i fyra 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 som bolusdos. Därefter ges 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme (Doserar efter serumkoncentration: Mål: 15-20 mg/L i dalvärde) i 4-6 veckor, med tillägg av aminoglykosid i tvådos i 2 veckor samt rifampicin 600-900 mg/ dygn efter 1 vecka i två doser rekommenderas i 4-6 v.

Poliklinisk behandling av IE

Faktaruta: Poliklinisk behandling av endokardit.

De första 2 behandlingsveckorna bör ske på sjukhus och patienter som accepteras för poliklinisk behandling ska:

1. Ha svarat snabbt på insatt behandling, d.v.s. blivit feberfria inom en vecka
2. Inte ha drabbats av komplikationer (embolier, akut hjärtsvikt och infektionsspridning utanför klaffplanet) samt
3. Inte tillhöra någon högriskgrupp (högvirulent patogen, PVE, pacemaker) (B III).

Antibiotikaregimer:

Alfastreptokocker, fullt pc känsliga, MIC $\leq$ 0,125 mg/L

- Ceftriaxon 2 g x 1 i.v. (B III) alternativt,

- Vancomycin (kan ej ersättas av teicoplanin) initialt 30 mg/kg. Därefter ges 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme (doserar efter serumkoncentration). Mål: 15-20 mg/L dalvärde (B III).

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 [102, 105, 111, 112]. Dessa patienter har behandlats med bencyclen eller ceftriaxon, ensamt eller tillsammans med aminoglykosid. Beträffande övriga etiologier till IE är erfarenheten av poliklinisk behandling än mer begränsad, exempelvis finns bara ett fåtal fall av poliklinisk behandling vid *S. aureus* orsakad IE redovisat [152-154].

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 [9, 105, 155]. 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, d.v.s. blivit feberfria inom 1 vecka. (B III)

Genomförande av poliklinisk behandling

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 [9, 153, 155].

Poliklinisk behandling kan övervägas efter 1 v till patienter med okomplicerad IE orsakad av lågvirulent 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 (*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.

Ceftriaxon och vancomycin är lämpliga antibiotikaval vid poliklinisk behandling, men även teicoplanin (ej stafylokocker) och daptomycin kan övervägas.

Antibiotikadoseringen och behandlingstiden är densamma för respektive patogen som vid slutenvårdsbehandling (se faktaruta).

Antibiotikabehandling efter hjärtkirurgi under aktiv endokardit

Kirurgisk intervention är nödvändig hos 20-40 % av patienterna med pågående endokardit. Tidig kirurgi har blivit vanligare under de senaste åren och har förbättrat överlevnaden fr.a. för patienter med stafylokockinfektion.

I frånvaro av studier har man postoperativt tidigare använt standardiserade behandlingstider, oftast 4 - 6 veckor, oberoende av etiologi [177, 178]. Den längre behandlingstiden rekommenderades vid extravalvulär utbredning av infektionen (förekomst av abscesser, fistlar, pseudoaneurysm) [179]. 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 [180].

Patienter med positiv peroperativ klaffodling löper högre risk för relapsendokardit än övriga och bör därmed alltså starta behandling på nytt i 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. Detta beror bl.a. på stafylokockers benägenhet att bilda abscesser perivalvulärt.

Faktaruta: Antibiotika efter endokarditkirurgi (BII).

Initial planerad antibiotikabehandling skall alltid fullföljas.

Postoperativ behandling:

- Om infektion begränsas till den bortopererade klaffen och max 2 veckor planerad behandling återstår 2 veckor.

- Om infektion i klaffringen, abscess, stafylokocketiologi, eller växt i peroperativ klaffodling/elektrododling 4 veckor.

- Om operationsindikation är rent hemodynamisk och operation sker mot slutet av behandlingstid räcker det att fullfölja denna

Postoperativt val av antibiotikaregim:

Diskussion har förekommit huruvida man postoperativt efter klaffbyte skall ge behandling enligt protesendokardit-schema. En retrospektiv studie från Mayo-kliniken [181] kan inte verifiera någon ytterligare nytta med sådan kombinationsterapi.

Enligt svenska endokardit-registret 1995 – 2007 är relaps sällsynt efter utförd klaffkirurgi under behandlingstid (kirurgi i medeltal efter 2 veckors behandling) oberoende av given antibiotika. Follow-up har anmälts för 346 av 645 överlevande fall, där 5 (1.4 %) patienter hade relaps median 2 månader postoperativt.

Rekommendation i normalfallet är att obligatorisk postoperativ antibiotikaregim som vid PVE ej är nödvändig.

Svampendokardit

Några karakteristika särskiljer svampendokardit från endokardit av annan genes.

Totalmortaliteten i litteraturen 1990-95 var 59 % [182]. I senare studier är mortaliteten vid *Candida* endokardit 30-40 % [183, 184] och vid *Aspergillus* endokardit 82 % [184]. I Sverige dominerar *Candida*, huvudsakligen *Candida albicans* men även fall av *Candida parapsilosis* och *Candida glabrata* har rapporterats. Vegetationerna har ofta stor volym och kan därför utgöra mekaniskt hinder. Omfattande embolisering är vanligt. I en spansk studie hos patienter med candidemi hade 8 % endokardit, 4.7 % (5/106) med TTE och 17.7 % (8/45) med TEE [61].

Blododlingar kan vara negativa, vid aspergillusendokardit är endast 10 % blododlingspositiva [185]. 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 [186]. Notabelt är att ca 40 % har friska klaffar före insjuknandet [182].

Behandlingstiderna blir mycket långa, då 30 % av de överlevande riskerar att få återfall [182]. Svampendokardit är ovanlig och 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.

Kirurgi har generellt rekommenderats, även om det i en serie [183] inte fanns någon signifikant minskad mortalitet bland dem som genomgått kirurgi och dem som enbart fått antimykotisk behandling. Det finns också ett antal publikationer där patienter överlevt utan kirurgi.

Typning och resistensbestämning skall alltid utföras (A III).

Upprepade blododlingar för svamp två ggr i veckan rekommenderas tills negativ blododling.

Djurstudier stöder amfotericin B som förstahandspreparat. I moderna material används vanligen liposomalt amfotericin B. Echocandiner har tillkommit och har blivit ett förstahands behandlingsalternativ vid *Candida* IE där störst erfarenhet finns av caspofungin. Inga randomiserade studier finns. I en prospektiv nationell studie av 15 fall med *Candida*endokardit, användes caspofungin i 10 fall antingen ensamt eller i kombination med andra preparat [187]. Det finns även flera fallbeskrivningar med caspofunginbehandling av *Candida*endokardit [188, 189]. Caspofungin är aktivt mot biofilm. Caspofungin är också aktivt mot *Candida glabrata*, vilken är resistent mot fluconazol. Caspofungin rekommenderas ej vid *Candida parapsilosis* IE. Optimal behandlingstid är inte känd men konsensus råder om att längre behandlingstid än för bakteriell endokardit krävs. Minst 8 veckor i.v. behandling har föreslagits [190] men även något kortare terapier förekommer (B III).

För *C. albicans* har azolpreparat, främst fluconazol, prövats framgångsrikt i enstaka fall [191]. Antagonism kan befaras vid kombinationsbehandling med amfotericin och fluconazol varför sekventiell terapi föredras (B II).

Vid kirurgi rekommenderas minst 6 veckors postoperativ behandling. Om kirurgi ej utförs vid NVE rekommenderas långtidsbehandling med fluconazol (förutsatt att stammen är känslig) i minst 6 månader [191].

Vid protesendokardit orsakad av *Candida* som ej skall opereras rekommenderas livslång suppressionsbehandling med fluconazol (förutsatt att stammen är känslig) [192] (B II).

Faktaruta: Behandlingsrekommendation (gäller *Candida albicans*)

Caspofungin, som av de nya svampmedeln är att föredra vid Candidaendokardit då caspofungin även är aktivt mot *Candida glabrata*, eller Ambisome® 3 mg/kg dagl i 6-8 veckor, följt av fluconazol, 200-400 mg x 1. Vid kirurgi rekommenderas postop behandling minst 6 veckor.

Vid NVE rekommenderas minst 6 månaders behandling om patienten ej skall opereras [191]. Caspofungin i dosering rekommenderas 70 mg dag 1 och därefter vanligen 50 mg/dagligen utifrån vikt (B III). Vid endokardit har caspofungin har även givits i högre dosering 100-150 mg dagligen utan biverkningar [192, 193]. Caspofungin rekommenderas ej vid *Candida parapsilosis* IE.

Vid protesendokardit orsakad av Candida som ej skall opereras rekommenderas livslång suppressionsbehandling med fluconazol (förutsatt att stammen är känslig) [192] (B III).

Faktaruta: Svampendokardit.

Typning och resistensbestämning och skall alltid utföras (A III)

Tidig kontakt med thoraxkirurg (A III) se operationsindikationskapitlet

Rutiner för svampdiagnostik vid klaffkirurgi, odling och molekylärbiologisk analys med PCR och 18 S rRNA sekvensering är väsentligt oavsett blododlingsresultat (A III)!

Antikoagulation och IE

Indikationer för antikoagulation under pågående endokardit skiljer sig inte från indikationer hos övriga patienter. [194]. När endokardit diagnosticeras står ca 25 % av patienterna på antikoagulationsbehandling, vanligen warfarin. Hos två tredjedelar av dessa är indikationen för warfarin förekomst av mekanisk hjärklaffsprotes.

Symtomgivande CNS-komplikationer är vanliga vid IE (15-25 %) och subkliniska CNS-komplikationer kan påvisas hos betydligt fler. Vid *S. aureus*endokardit är incidensen symtomgivande CNS-komplikation 40-50 %. Den neurologiska presentationen är variabel och ibland diffus. Fokala ischemiska skador till följd av embolisering från vegetationer dominerar dock och 2/3 har redan inträffat när diagnosen endokardit ställs. Risken för CNS-komplikationer avtar snabbt efter initierad antibiotikabehandling och efter en veckas effektiv antibiotika drabbas endast 3 % av patienterna av cerebral komplikation [195].

Risken för cerebral blödning har i äldre studier visats vara alarmerande hög vid pågående peroral antikoagulation och samtidig *S. aureus* protesendokardit [196], medan man i andra studier inte funnit förhöjd risk [197, 198]. I en prospektiv kohortstudie påvisades signifikant färre ischemiska cerebrala komplikationer hos patienter med nativ endokardit och pågående antikoagulation vid endokarditdiagnos. Andelen cerebrala blödningar var låg oavsett antikoagulation eller ej (2 %) [199].

Vid neurologiska symtom och pågående antikoagulation

Vid fokala neurologiska symtom hos patient med endokardit och pågående antikoagulation bör, oberoende av bakteriell genes, eventuell blödningskomponent omedelbart klarläggas och ställning tas till reversering av antikoagulationen.

Vid ischemisk stroke utan blödningsinslag rekommenderas vanligen att warfarin ersätts med lågmolekylärt heparin under 1-2 veckor men samråd med neurolog bör ske. Trombolys är kontraindicerad vid förhöjd blödningsrisk och även vid endokardit. Rapporter om enstaka såväl lyckade som misslyckade fall av trombolys vid ischemisk stroke hos endokarditpatienter finns, dock ej hos patienter med pågående antikoagulation då komplikationen inträffar [200, 201]. Akut trombektomi är ett alternativ som rapporterats, men studier saknas [202].

I frånvaro av neurologiska symtom och pågående antikoagulation

Vid *S. aureus*endokardit hos patient med pågående peroral antikoagulation har tidigare rekommenderats att denna skall sättas ut i 1-2 v oberoende av om CNS-komplikationer föreligger eller ej. Under denna period bör i så fall warfarin ersättas av lågmolekylärt heparin i klaffskyddande/terapeutisk dos när PK/INR sjunker under rekommenderad nivå.

I nuläget finns tveksamt vetenskapligt stöd för ovanstående handläggning, men ur praktisk synvinkel finns fördelar eftersom pågående antikoagulantia vid samtidig *S. aureus*sepsis ofta initialt medför svårreglerat PK/INR och dessa patienter inte sällan blir föremål för akut hjärtkirurgi. För patienter med

stafylokockendokardit i protesklaff rekommenderas dessutom rifampicin i den fortsatta behandlingen och oral antikoagulation blir svårstyrd.

För annan genes än *S. aureus* är risken för CNS-komplikationer mindre och det septiska tillståndet vanligen mildare, varför utsättning av warfarin inte rekommenderas.

Faktaruta: Antikoagulation vid IE

Vid ischemisk stroke utan blödningsinslag rekommenderas att warfarin ersätts av lågmolekylärt heparin i 1-2 veckor	C II
Samråd med neurolog om akut behandling (trombektomi) kan bli aktuell i utvalda fall.	C III
Vid cerebral blödning skall uppehåll i antikoagulationen göras	A I
Kompletterande behandling för att reversera warfarineffekten skall omedelbart övervägas.	A II
I frånvaro av neurologiska symtom vid <i>S. aureus</i> endokardit kan övervägas att ersätta warfarin med lågmolekylärt heparin i 1-2 veckor.	C III
Venös trombosprofylax med lågmolekylärt heparin kan ges om så bedöms indicerat.	C III

Trombocythämmande läkemedel vid IE

Vegetationer består av bakterier, fibrin och trombocyter. Man har spekulerat i om vegetationsutvecklingen kan bromsas av trombocythämmande läkemedel (t.ex. acetylsalicylsyra, ASA) med åtföljande minskad emboliseringsrisk. Denna teori stöds av djurexperimentella data men en prospektiv randomiserad multicenterstudie visar ingen fördel med tillägg av ASA efter diagnostiserad endokardit - däremot en signifikant ökad blödningsrisk [203]. Avseende pågående behandling med trombocythämmande läkemedel vid IE-diagnos är resultaten divergerande och för/nackdelar sannolikt av mindre betydelse [204, 205].

Faktaruta: Trombocythämmande läkemedel

Trombocythämmande läkemedel bör ej ges som adjuvant behandling vid endokardit	B II
Pågående trombocythämmande behandling behöver ej sättas ut vid endokardit	C II

Operationsindikationer

Endokardit nativ klaff

Kirurgi under akut fas är nödvändigt i 25-40 % av alla IE-fall. Främsta operationsindikationer är progressiv hjärtsvikt p.g.a. klaffläckage, invasiv infektion med irreversibla strukturella skador som abscessbildning, fistlar, aneurysm samt för att förebygga systemiska embolier [62, 211, 212]. 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 %. 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.

Kort duration av antibiotikabehandling innan kirurgi har ej visats ha någon negativ inverkan på postoperativ mortalitet eller morbiditet [212-216].

Resultat från det svenska IE-registret 2008 – april 2012, där 259 (29 %) patienter med nativ endokardit genomgått hjärtkirurgi under initial vårdtid, talar ej heller för ökad mortalitet vid tidig operation. En fjärdedel av patienterna opererades under de första 5 dagarna och 56 % under de första 14 dagarna. Behandlingsmortalitet var 6 % vid kirurgi under de första 5 dagarna, 9 % vid kirurgi under de första 14 dagarna samt 6 % vid kirurgi efter 14 dagar. Behandlingsmortalitet för icke opererade var 13 %.

En del studier har påvisat ökad risk för persisterande infektion eller relaps [217, 218], medan andra ej har kunnat visa detta [219-222].

Vid follow-up i svenska endokarditregistret 2008 - april 2012 för opererade nativa IE patienter (167 pat) har enbart ett fall av sen död registrerats, ett fall med relaps, samt inget fall med behov av senare operation.

En 5-årig prospektiv studie av kirurgi vid nativ endokardit inkluderande 1552 patienter från 28 länder (International Collaboration of Endocarditis – ICE) har analyserats med ”propensity score matching analysis and adjustment for survivor bias”. Där påvisades en absolut risk reduktion (ARR) för dödsfall med - 5.9 % vid kirurgi. Subgrupper med störst nytta var pat med paravalvulära komplikationer (ARR -17.3 %), systemisk embolism (ARR -12.9 %), *S. aureus* infektion (ARR -20.1 %), samt stroke (ARR -13 %;) [223].

Radikal debridering samt val av rekonstruktionsmetod är viktiga för utläkning. Patienterna bör få stafylokocktäckning preoperativt om ej sådan finns i endokarditregimen.

Indikationer för hjärtkirurgi:

A. Hjärtsvikt

Moderat-svår progressiv hjärtsvikt (NYHA-klass 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 [224]. 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 tidiga 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 % [225-228]. 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 % [229], samt 10 % vs 29 % [Svenska IE-registret 2008 – april 2012].

B. Okontrollerad infektion

1. Lokalt okontrollerad infektion

Perivalvulära och paravalvulära infektioner är svåra att diagnostisera, 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 % [230]. Akut hjärtkirurgi är indicerat 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 %) [231]. Närvaro av annulär abscess medförde ej ökad tidig mortalitet i en studie, under förutsättning att abscesshålan radikalt extirperats och någorlunda normal hemodynamik kunnat erhållas. Tidig reinfektionsfrekvens var låg (2 %), trots att mekanisk klaffprotes inopererats [232].

Ett litet antal patienter kan behandlas framgångsrikt utan kirurgi, speciellt de som ej utvecklar hjärtblock, tecken på progression under behandling, klaffflossning eller klaffinsufficiens. Dessa bör följas noggrant med upprepade TEE under behandling, samt minst 2 månader efter att infektionen bedömts som utläkt [224, 233, 234]. Utveckling av pseudoaneurysm bör följas, då sådan kan medföra senare indikation för kirurgi.

2. Fortsatt feber som tecken på terapivikt

Persisterande bakteremi i avsaknad av extrakardiellt fokus indikerar terapivikt, under förutsättning att antibiotikaterapi är givet enligt gällande rekommendationer. Minst en 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 symtom 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 [46]

3. Infektion orsakad av multiresistent organism eller svamp

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 [235].

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.

Svamp – klaffkirurgi rekommenderas i de flesta fall. Dock har ett flertal pat med Candida-infektion rapporterats utläkta med modern terapi med främst echocandiner [183].

C. Vegetationer och risk för embolisering

Vegetation kan påvisas i 80 % av alla fall med definitiv endokardit (Svenska endokarditregistret) men utgör *per se* ej indikation för operation. Embolisering från vegetationerna med åtföljande symtom sker hos 20-60 % av fallen, och tre fjärdedelar av dessa sker innan eller i anslutning till att diagnosen IE först misstänks. Hjärnan drabbas vid hälften av de symtomgivande embolierna, trots att hjärnan enbart erhåller 14 % av blodflödet. Det är därmed uppenbart att många emboliföreteelser till andra organ är asymtomatiska och förblir odiagnostiserade. Även cerebrala embolier kan vara asymtomatiska [236].

Risken för embolier är högst vid *S. aureus* IE medan övriga möjliga riskfaktorer (mitralklaffsengagemang, tidigare embolieepisod, kort symtomduration, kön) ej gått att fastslå. Evidens finns dock numera för att vegetationslängd och rörlighet korrelerar till risk för embolisering. En fransk studie publicerad 2001 som inkluderade datortomografi av hjärna och buk/thorax för att finna tysta embolier, fann högre incidens av embolier vid vegetationer >10 mm (60 %), mobila vegetationer (62 %), och speciellt vid kombinationen uttalat mobila och stora vegetationer (15 mm) (83 %) [237].

Tidig diagnos av IE och snabbt insatt effektiv antibiotikabehandling är enda sättet att medikamentellt minska risken för embolisering och frekvensen avtar redan inom en veckas behandling [195, 238]. Hjärtklaffskirurgi med vegektomi på indikationen stor vegetation och embolirisk kan sannolikt minska risken för embolisering tidigt i förloppet, men kommer således endast ifråga på en mindre subgrupp av patienterna inom första behandlingsveckan.

Faktaruta: Indikationer för hjärtkirurgi vid vänstersidig nativ endokardit

Rekommendationer: Indikation för kirurgi	Timing	Evidens
A. HJÄRTSVIKT		
1. Aorta- eller mitral-IE med svår akut insufficiens eller klaffobstruktion som orsakar refraktärt lungödem eller kardiogen shock.	Akut	A3
2. Aorta- eller mitral IE med fistel till kammare eller perikard som orsakar refraktärt lungödem eller kardiogen shock.	Akut	A3
3. Aorta- eller mitral-IE med svår akut insufficiens eller klaffobstruktion och persisterande hjärtsvikt eller ekografiska tecken på svår svikt (prematur stängning mitralklaff eller pulmonell hypertension)	Snabb	A2
4. Aorta- eller mitral-IE med svår insufficiens men ej akut hjärtsvikt	Elektiv	A2
B. OKONTROLLERAD INFEKTION		
1. Lokalt okontrollerad infektion (abscess, falskt aneurysm, fistel)	Snabb	A2
2. Fortsatt feber och positiv blododling > 7-10 dagar, förutsatt att icke-kardiell orsak är utesluten.	Snabb	A3
3. Infektion orsakad av svamp eller multiresistent organism	Snabb/elektiv	B3
C. FÖREBYGGA EMBOLISERING		
1. Aorta- eller mitral-IE med stora vegetationer (>10 mm) + en eller fler embolieepisoder + adekvat antibiotikaterapi < 7-10 dagar.	Snabb	B3
2. Aorta- eller mitral-IE med stora vegetationer (>10 mm) + andra riskfaktorer för komplicerat förlopp (hjärtsvikt, persisterande infektion, abscess) + adekvat antibiotikaterapi < 7-10 dagar.	Snabb	B3
3. Isolerad stor, mobil vegetation (>15 mm) + adekvat antibiotikaterapi < 7-10 dagar.	Snabb	C3

Akut; kirurgi inom 24 timmar, Snabb; kirurgi inom ett par dagar, Elektiv; efter minst 1-2 veckors antibiotikaterapi

Endokardit protesklaff

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 [217]. 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 [239-242]. Dock har tidigare rapporterats risk för relaps av PVE (6-15 %) och ny klaffkirurgi p.g.a. relaps av PVE eller protesdysfunktion behöver då utföras i 18-26 % av dessa fall.

Nyare data beträffande protes-endokarditer (PVE) kan erhållas från det svenska IE-registret 2008 - april 2012, där 60 (30 %) patienter med PVE genomgått hjärtkirurgi under initial vårdtid. Dessa data talar ej för ökad postoperativ mortalitet eller morbiditet. 28 % av patienterna opererades under de första fem dagarna och 66 % under de första 14 dagarna. Behandlingsmortalitet var 6 % vid kirurgi under de första fem dagarna, 10 % vid kirurgi under de första 14 dagarna samt 7 % vid kirurgi efter 14 dagar. Behandlingsmortalitet för icke opererade var 12 %.

Vid follow-up av akut opererade PVE patienter 2008 – april 2012 har en patient krävt reoperation, inga fall med sen död eller relaps har rapporterats. För PVE patienter där kirurgi ej utförts under vårdtid har senare kirurgi krävts i tre fall, relaps ett fall, samt sen död sju fall.

En femårig prospektiv studie av protesendokardit med 556 inkluderade patienter, samt en retrospektiv studie (International Collaboration of Endocarditis – ICE), har ej kunnat påvisa någon signifikant minskning av in-hospital mortalitet med kirurgi under vårdtid [243, 244].

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 [32, 233, 245].

Faktaruta: Indikationer för hjärtkirurgi vid protesendokardit

<i>Rekommendationer: Indikation för kirurgi</i>	<i>Timing</i>	<i>Evidens</i>
A. HJÄRTSVIKT		
1. PVE med svår protesdysfunktion (klafflossning eller obstruktion) som orsakar refraktärt lungödem eller kardiogen shock.	Akut	A3
2. PVE med fistel till kammare eller perikard som orsakar refraktärt lungödem eller kardiogen shock.	Akut	A3
3. PVE med svår protesdysfunktion och persisterande hjärtsvikt.	Snabb	A2
4. Svår klafflossning utan hjärtsvikt	Elektiv	B3
5. PVE orsakad av stafylokocker eller gramnegativa bakterier (vanligen tidig PVE)	Snabb/elektiv	C3
B. OKONTROLLERAD INFEKTION		
1. Lokalt okontrollerad infektion (abscess, falskt aneurysm, fistel)	Snabb	A2
2. PVE med fortsatt feber och positiv blododling > 7-10 dagar, förutsatt icke-kardiell orsak är utesluten.	Snabb	A3
3. PVE orsakad av svamp eller multiresistent organism	Snabb/elektiv	B3
C. FÖREBYGGA EMBOLISERING		
1. PVE med återkommande emboli + adekvat antibiotikaterapi < 7-10 dagar.	Snabb	C3
2. PVE med stora vegetationer (>10 mm) + andra riskfaktorer för komplicerat förlopp (hjärtsvikt, persisterande infektion, abscess) + adekvat antibiotikaterapi < 7-10 dagar.	Snabb	B3
3. PVE med isolerad stor, mobil vegetation (>15 mm) + adekvat antibiotikaterapi < 7-10 dagar.	Snabb	C3

Akut; kirurgi inom 24 timmar, Snabb; kirurgi inom ett par dagar, Elektiv; efter minst 1-2 veckors antibiotikaterapi

Neurologiska komplikationer och hjärtkirurgi

Akut hjärtkirurgi är ej kontraindicerat vid endokardit som komplicerats av neurologiska symtom annat än vid påvisad intrakraniell blödning eller om den neurologiska prognosen bedöms som dålig per se (A II). I en stor studie av 214 kirurgiskt behandlade endokarditpatienter hade en tredjedel akuta neurologiska symtom preoperativt (CT verifierad ischemisk stroke i > 90 % av fallen). 34 % av patienterna med neurologisk komplikation opererades inom 24 timmar mot 13 % i gruppen utan preoperativa neurologiska symtom. Åldersjusterad perioperativ mortalitet (inom 30 d från operation) var 14 % och skiljde sig ej mellan patienter med och utan preoperativa neurologiska symtom. 70 % av de överlevande patienterna med preoperativa neurologiska symtom återfick full neurologisk funktion. Patienter med stora infarkter i arteria cerebri medias försörjningsområde hade dock sämre neurologisk prognos [246]. Tidig hjärtkirurgi (inom en vecka efter insatt antibiotika) för patienter med komplicerad endokardit har dock potential att förbättra prognosen även för dessa patienter, men med förhöjd risk för relaps [247].

CT hjärna bör utföras på endokarditpatienter med neurologiska symtom och skall alltid göras när kirurgi övervägs och neurologi föreligger (A I). Vid fynd av intrakraniell blödning rekommenderas MR angiografi för diagnostik av eventuella underliggande mykotiska/infektiösa aneurysm. Konventionell angiografi kan också bli aktuell (B II). Aneurysm bör resecceras eller emboliseras innan hjärtoperation.

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 eventuell operation efter CNS-blödning. Fyra veckor rekommenderas i de flesta sammanhang och har även föreslagits i en nyligen publicerad litteraturgenomgång [248] (A III).

Patienter med tyst CNS-embolisering eller TIA har låg risk för perioperativa neurologiska symtom [249]. Screening med CT hjärna på neurologiskt symtomfria patienter rekommenderas ej (B II).

Faktaruta: Utredning av neurologiska symtom vid endokardit

CT eller MR hjärna vid neurologiska symtom, obligatoriskt om operation planeras (A I)

CT eller MR hjärna rekommenderas ej rutinmässigt inför hjärtoperation av neurologiskt symtomfria patienter (B II)

Lumbalpunktion skall göras om tecken på meningit (B II)

Vid misstanke om infektiösa aneurysm rekommenderas utredning med MR angiografi och/eller konventionell angiografi, samt tidig kontakt med neurokirurg (B II)

Faktaruta: Handläggning av neurologiska komplikationer inför operation

TIA eller tyst cerebral embolisering kontraindicerar ej hjärtkirurgi (A II)

Vid ischemisk infarkt skall kirurgi p.g.a. akut hjärtsvikt, okontrollerad infektion, abscess och kvarstående stor embolisk inte skjutas upp. Om patienten har koma eller dålig neurologisk prognos bör operation avvaktas. (A II)
Efter cerebral blödning bör hjärtkirurgi skjutas upp i minst 4 v (A III)

Endokardit hos barn

Endokardit hos barn är ovanligt i Sverige med en beskriven incidens på 0,3-0,4 episoder/100 000 barn/år [14, 206]. Högst risk löper barn med komplicerade kongenitala vitier oavsett om dessa korrigerats fullständigt eller partiellt. VSD, som tidigare var en vanligare orsak till pediatrik endokardit, sluts oftast idag och VSD-asocierad endokardit är sällsynt. *S. aureus* endokardit hos tidigare friska spädbarn och äldre barn förekommer [207]. Hos neonatalvårdade barn finns CVK-asocierad nosokomial endokardit med bakterier och svamp beskriven [208].

Endokardit hos barn handläggs enligt samma principer som hos vuxna inklusive antibiotikaval. TTE har dock högre sensitivitet hos barn pga bättre transmissionförhållanden och är ofta tillräckligt vid endokarditfrågeställning [209]. *S. aureus* bakteremi hos barn kompliceras av endokardit i 12 % av fallen [210].

Vid utredning av endokarditmisstanke hos barn är det viktigt att säkra tre separata blododlingar, eftersom positiv blododling via kvarliggande katetrar riskerar att medföra överdiagnostik och -behandling.

Poliklinisk endokarditbehandling är inte studerad på pediatrika patienter, men individuell bedömning avseende permissioner i slutskedet av behandlingen får göras.

CIED infektion/hjärtelektroinfektion/infektion av pacemaker- eller ICD-system

Hjärtelektroinfektion/CIED infektion

Cardiovascular implantable electronic device (CIED) innefattar både pacemaker (PM) och inopererade defibrillatorer, implantable cardioverter-defibrillator (ICD). När dessa blir infekterade benämns tillståndet ”CIED infection” i engelskspråkig litteratur. För att slippa en svårhanterad anglicism föreslår vår grupp att man benämner dessa infektioner ”hjärtelektroinfektioner” för att få ett svenskt uttryck. Svagheten med det uttrycket blir att det inte är uppenbart att det innefattar även infektioner i dosfickan. Pacemakerendokardit, vilket var det uttryck som använts i de tidigare versionerna av vårdprogrammet, har å andra sidan svagheten att det varken täcker infektion i dosfickan eller innefatta infektioner av andra CIED än PM. Vi kommer därför i vårdprogrammet att använda omväxlande hjärtelektroinfektion och det kanske mest fullständiga CIED infektion.

Både antalet personer som får en PM eller ICD och det totala antal patienter med sådana ökar ständigt. År 2010 inplanterades 690 PM/miljon invånare och det finns 49 186 aktiva pacemakerbärare i Sverige. År 2010 sattes 120 ICD/miljon invånare in och det finns 4916 ICD-bärare i Sverige (www.pacemakerregistret.se, PMR). Hjärtelektroinfektion, definierat enligt Duke, har en incidens under de tre första månaderna efter insättning eller byte på 0,2 % [156]. Totalt förekommer infektion hos 0,4-1 % av alla pacemakerbärare [156-158]. Det ökande antalet patienter som löper risk att få en infektion och den ökande andelen ICD, som har en högre relativ risk för infektion, gör att det totala antalet infektioner sannolikt kommer att öka framöver [159].

Hjärtelektroinfektion antas uppkomma vid implantationen av det främmande materialet, alternativt vid senare revisioner eller dosbyten. En hypotes är att en latent infektion i den biofilm som bildas runt kablarna kan förklara den ibland mycket långa durationen mellan det senaste kirurgiska ingreppet på pacemakern och symtom på hjärtelektroinfektion. Det kan även förklara svårigheten att eradikera infektionen med endast antibiotikabehandling [160]. Ytterligare en teori avseende uppkomsten är hematogen spridning från ett annat fokus, exempelvis en sårinfektion eller bakterier från munhålan, tarmen eller urinvägarna.

Bakteriologi

Orsakande agens vid hjärtelektroinfektion liknar de vid PVE. Stafylokokker, både *S. aureus* och KNS, är orsaken i 66-94 % av fallen [156-158, 161-163]. Enligt vissa studier finns det ett samband mellan agens och tid efter operation, där *S. aureus* dominerar vid tidiga infektioner, inom sex månader efter implantation, och KNS vid infektioner senare i förlopp [164]. Andra visar att det sambandet är svagare [163]. Andra agens som förekommer vid hjärtelektroinfektioner är alfastreptokokker, enterokokker, *Corynebacterium*, *Propionibacterium acnes*, bakterier i HACEK-gruppen, gramnegativa bakterier inklusive *Pseudomonas* och svamparter.

Symtomatologi

CIED infektioner kan ha helt olika symtomatologi beroende på om det är en lokal infektion i dosfickan eller om infektionen är lokaliserad endast på elektroderna, men ofta föreligger en kombination av dessa symtom.

Vid lokala infektioner är det vanligaste symtomet ömhet och smärta (ibland mångårigt), missfärgning och till slut hudperforation vid dosfickan, vanligen utan feber eller CRP stegring. Hos en hel del patienter förekommer lokala besvär vid dosfickan såsom rodnad, ömhet eller varig infektion, som också kan vara kombinerade med feber. Eventuella lokala besvär kan vara borta när symtom på hjärtelektroinfektionen debuterar, men de kan ha funnits under det senaste året.

Feber utan ett tydligt fokus är dock ofta det dominerande symtomet. Temperaturrehöjningen kan dock vara mycket liten och även vid samtidig bakteriemi kan feber saknas helt. Symtomen på hjärtelektroinfektion är ofta otydliga och diagnosen kan vara svår att ställa. Påtagligt är att febern ofta återkommer gång på gång tills det främmande materialet avlägsnats. Lungemboli finns i litteraturen beskrivet hos 5-41 % av patienter drabbade av hjärtelektroinfektion [156, 158, 161-163].

Handläggning

Handläggningen av patienter med CIED infektion beskrivs i texten och det viktigaste är sammanfattat i rekommendationerna.

Anamnes

Man bör efterfråga typ av CIED, operationsdatum, antal elektroder, tidpunkter för eventuella ingrepp på utrustningen. Om dessa uppgifter är svåra att få fram kan Pacemakerregistret kontaktas för att få korrekta uppgifter, se kontaktuppgifter på hemsidan www.pacemakerregistret.se.

Vidare bör man penetrera aktuella eller tidigare dosfickebesvär. Man bör även fråga efter sårinfektioner, tandbesvär, urinvägsinfektioner eller andra tillstånd som kan innebära bakteriemi, eller om patienten har vårdats för någon bakteriemi under de senaste månaderna.

Diagnostik

Vid hjärtelektrodingektion väger man, förutom sedvanliga endokarditkriterier, in recidiverande bakteriemi med samma mikroorganism, tecken på dosfickinfektion och lungembolism. Blododling ska utföras på patienter med CIED med feber utan klart fokus, långdragna och recidiverande dosfickebesvär, eller feber som ej svarar på given behandling. Vid misstanke om hjärtelektrodingektion ska TEE väljas för att påvisa eventuella vegetationer på kablar eller i anslutning till dem. TEE har i de studier som finns visat sig vara klart överlägset TTE, varför TTE inte kan ses som tillräckligt för att utesluta eller verifiera en infektion. TEE har en sensitivitet på 67-96 % jämfört med 18-30 % för TTE [156, 161-163]. Lungröntgen bör utföras dels på frågeställning om sviktbild, men också för att identifiera multipla infiltrat som tecken på septisk embolisering, som vid högersidig endokardit. CT-thorax kan bidra för att diagnostisera lungembolism. Det finns rapporter som talar för nyttan av PET-CT vid diagnostik av hjärtelektrodingektion och det kan övervägas i speciella fall.

Vid operation p.g.a. påvisad eller misstänkt CIED infektion ska biopsier från dosfickan tagas för [165] och materiel från de borttagna elektroderna odlas.

Faktaruta: Rekommendation utredning CIED

1. Minst tre blododlingar bör tas vid misstanke om CIED infektion (A III).
2. TEE ska väljas för att påvisa vegetationer på hjärtelektroder eller klaffar (A II)
3. Lungröntgen och EKG ska göras och CT-thorax bör övervägas (C III).

Kardiologbedömning

Före planerad operation bör man konsultera en kardiolog, som bedömer patientens behov av CIED. Detta utgör underlag för beslut om hur extraktionen ska ske och om patienten i fortsättningen behöver pacemaker eller ICD och när den i så fall ska opereras in.

Antibiotikabehandling

Det finns inga studier som kan ge tydliga direktiv angående antibiotikabehandling vid hjärtelektrodingektioner. I de studier som finns har antibiotikabehandling givits före extraktion av CIED och 2-4 veckor efter [158, 163, 166]. I studien av Sohail gavs intravenös behandling i 28 dagar efter extraktion i de fall då man fann någon klaffvegetation eller då orsakande agens var *S. aureus*. I övriga fall gavs intravenös antibiotika 14 dagar efter extraktion.

Vid misstanke om hjärtelektrodingektion bör empirisk behandling riktad fr. a. mot stafylokocker sättas in. Den höga andelen KNS och deras frekvens av meticillinresistens gör att man bör ge vancomycin med tillägg av aminoglykosid, som vid empirisk behandling vid PVE (se Antibiotikabehandling av PVE ovan). Även efter odlingssvar och resistensbestämning ges behandling enligt riktlinjerna för PVE. Det innebär till exempel att rifampicin bör sättas in vid fynd av stafylokocker efter fem till sju dagar behandling.

Det är dock av största vikt att antibiotikabehandlingen inte ska fördröja borttagandet av allt främmande material [8, 167] (v.g. se nedan). Efter att kablar och dosa blivit extraherade och om man inte har kvar något främmande material kvar, kan uppföljande behandling ske med de preparat som anges i algoritmen för NVE (v.g. se Antibiotikabehandling av NVE). Efter extraktion kan det vara av värde att utföra ett TEE för att se eventuella vegetationer eller trombosor och utifrån den informationen avgöra behandlingstiden [8].

Även om perkutan extraktion bör utföras på de flesta patienter är det inte alltid möjligt. Då har behandling med biofilmsaktiva antibiotika såsom vid ortopediska infektioner varit ett möjligt alternativ. Efter induktion med sedvanlig endokarditbehandling, har man i de fallen givit rifampicin och kinolon (med MIC <1 mg/L) under 3-6 månader. I en nyligen publicerad serie av fall med CIED infektioner med stafylokocker visade sig daptomycin i hög dos ha mycket god effekt och användes med framgång även utan borttagande av elektroderna i några fall [95]. Daptomycin i doser på 8-10 mg/kg kan därför övervägas. Enstaka fallrapporter beskriver behandling med linezolid men underlag för en rekommendation om användning bedöms inte finnas.

Faktaruta: Rekommendation antibiotikabehandling CIED

1. Empirisk behandling bör täcka stafylokocker, inklusive KNS med meticillinresistens, varför vancomycin med tillägg av en aminoglykosid är förstahandsvalet.

2. När odlingssvar och resistensmönster svarats ut bör man välja preparat på samma sätt som vid PVE. Vid växt av stafylokocker ska rifampicin läggas till efter fem till sju dagar om främmande material finns kvar.

Efter extraktion av allt främmande material bör sedan antibiotika ges enligt följande:

1. Vid dosfickainfektion ges behandling i 10-14 dagar

2. Vid hjärtelektrodingfektion rekommenderas behandling i 14 dagar om patienten saknar klaffvegetationer vid TEE efter extraktionen, har infektion med annan bakterie än *S. aureus*, i avsaknad av tecken på embolisering och svarar bra på behandlingen.

3. Vid fynd av vegetation på någon klaff, embolisering eller trombos i centrala vener ska 4-6 veckors behandling ges.

4. Vid växt av *S. aureus*, utan fynd av klaffvegetation vid TEE ges behandling i 2-4 veckor.

5. Om allt främmande material tagits bort bör antibiotika väljas såsom vid endokardit på nativ klaff (AIII)

Extraktion av främmande material vid misstanke om CIED infektion

Extraktion av systemet 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 överlevde endast 3 av 16 med konservativ behandling utan recidiv [156]. Ingen med PM infektion orsakad av stafylokocker klarade sig med konservativ behandling. Enstaka fall med sen PM infektion orsakad av alfastreptokocker eller enterokocker har överlevt utan extraktion. I en fallsammanställning av CIED infektion orsakade av stafylokocker behandlade med daptomycin i hög dos, visade det sig dock i några fall att infektionen läkte ut även utan extraktion [95].

Vid misstanke om CIED infektion bör allt inopererat främmande material tas bort för diagnostik med odling och för att uppnå kontroll över källan till infektionen, s.k. "source control". Misstanke om en hjärtelektrodingfektion kan uppkomma vid flera olika kliniska situationer: lokala besvär vid dosfickan, blododling med växt av en bakterie som är benägen att förorsaka hjärtelektrodingfektion, patienter som uppfyller endokarditkriterierna enligt Duke [7] men även oklar feber utan positiv blododling, men med feber och fynd av förändringar på elektroder eller klaffar. Vidare bör hjärtelektrodingfektion misstänkas vid feberutredning utan andra rimliga förklaringar till febern även i avsaknad av fynd vid TEE. Slutligen också vid gramnegativ bakteriemi som återkommer efter adekvat given terapi eller som inte svarar på adekvat behandling [8] även i avsaknad av fynd vid TEE.

Extraktion av systemet kan utföras på flera olika sätt som medför större eller mindre trauma och risk för patienten. Den enklaste metoden innebär att man drar försiktigt i kablarna i samband med att man tar bort dosan och att kablarna då enkelt följer med ut. Detta benämns "lead explant" i engelskspråkig litteratur [168]. Detta lyckas oftast om tiden är kort (upp till ett år) efter operationen. Nästa steg är "lead extraction" som innebär att man använder sig av speciell utrustning [168]. Dessa hjälpmedel kan vara olika former av höljen man för över elektroderna, passiva eller i kombination med laser, och ibland med slyngning via vena femoralis för att extrahera elektroderna i sin helhet. Extraktioner utförs i större volymer i Sverige vid Karolinska Sjukhuset på Hjärtkliniken samt Sahlgrenska sjukhuset, Thoraxkirurgiska kliniken. Vid hjärtelektrodingfektion bör man kontakta någon av dessa för diskussion om att ta bort det infekterade materialet så snart som möjligt.

Dessa, mer skonsamma, tekniker har utvecklats för att ersätta den tidigare förhärskande metoden, som var thorakotomi. Numera är thorakotomi oftast förbehållen de fall av hjärtelektrodingfektion där man kombinerar borttagning av elektroder med operation av någon hjärtklaff, eller om vegetationerna på hjärtelektroderna är stora. Det har blivit allt vanligare med perkutan extraktion och hos över 60 % av patienterna med hjärtelektrodingfektion använder man den metoden [158, 163].

Vid en operation ska allt främmande material tas bort och det bör ske så snart som möjligt efter diagnos [8, 167]. Denna rekommendation gäller även vid infektioner som inte är orsakade av stafylokocker [169]. Odling från kateterspetsen ska utföras och 16S-RNA-PCR-analys på de extraherade elektroderna bör utföras, framför allt i de fall när patienten står på antibiotikum och man inte fångat något agens i övriga odlingar.

I 30-50 % av fallen i internationella studier behöver inte någon ny PM eller ICD opereras in [170]. Även i ytterligare många fall kan patienten vara utan CIED under behandlingen och ytterligare några veckor ibland med stöd av frekvenshöjande läkemedel. I de fall där patienten är helt beroende av sin CIED får en ny implanteras i samma seans på motsatt sida som det affekterade systemet, alternativt kan man anlägga temporär pacing via en perifer ven. Klarar sig patienten utan CIED endast en kortare tid kan en ny implanteras efter några dagar utan stora risker för reinfektion. Detta senare förfarandet förefaller tilltalande ur infektionssynpunkt, men några data på vilket sätt som är att föredra finns inte. I internationella riktlinjer [8] förordas att man blododlar patienten 24 timmar efter extraktion och sätter in ett nytt system om blododlingen förblir negativ efter 72 timmar. Detta skulle

innebära att man kan sätta in ett nytt system efter fyra dagar. Vid mera komplicerat förlopp, t.ex. positiv blododling, klaffvegetation, embolisering eller trombos, rekommenderas i stället 14 dagars behandling innan man sätter in en ny pacemaker eller ICD.

Rekommendation kirurgi CIED:

1. Extraktion av allt främmande materiel bör ske så snart som möjligt vid CIED infektion (A II)
2. Peroperativt ska odlingar tas från vävnadsbiopsi i dosfickan (A II) och elektrodspearsarna (A III).

***S. aureus* bakteriemi och pacemaker och ICD**

I en prospektiv studie på 33 pacemakerbärare med *S. aureus* bakteriemi utvecklade 70 % infektion relaterad till pacemakern då även inklusive dosfickainfektion. Av dessa 33 pacemakerbärare utvecklade 15 stycken PM infektion [171]. I den studien rekommenderas extraktion av pacemaker vid bakteriemi med *S. aureus* om inget annat fokus finns, eller vid recidiv inom tre månader även om ekokardiografiska fynd saknas.

Komplikationer och uppföljning

Feber under behandling

Feber under behandling har varierande genes. Okontrollerad kardiell infektion behöver värderas i första hand, men extrakardiella infektionsfokus, nosokomial infektionskomplikation (t.ex. CVK-sepsis) och allergisk/toxisk reaktion mot betalaktamantibiotika är viktiga differentialdiagnoser.

Kvarvarande feber > 1 v eller återkommande feber fanns hos 57 % av patienterna i en svensk studie [46]. Hos 60 % av patienterna med kvarvarande feber var orsaken kardiell infektion medan återkommande feber i 70 % av fallen orsakades av allergisk/toxisk antibiotikareaktion, s.k. betalaktamfeber [127]. Betalaktamfeber kommer typiskt efter 17-23 dagars behandling med högdos parenteral betalaktamantibiotika och kan förutom feber ge upphov till utslag, leuko- och trombocytopeni, eosinofili, CRP-stegring och injektionsrelaterade obehag.

Kvarstående CRP stegring

I en randomiserad holländsk studie framkom att en kvarstående CRP-stegring mot slutet av behandlingen inte motiverar förlängd iv antibiotikabehandling [250], utan sannolikt speglar kvarvarande inflammatorisk aktivitet av annan genes.

Embolier

Symtomgivande embolier från vegetationer drabbar 20-60 % av endokarditpatienterna och är ett av sjukdomens kardinalsymtom. Cirka hälften av embolierna engagerar CNS men alla organsystem kan involveras, t.ex. ses samtidig spondylit hos 3-15 % av endokarditpatienter. Många embolifenomen är dock asymtomatiska och förblir odiagnosticerade. Även cerebrala embolier kan vara asymtomatiska [236, 251]. Embolier inträffar vanligen tidigt i endokarditförloppet och > 70 % sker innan eller i anslutning till att diagnosen först misstänks. *S. aureus* endokardit har högre embolifrekvens än alfastreptokok- och enterokok endokardit. Vegetationslängd korrelerar starkt till embolirisk.

Tidig diagnos av endokarditen och snabbt insatt effektiv antibiotikabehandling är enda sättet att medikamentellt minska embolirisken och frekvensen avtar snabbt under första behandlingsveckan [195]. Hjärtklaffskirurgi med vegektomi för att minska embolirisk rekommenderas endast tidigt i förloppet vid stora vegetationer.

Neurologiska komplikationer

Patienter med neurologiska komplikationer har högre sjukhus- och långtidsmortalitet. Den kliniska bilden varierar, men ischemiska infarkter är vanligast och ses i ca 2/3 av fallen. Blödning och hjärnabscess är ovanligt (ca 2 %), medan meningit (ofta aseptisk) oftare ses, liksom att flera skademekanismer förekommer parallellt [236, 252]. Endokardit skall misstänkas vid meningit orsakad av t.ex. *S. aureus* eller enterokocker.

Infektiösa (mykotiska) aneurysm

Infektiösa (mykotiska) aneurysm anses uppstå genom septisk embolisering till artärer och dess vasa vasorum och kan uppkomma i kärl i alla delar av kroppen. Infektiösa aneurysm lokaliseras vanligen vid kärlbifurkationer och ger sällan symtom om de inte rupturerar, varvid lokaliserad värk kan uppstå. Ruptur av intrakraniella infektiösa aneurysm orsakar ofta subarachnoidalblödning. Data talar för att asymtomatiska aneurysm i stor utsträckning läker under pågående antibiotikabehandling [251, 253]. Andelen endokarditpatienter med rupturerade intrakraniella aneurysm är låg i nya studier och rutinmässig screening rekommenderas fn ej.

Njurspåverkan

Akut njursvikt anges förekomma hos ca 30 % av patienter med endokardit [254], men är ofta reversibel. Njurspåverkan kan vara en konsekvens av endokarditsjukdomen i sig till följd av hemodynamisk påverkan, immunologiska mekanismer och embolisering, men biverkan av aminoglykosider är också vanligt [255]. Njurfunktionsförsämring under behandling får ej föranleda att antibiotikabehandlingen avslutas i förtid, utan doseringen skall anpassas efter njurfunktionen.

Uppföljning

Alla endokarditpatienter ska ha ett uppföljande återbesök till sin ansvarige läkare, cirka en-tre månader efter utskrivning eller avslutad poliklinisk behandling. Tid bör vara avsatt för genomgång av vårdförloppet och även anhörig kan/bör vara med på detta besök. För många patienter har det varit en omtumlande och ibland traumatisk upplevelse att få endokarditdiagnosen. Övriga rekommendationer, vg se Faktaruta .

Faktaruta: Uppföljning

Repetition av patientinformation om endokardit.

Rekommendation och information om ev. endokarditprofilax

Information om risk för återfall/uppmärksamhet på febrila tillstånd.

Fyll i anmälan till Svenska Endokarditregistret .

Undersökning/provtagning:

somatiskt status inkl. hjärtauskultation

rutinblodprover inkl. Hb, LPK, CRP, SR, kreatinin, urinstatus

ev. hjärtlungröntgen

ev. EKG

ev. UCG

Psykosocialt omhändertagande

Sjukskrivning:

Rekommendation: så snart endokarditdiagnosen är fastställd bör sjukintyg för hel sjukskrivning utfärdas för den kommande månaden.

Lämplig sjukskrivningstid: Stor variation beroende på patientens arbete, endokarditens allvarlighetsgrad och hur patienten reagerat känslomässigt. Långa sjukskrivningstider kan behövas, upp till tre månader. Efter klaffkirurgi eller vid förekomst av cerebrala embolier behövs längre sjukskrivning.

Bilkörning:

Rekommendation: Avrådes under vårdtiden och vid cerebral embolisering (längre beroende på eventuella neurologiska sequelae).

Kuratorskontakt:

Rekommendation: Bör erbjudas under vårdtiden. Särskilt angeläget inför klaffkirurgi, då även kuratorskontakten bör innefatta närstående.

Patientinformation:

Patienten behöver få regelbunden och återkommande information från infektionsläkare om endokarditsjukdomen (länk broschyr), inklusive dess allvarliga natur. Tillsammans med närstående och kurator kan patienten reflektera över informationen i patientbroschyren.

Psykiatri /beroendeenhet:

Patient med missbruksrelaterad endokardit skall under vårdtiden beredas kontakt med psykiater eller beroendeenhet och vid behov sociala myndigheter, då risken för ny livshotande endokardit är betydande vid fortsatt intravenöst missbruk.

Återinsjuknande i endokardit

Genomgången endokardit innebär högre risk för ny endokarditepisod vilka vanligen delas in i relaps och reinfektion. Risken för ny endokarditepisod har i senare studier uppskattats till 0,6-2,4 % [172-174] per år.

Relaps definieras som infektion med samma mikroorganism inom 6 månader från den initiala episoden. Relaps kan ibland hänföras till otillräcklig behandlingstid vid föregående endokarditepisod, suboptimalt antibiotikaval eller ett kvarvarande intra- eller extrakardiellt fokus, t.ex. lungabscess. Relaps är vanligare vid enterokockendokardit, samt efter protesendokardit.

Vid relaps-endokardit bör följande frågor uppmärksammas:

1. Behandlades endokarditen med rätt antibiotika första gången?
2. Utfördes MIC-bestämning på den aktuella bakteriestammen?
3. Var behandlingstid och antibiotikadosering tillräcklig?
4. Finns kvarvarande infektionsfokus som ej är åtgärdat/färdigbehandlat?

Reinfektion är en ny endokarditepisod med annan (eller samma) mikroorganism som i regel inträffar > 6 månader efter avslutad behandling av föregående endokardit. Reinfektion är vanligare hos intravenösa missbrukare, dialyspatienter och vid multipla riskfaktorer för endokardit. Reinfektion innebär högre risk för operation och död [172].

En korrekt differentialdiagnos avseende relaps/reinfektion vid återinsjuknande kan framöver underlättas med molekylärbiologisk analys av de bakteriestammar som isoleras vid de olika episoderna [175]. Typ av klaffprotes har ej funnits korrelera till risk för ny endokarditepisod [176].

Rekommendation:

Har man gjort allt rätt förordas längre behandlingstid vid relaps . (A III)

Operationsindikationer är samma som vid förstagångssjukdom utom vid relaps av protesendokardit, då operation bör övervägas. (C III)

Referenser

1. Alestig, K., H. Hogevis, and L. Olaison, *Infective endocarditis: a diagnostic and therapeutic challenge for the new millennium*. Scand J Infect Dis, 2000. **32**(4): p. 343-56.
2. Brown, P.D. and D.P. Levine, *Infective endocarditis in the injection drug user*. Infect Dis Clin North Am, 2002. **16**(3): p. 645-65, viii-ix.
3. Miro, J.M., A. del Rio, and C.A. Mestres, *Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients*. Cardiol Clin, 2003. **21**(2): p. 167-84, v-vi.
4. Thalme, A., K. Westling, and I. Julander, *In-hospital and long-term mortality in infective endocarditis in injecting drug users compared to non-drug users: a retrospective study of 192 episodes*. Scand J Infect Dis, 2007. **39**(3): p. 197-204.
5. Julander, I., et al., *Intravenous drug addiction--staphylococcal septicemia--pulmonary embolism: a triad pathognomonic for tricuspid valve endocarditis?* Scand J Infect Dis, 1983. **15**(3): p. 257-65.
6. Mathew, J., et al., *Results of surgical treatment for infective endocarditis in intravenous drug users*. Chest, 1995. **108**(1): p. 73-7.
7. Li, J.S., et al., *Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis*. Clin Infect Dis, 2000. **30**(4): p. 633-8.
8. Baddour, L.M., et al., *Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2010. **121**(3): p. 458-77.
9. Von Reyn, C.F., et al., *Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions*. Ann Intern Med, 1981. **94**(4 pt 1): p. 505-18.
10. Durack, D.T., A.S. Lukes, and D.K. Bright, *New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings*. Duke Endocarditis Service. Am J Med, 1994. **96**(3): p. 200-9.
11. Mermel, L.A. and D.G. Maki, *Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood*. Ann Intern Med, 1993. **119**(4): p. 270-2.
12. Li, J., J.J. Plorde, and L.G. Carlson, *Effects of volume and periodicity on blood cultures*. J Clin Microbiol, 1994. **32**(11): p. 2829-31.
13. Cockerill, F.R., 3rd, et al., *Optimal testing parameters for blood cultures*. Clin Infect Dis, 2004. **38**(12): p. 1724-30.
14. Hogevis, H., et al., *Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study*. Medicine (Baltimore), 1995. **74**(6): p. 324-39.
15. Baron, E.J., J.D. Scott, and L.S. Tompkins, *Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(11): p. 1677-80.
16. Petti, C.A., 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, 2006. **44**(1): p. 257-9.
17. Kurland, S. and A. Berge, *Personlig kommunikation*. 2012.
18. Casalta, J.P., et al., *Evaluation of the LightCycler SeptiFast test in the rapid etiologic diagnosis of infectious endocarditis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009. **28**(6): p. 569-73.
19. Millar, B.C. and J.E. Moore, *Current trends in the molecular diagnosis of infective endocarditis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004. **23**(5): p. 353-65.
20. Greub, G., et al., *Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery*. Am J Med, 2005. **118**(3): p. 230-8.
21. Morris, A.J., et al., *Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(6): p. 697-704.
22. Renzulli, A., et al., *Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. arenzul@tin.it*. Ann Thorac Surg, 2001. **72**(1): p. 39-43.
23. Breikopf, C., et al., *Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis*. Circulation, 2005. **111**(11): p. 1415-21.
24. Houpijian, P. and D. Raoult, *Diagnostic methods. Current best practices and guidelines for identification of difficult-to-culture pathogens in infective endocarditis*. Cardiol Clin, 2003. **21**(2): p. 207-17.
25. Marin, M., et al., *Molecular diagnosis of infective endocarditis by real-time broad-range polymerase chain reaction (PCR) and sequencing directly from heart valve tissue*. Medicine (Baltimore), 2007. **86**(4): p. 195-202.

26. Munoz, P., et al., *Heart valves should not be routinely cultured*. J Clin Microbiol, 2008. **46**(9): p. 2897-901.
27. Voldstedlund, M., et al., *Broad-range PCR and sequencing in routine diagnosis of infective endocarditis*. Apmis, 2008. **116**(3): p. 190-8.
28. Vondracek, M., et al., *16S rDNA sequencing of valve tissue improves microbiological diagnosis in surgically treated patients with infective endocarditis*. J Infect, 2011. **62**(6): p. 472-8.
29. Lang, S., et al., *Detection of bacterial DNA in cardiac vegetations by PCR after the completion of antimicrobial treatment for endocarditis*. Clin Microbiol Infect, 2004. **10**(6): p. 579-81.
30. Giladi, M., et al., *Microbiological cultures of heart valves and valve tags are not valuable for patients without infective endocarditis who are undergoing valve replacement*. Clin Infect Dis, 1997. **24**(5): p. 884-8.
31. Figueiredo, L.T., E. Ruiz-Junior, and T. Schirmbeck, *Infective endocarditis (IE) first diagnosed at autopsy: analysis of 31 cases in Ribeirao Preto, Brazil*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2001. **43**(4): p. 213-6.
32. 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, 1999. **31**(1): p. 87-91.
33. Werner, M., et al., *A clinical study of culture-negative endocarditis*. Medicine (Baltimore), 2003. **82**(4): p. 263-73.
34. Werner, M., et al., *A 10-year survey of blood culture negative endocarditis in Sweden: aminoglycoside therapy is important for survival*. Scand J Infect Dis, 2008. **40**(4): p. 279-85.
35. Houpiqian, P. and D. Raoult, *Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases*. Medicine (Baltimore), 2005. **84**(3): p. 162-73.
36. Pazin, G.J., S. Saul, and M.E. Thompson, *Blood culture positivity: suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis*. Arch Intern Med, 1982. **142**(2): p. 263-8.
37. Werner, A.S., et al., *Studies on the bacteremia of bacterial endocarditis*. Jama, 1967. **202**(3): p. 199-203.
38. Werner, M., et al., *Bartonella and Coxiella antibodies in 334 prospectively studied episodes of infective endocarditis in Sweden*. Scand J Infect Dis, 2003. **35**(10): p. 724-7.
39. Ehrenborg, C., et al., *First known case of Bartonella quintana endocarditis in Sweden*. Scand J Infect Dis, 2009. **41**(1): p. 73-5.
40. Westling, K., et al., *Bartonella henselae antibodies after cat bite*. Emerg Infect Dis, 2008. **14**(12): p. 1943-4.
41. Hogevis, H., et al., *C-reactive protein is more sensitive than erythrocyte sedimentation rate for diagnosis of infective endocarditis*. Infection, 1997. **25**(2): p. 82-5.
42. Heiro, M., et al., *Utility of serum C-reactive protein in assessing the outcome of infective endocarditis*. Eur Heart J, 2005. **26**(18): p. 1873-81.
43. Verhagen, D.W., et al., *Prognostic value of serial C-reactive protein measurements in left-sided native valve endocarditis*. Arch Intern Med, 2008. **168**(3): p. 302-7.
44. Cuculi, F., et al., *Serum procalcitonin has the potential to identify Staphylococcus aureus endocarditis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008. **27**(11): p. 1145-9.
45. Mueller, C., et al., *Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis*. Circulation, 2004. **109**(14): p. 1707-10.
46. Olaison, L., H. Hogevis, and K. Alestig, *Fever, C-reactive protein, and other acute-phase reactants during treatment of infective endocarditis*. Arch Intern Med, 1997. **157**(8): p. 885-92.
47. Roberts, N.K. and J. Somerville, *Pathological significance of electrocardiographic changes in aortic valve endocarditis*. Br Heart J, 1969. **31**(3): p. 395-6.
48. Wang, K., et al., *Complete heart block complicating bacterial endocarditis*. Circulation, 1972. **46**(5): p. 939-47.
49. Weisse, A.B. and M.Y. Khan, *The relationship between new cardiac conduction defects and extension of valve infection in native valve endocarditis*. Clin Cardiol, 1990. **13**(5): p. 337-45.
50. Sokil, A.B., *Cardiac imaging in infective endocarditis*, in *Infective endocarditis*, D. Kaye, Editor. 1992, Raven Press: New York. p. 125-7.
51. Daniel, W.G., 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, 1993. **71**(2): p. 210-5.
52. Choussat, R., et al., *Perivalvular abscesses associated with endocarditis; clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases*. Perivalvular Abscesses French Multicentre Study. Eur Heart J, 1999. **20**(3): p. 232-41.

53. Fowler, V.G., Jr., et al., *Role of echocardiography in evaluation of patients with Staphylococcus aureus bacteremia: experience in 103 patients*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(4): p. 1072-8.
54. Casella, F., et al., *The potential impact of contemporary transthoracic echocardiography on the management of patients with native valve endocarditis: a comparison with transesophageal echocardiography*. Echocardiography, 2009. **26**(8): p. 900-6.
55. Chirillo, F., et al., *Impact of harmonic imaging on transthoracic echocardiographic identification of infective endocarditis and its complications*. Heart, 2005. **91**(3): p. 329-33.
56. Jassal, D.S., et al., *Diagnostic value of harmonic transthoracic echocardiography in native valve infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography*. Cardiovasc Ultrasound, 2007. **5**(20): p. 20.
57. McDermott, B.P., et al., *Transthoracic echocardiography (TTE): sufficiently sensitive screening test for native valve infective endocarditis (IE)*. Heart Lung, 2011. **40**(4): p. 358-60.
58. Kini, V., et al., *Transthoracic and transesophageal echocardiography for the indication of suspected infective endocarditis: vegetations, blood cultures and imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2010. **23**(4): p. 396-402.
59. Reynolds, H.R., et al., *Sensitivity of transthoracic versus transesophageal echocardiography for the detection of native valve vegetations in the modern era*. J Am Soc Echocardiogr, 2003. **16**(1): p. 67-70.
60. Humpl, T., B.W. McCrindle, and J.F. Smallhorn, *The relative roles of transthoracic compared with transesophageal echocardiography in children with suspected infective endocarditis*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(11): p. 2068-71.
61. Fernandez-Cruz, X. Abstract K-2172. in 50th ICAAC
- 2010.
62. Habib, G., et al., *Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer*. Eur Heart J, 2009. **30**(19): p. 2369-413.
63. Bogabathina, H. and R.W. Biederman, *Echodetection of disseminated endocardial vegetations in a patient with active IV drug abuse*. Echocardiography, 2010. **28**(4): p. E72-5.
64. Hansalia, S., et al., *The value of live/real time three-dimensional transesophageal echocardiography in the assessment of valvular vegetations*. Echocardiography, 2009. **26**(10): p. 1264-73.
65. Thalme, A., et al., *Endocarditis: clinical outcome and benefit of trans-oesophageal echocardiography*. Scand J Infect Dis, 2000. **32**(3): p. 303-7.
66. Chang, F.Y., et al., *A prospective multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance*. Medicine (Baltimore), 2003. **82**(5): p. 322-32.
67. Jensen, A.G., et al., *Treatment and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia: a prospective study of 278 cases*. Arch Intern Med, 2002. **162**(1): p. 25-32.
68. Rasmussen, R.V., et al., *Prevalence of infective endocarditis in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia: the value of screening with echocardiography*. Eur J Echocardiogr, 2011. **12**(6): p. 414-20.
69. Sullenberger, A.L., L.S. Avedissian, and S.M. Kent, *Importance of transesophageal echocardiography in the evaluation of Staphylococcus aureus bacteremia*. J Heart Valve Dis, 2005. **14**(1): p. 23-8.
70. Kaasch, A.J., et al., *Use of a simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia*. Clin Infect Dis, 2011. **53**(1): p. 1-9.
71. Iwasaki, Y., et al., *Spiral CT findings in septic pulmonary emboli*. Eur J Radiol, 2001. **37**(3): p. 190-4.
72. Ploux, S., et al., *Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases*. Heart Rhythm, 2011. **8**(9): p. 1478-81.
73. Asplund K and K. C., *Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008*. 2008: Socialstyrelsen. 1-100.
74. Chow, C.K. and T. Sheth, *What is the role of invasive versus non-invasive coronary angiography in the investigation of patients suspected to have coronary heart disease?* Intern Med J, 2011. **41**(1a): p. 5-13.
75. Feuchtner, G.M., et al., *Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(5): p. 436-44.
76. Kim, S.J., et al., *Imaging of the neurological complications of infective endocarditis*. Neuroradiology, 1998. **40**(2): p. 109-13.
77. Fagman, E., et al., *ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis*. Eur Radiol. **2012**: p. 24.
78. Fowler, V.G., Jr., et al., *Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus*. N Engl J Med, 2006. **355**(7): p. 653-65.

79. Hoiby, N., et al., *The clinical impact of bacterial biofilms*. Int J Oral Sci, 2011. **3**(2): p. 55-65.
80. Graham, J.C. and F.K. Gould, *Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis*. J Antimicrob Chemother, 2002. **49**(3): p. 437-44.
81. Le, T. and A.S. Bayer, *Combination antibiotic therapy for infective endocarditis*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(5): p. 615-21.
82. Watkin, R. and J. Sandoe, *British Society of Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) guidelines for the diagnosis and treatment of endocarditis: what the cardiologist needs to know*. Heart, 2012. **98**(10): p. 757-9.
83. Lovering, A.M. and D.S. Reeves, *Potentially dangerous misuse of the Hartford once-daily nomogram for gentamicin*. J Antimicrob Chemother, 2009. **64**(5): p. 1117-8.
84. Karchmer, A.W., *Staphylococcal endocarditis. Laboratory and clinical basis for antibiotic therapy*. Am J Med, 1985. **78**(6B): p. 116-27.
85. Karchmer, A.W., G.L. Archer, and W.E. Dismukes, *Rifampin treatment of prosthetic valve endocarditis due to Staphylococcus epidermidis*. Rev Infect Dis, 1983. **5 Suppl 3**(3): p. S543-8.
86. Perlroth, J., et al., *Adjunctive use of rifampin for the treatment of Staphylococcus aureus infections: a systematic review of the literature*. Arch Intern Med, 2008. **168**(8): p. 805-19.
87. Chambers, H.F. and M.A. Sande, *Teicoplanin versus nafcillin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or -resistant Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother, 1984. **26**(1): p. 61-4.
88. Fernandez Guerrero, M.L. and M. de Gorgolas, *Comparative activity of cloxacillin and vancomycin against methicillin-susceptible Staphylococcus aureus experimental endocarditis*. J Antimicrob Chemother, 2006. **58**(5): p. 1066-9.
89. Nicolau, D.P., et al., *Minocycline versus vancomycin for treatment of experimental endocarditis caused by oxacillin-resistant Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother, 1994. **38**(7): p. 1515-8.
90. Mercier, R.C., C. Stumpo, and M.J. Rybak, *Effect of growth phase and pH on the in vitro activity of a new glycopeptide, oritavancin (LY333328), against Staphylococcus aureus and Enterococcus faecium*. J Antimicrob Chemother, 2002. **50**(1): p. 19-24.
91. Ekdahl, C., et al., *Rapid decrease of free vancomycin in dense staphylococcal cultures*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005. **24**(9): p. 596-602.
92. LaPlante, K.L. and M.J. Rybak, *Impact of high-inoculum Staphylococcus aureus on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model*. Antimicrob Agents Chemother, 2004. **48**(12): p. 4665-72.
93. Stevens, D.L., *The role of vancomycin in the treatment paradigm*. Clin Infect Dis, 2006. **42 Suppl 1**(42): p. S51-7.
94. Rybak, M., et al., *Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. Am J Health Syst Pharm, 2009. **66**(1): p. 82-98.
95. Durante-Mangoni, E., et al., *High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(3): p. 347-54.
96. Leite, B., et al., *In vitro activity of daptomycin, linezolid and rifampicin on Staphylococcus epidermidis biofilms*. Curr Microbiol, 2011. **63**(3): p. 313-7.
97. Gould, F.K., et al., *Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy*. J Antimicrob Chemother. **67**(2): p. 269-89.
98. Falagas, M.E., et al., *Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence*. J Antimicrob Chemother, 2006. **58**(2): p. 273-80.
99. Tascini, C., et al., *Linezolid for endocarditis: a case series of 14 patients*. J Antimicrob Chemother, 2011. **66**(3): p. 679-82.
100. Schlegel, L., et al., *Identification of major Streptococcal species by rrn-amplified ribosomal DNA restriction analysis*. J Clin Microbiol, 2003. **41**(2): p. 657-66.
101. Westling, K., et al., *Viridans group streptococci in blood culture isolates in a Swedish university hospital: antibiotic susceptibility and identification of erythromycin resistance genes*. Int J Antimicrob Agents, 2006. **28**(4): p. 292-6.
102. 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, 1992. **267**(2): p. 264-7.
103. Karchmer, A.W., et al., *Single-antibiotic therapy for streptococcal endocarditis*. Jama, 1979. **241**(17): p. 1801-6.
104. Malacoff, R.F., E. Frank, and V.T. Andriole, *Streptococcal endocarditis (nonenterococcal, non-group A): single vs combination therapy*. Jama, 1979. **241**(17): p. 1807-10.

105. Stambouliau, D., et al., *Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci*. Rev Infect Dis, 1991. **13 Suppl 2**(2): p. S160-3.
106. Hamburger, M. and L. Stein, *Streptococcus viridans subacute bacterial endocarditis; two week treatment schedule with penicillin*. J Am Med Assoc, 1952. **149**(6): p. 542-5.
107. Fantin, B. and C. Carbon, *In vivo antibiotic synergism: contribution of animal models*. Antimicrob Agents Chemother, 1992. **36**(5): p. 907-12.
108. Francioli, P.B. and M.P. Glauser, *Synergistic activity of ceftriaxone combined with netilmicin administered once daily for treatment of experimental streptococcal endocarditis*. Antimicrob Agents Chemother, 1993. **37**(2): p. 207-12.
109. Tuazon, C.U., V. Gill, and F. Gill, *Streptococcal endocarditis: single vs. combination antibiotic therapy and role of various species*. Rev Infect Dis, 1986. **8**(1): p. 54-60.
110. Wilson, W.R., et al., *Short-term therapy for streptococcal infective endocarditis. Combined intramuscular administration of penicillin and streptomycin*. Jama, 1981. **245**(4): p. 360-3.
111. Francioli, P., W. Ruch, and D. Stambouliau, *Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study*. Clin Infect Dis, 1995. **21**(6): p. 1406-10.
112. Sexton, D.J., et al., *Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci*. Endocarditis Treatment Consortium Group. Clin Infect Dis, 1998. **27**(6): p. 1470-4.
113. Gavalda, J., et al., *Effect of gentamicin dosing interval on therapy of viridans streptococcal experimental endocarditis with gentamicin plus penicillin*. Antimicrob Agents Chemother, 1995. **39**(9): p. 2098-103.
114. Stein, D.S. and C.R. Libertin, *Antibiotics in endocarditis due to nutritionally deficient streptococci*. Jama, 1989. **262**(5): p. 618.
115. Özenci, V. Abstract: *Relapsing endocarditis due to Granulicatella adaciens*. in 8th International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovasc Infections. 2009. Naples, Italy.
116. Levitz, R.E., *Prosthetic-valve endocarditis caused by penicillin-resistant Streptococcus mitis*. N Engl J Med, 1999. **340**(23): p. 1843-4.
117. Levy, C.S., et al., *Endocarditis caused by penicillin-resistant viridans streptococci: 2 cases and controversies in therapy*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(4): p. 577-9.
118. Sabella, C., D. Murphy, and J. Drummond-Webb, *Endocarditis due to Streptococcus mitis with high-level resistance to penicillin and ceftriaxone*. Jama, 2001. **285**(17): p. 2195.
119. Sendi, P., M. Ericsson, and L. Olaison, *Infective endocarditis caused by group B Streptococcus: the role of aminoglycoside-combination*. J Infect, 2012. **64**(1): p. 127-9.
120. Mandell, G.L., et al., *Enterococcal endocarditis. An analysis of 38 patients observed at the New York Hospital-Cornell Medical Center*. Arch Intern Med, 1970. **125**(2): p. 258-64.
121. Moellering, R.C., Jr., et al., *Species-specific resistance to antimicrobial synergism in Streptococcus faecium and Streptococcus faecalis*. J Infect Dis, 1979. **140**(2): p. 203-8.
122. Rice, L.B., et al., *Enterococcal endocarditis: a comparison of prosthetic and native valve disease*. Rev Infect Dis, 1991. **13**(1): p. 1-7.
123. Wilson, W.R., et al., *Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis*. Ann Intern Med, 1984. **100**(6): p. 816-23.
124. Vogler, W.R., E.R. Dorney, and H.A. Bridges, *Bacterial endocarditis. A review of 148 cases*. Am J Med, 1962. **32**: p. 910-21.
125. McDonald, J.R., et al., *Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database*. Am J Med, 2005. **118**(7): p. 759-66.
126. Olaison, L. and K. Schadewitz, *Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used?* Clin Infect Dis, 2002. **34**(2): p. 159-66.
127. Olaison, L., et al., *Incidence of beta-lactam-induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis*. Arch Intern Med, 1999. **159**(6): p. 607-15.
128. Gavalda, J., et al., *Brief communication: treatment of Enterococcus faecalis endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone*. Ann Intern Med, 2007. **146**(8): p. 574-9.
129. 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 gentamicin: efficacy of the "ex vivo" synergism method*. J Chemother, 2004. **16**(4): p. 400-3.
130. Frimodt-Moller, N., F. Espersen, and V.T. Rosdahl, *Antibiotic treatment of Staphylococcus aureus endocarditis. A review of 119 cases*. Acta Med Scand, 1987. **222**(2): p. 175-82.
131. Korzeniowski, O. and M.A. Sande, *Combination antimicrobial therapy for Staphylococcus aureus endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study*. Ann Intern Med, 1982. **97**(4): p. 496-503.

132. Buchholtz, K., et al., *Once versus twice daily gentamicin dosing for infective endocarditis: a randomized clinical trial*. Cardiology, 2011. **119**(2): p. 65-71.
133. Cosgrove, S.E., et al., *Initial low-dose gentamicin for Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(6): p. 713-21.
134. Moore, C.L., et al., *Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(1): p. 51-8.
135. Durack, D.T., *Antibiotic and chemotherapy*. 8th ed. 2003.
136. Liu, C., et al., *Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(3): p. e18-55.
137. Figueroa, D.A., et al., *Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(2): p. 177-80.
138. Abrams, B., et al., *Single or combination therapy of staphylococcal endocarditis in intravenous drug abusers*. Ann Intern Med, 1979. **90**(5): p. 789-91.
139. Watanakunakorn, C. and I.M. Baird, *Prognostic factors in Staphylococcus aureus endocarditis and results of therapy with a penicillin and gentamicin*. Am J Med Sci, 1977. **273**(2): p. 133-9.
140. Chambers, H.F., R.T. Miller, and M.D. Newman, *Right-sided Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy*. Ann Intern Med, 1988. **109**(8): p. 619-24.
141. DiNubile, M.J., *Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by Staphylococcus aureus in injection drug users*. Ann Intern Med, 1994. **121**(11): p. 873-6.
142. Espinosa, F.J., et al., *[Right endocarditis caused by Staphylococcus aureus in parenteral drug addicts: evaluation of a combined therapeutic scheme for 2 weeks versus conventional treatment]*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 1993. **11**(5): p. 235-40.
143. Fortun, J., et al., *Short-course therapy for right-side endocarditis due to Staphylococcus aureus in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(1): p. 120-5.
144. Torres-Tortosa, M., et al., *Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis*. Grupo de Estudio de Enfermedades Infecciosas de la Provincia de Cadiz. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1994. **13**(7): p. 559-64.
145. Ribera, E., et al., *Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided Staphylococcus aureus endocarditis. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med, 1996. **125**(12): p. 969-74.
146. Karchmer, A.W., *Infections of prosthetic heart valves in infections associated with indwelling devices*. 3rd Ed ed, ed. A.L. Bisno. 2000: ASM press. 145-172.
147. Eliopoulos, G.M., *Aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis*. Infect Dis Clin North Am, 1993. **7**(1): p. 117-33.
148. Chuard, C., et al., *Successful therapy of experimental chronic foreign-body infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus by antimicrobial combinations*. Antimicrob Agents Chemother, 1991. **35**(12): p. 2611-6.
149. Kobasa, W.D., et al., *Therapy for experimental endocarditis due to Staphylococcus epidermidis*. Rev Infect Dis, 1983. **5 Suppl 3**(3): p. S533-7.
150. Wilson, W.R., et al., *Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms*. American Heart Association. Jama, 1995. **274**(21): p. 1706-13.
151. Rouse, M.S., et al., *Ciprofloxacin therapy of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis*. Antimicrob Agents Chemother, 1990. **34**(2): p. 273-6.
152. Amodeo, M.R., et al., *Outpatient intravenous treatment for infective endocarditis: safety, effectiveness and one-year outcomes*. J Infect, 2009. **59**(6): p. 387-93.
153. Monteiro, C.A. and C.G. Cobbs, *Outpatient Management of Infective Endocarditis*. Curr Infect Dis Rep, 2001. **3**(4): p. 319-327.
154. Rehm, S., et al., *Community-based outpatient parenteral antimicrobial therapy (CoPAT) for Staphylococcus aureus bacteraemia with or without infective endocarditis: analysis of the randomized trial comparing daptomycin with standard therapy*. J Antimicrob Chemother, 2009. **63**(5): p. 1034-42.
155. Andrews, M.M. and C.F. von Reyn, *Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(2): p. 203-9.
156. Rundstrom, H., et al., *Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg*. Scand J Infect Dis, 2004. **36**(9): p. 674-9.

157. Arber, N., et al., *Pacemaker endocarditis. Report of 44 cases and review of the literature*. Medicine (Baltimore), 1994. **73**(6): p. 299-305.
158. Massoure, P.L., et al., *Pacemaker endocarditis: clinical features and management of 60 consecutive cases*. Pacing Clin Electrophysiol, 2007. **30**(1): p. 12-9.
159. Uslan, D.Z., et al., *Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study*. Arch Intern Med, 2007. **167**(7): p. 669-75.
160. Peters, G., et al., *Investigations on staphylococcal infection of transvenous endocardial pacemaker electrodes*. Am Heart J, 1984. **108**(2): p. 359-65.
161. Cacoub, P., et al., *Pacemaker infective endocarditis*. Am J Cardiol, 1998. **82**(4): p. 480-4.
162. Klug, D., et al., *Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management*. Circulation, 1997. **95**(8): p. 2098-107.
163. Sohail, M.R., et al., *Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(1): p. 46-53.
164. Sopena, B., et al., *Individualized management of bacteraemia in patients with a permanent endocardial pacemaker*. Clin Microbiol Infect, 2010. **16**(3): p. 274-80.
165. Dy Chua, J., et al., *The role of swab and tissue culture in the diagnosis of implantable cardiac device infection*. Pacing Clin Electrophysiol, 2005. **28**(12): p. 1276-81.
166. Chambers, S.T., *Diagnosis and management of staphylococcal infections of pacemakers and cardiac defibrillators*. Intern Med J, 2005. **35 Suppl 2**(2): p. S63-71.
167. Le, K.Y., et al., *Impact of timing of device removal on mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections*. Heart Rhythm, 2011. **8**(11): p. 1678-85.
168. Wilkoff, B.L., et al., *Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA)*. Heart Rhythm, 2009. **6**(7): p. 1085-104.
169. Viola, G.M., L.L. Awan, and R.O. Darouiche, *Nonstaphylococcal infections of cardiac implantable electronic devices*. Circulation. **121**(19): p. 2085-91.
170. Sohail, M.R., et al., *Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(18): p. 1851-9.
171. Chamis, A.L., et al., *Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators*. Circulation, 2001. **104**(9): p. 1029-33.
172. Mansur, A.J., et al., *Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis*. Am Heart J, 2001. **141**(1): p. 78-86.
173. Martinez-Selles, M., et al., *Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(11): p. 1213-7.
174. Heiro, M., et al., *Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years*. BMC Infect Dis, 2008. **8**(49): p. 49.
175. Chu, V.H., et al., *Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(3): p. 406-9.
176. David, T.E., et al., *Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(1): p. 144-9.
177. Aagaard, J. and P.V. Andersen, *Acute endocarditis treated with radical debridement and implantation of mechanical or stented bioprosthetic devices*. Ann Thorac Surg, 2001. **71**(1): p. 100-3; discussion 104.
178. Guerra, J.M., et al., *Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis*. Heart, 2001. **86**(1): p. 63-8.
179. Baumgartner, F.J., et al., *Annular abscesses in surgical endocarditis: anatomic, clinical, and operative features*. Ann Thorac Surg, 2000. **70**(2): p. 442-7.
180. Morris, A.J., et al., *Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: implications for duration of treatment after surgery*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(2): p. 187-94.
181. Fadel, H.J., et al., *Evaluation of antibiotic therapy following valve replacement for native valve endocarditis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009. **28**(11): p. 1395-8.
182. Ellis, M.E., et al., *Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995*. Clin Infect Dis, 2001. **32**(1): p. 50-62.
183. Baddley, J.W., et al., *Candida infective endocarditis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008. **27**(7): p. 519-29.
184. Pierrotti, L.C. and L.M. Baddour, *Fungal endocarditis, 1995-2000*. Chest, 2002. **122**(1): p. 302-10.
185. Kalokhe, A.S., et al., *Aspergillus endocarditis: a review of the literature*. Int J Infect Dis, 2010. **14**(12): p. e1040-7.

186. Westling, K., A. Thalme, and I. Julander, *Candida albicans tricuspid valve endocarditis in an intravenous drug addict: successful treatment with fluconazole*. Scand J Infect Dis, 2005. **37**(4): p. 310-1.
187. Falcone, M., et al., *Candida infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study*. Medicine (Baltimore), 2009. **88**(3): p. 160-8.
188. Jimenez-Exposito, M.J., 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, 2004. **39**(7): p. e70-3.
189. Rajendram, R., et al., *Candida prosthetic valve endocarditis cured by caspofungin therapy without valve replacement*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(9): p. e72-4.
190. Hogevis, H. and K. Alestig, *Fungal endocarditis--a report on seven cases and a brief review*. Infection, 1996. **24**(1): p. 17-21.
191. Smego, R.A., Jr. and H. Ahmad, *The role of fluconazole in the treatment of Candida endocarditis: a meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2011. **90**(4): p. 237-49.
192. Pappas, P.G., et al., *Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(5): p. 503-35.
193. Cornely, O.A., et al., *Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis*. J Antimicrob Chemother, 2007. **60**(2): p. 363-9.
194. Delahaye, J.P., et al., *Cerebrovascular accidents in infective endocarditis: role of anticoagulation*. Eur Heart J, 1990. **11**(12): p. 1074-8.
195. Dickerman, S.A., et al., *The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS)*. Am Heart J, 2007. **154**(6): p. 1086-94.
196. Tornos, P., et al., *Infective endocarditis due to Staphylococcus aureus: deleterious effect of anticoagulant therapy*. Arch Intern Med, 1999. **159**(5): p. 473-5.
197. Rasmussen, R.V., et al., *Major cerebral events in Staphylococcus aureus infective endocarditis: is anticoagulant therapy safe?* Cardiology, 2009. **114**(4): p. 284-91.
198. Wilson, W.R., et al., *Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis*. Circulation, 1978. **57**(5): p. 1004-7.
199. Snygg-Martin, U., et al., *Warfarin therapy and incidence of cerebrovascular complications in left-sided native valve endocarditis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010. **30**(2): p. 151-7.
200. Bhuva, P., et al., *Intracranial hemorrhage following thrombolytic use for stroke caused by infective endocarditis*. Neurocrit Care, 2009. **12**(1): p. 79-82.
201. Junna, M., et al., *Successful intravenous thrombolysis in ischemic stroke caused by infective endocarditis*. Neurocrit Care, 2007. **6**(2): p. 117-20.
202. Dababneh, H., et al., *Endovascular intervention for acute stroke due to infective endocarditis: case report*. Neurosurg Focus, 2012. **32**(2): p. E1.
203. Chan, K.L., et al., *A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(5): p. 775-80.
204. Anavekar, N.S., et al., *Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis*. Clin Infect Dis, 2007. **44**(9): p. 1180-6.
205. Snygg-Martin, U., et al., *The relationship between cerebrovascular complications and previously established use of antiplatelet therapy in left-sided infective endocarditis*. Scand J Infect Dis, 2011. **43**(11-12): p. 899-904.
206. Schollin, J., B. Bjarke, and G. Wesstrom, *Infective endocarditis in Swedish children. I. Incidence, etiology, underlying factors and port of entry of infection*. Acta Paediatr Scand, 1986. **75**(6): p. 993-8.
207. Day, M.D., et al., *Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis*. Circulation, 2009. **119**(6): p. 865-70.
208. Marks, K.A., et al., *Infective endocarditis successfully treated in extremely low birth weight infants with recombinant tissue plasminogen activator*. Pediatrics, 2002. **109**(1): p. 153-8.
209. Penk, J.S., et al., *Echocardiography in pediatric infective endocarditis*. Pediatr Infect Dis J, 2011. **30**(12): p. 1109-11.
210. Valente, A.M., et al., *Frequency of infective endocarditis among infants and children with Staphylococcus aureus bacteremia*. Pediatrics, 2005. **115**(1): p. e15-9.
211. Baddour, L.M., et al., *Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America*. Circulation, 2005. **111**(23): p. e394-434.

212. Olaison, L. and G. Pettersson, *Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis*. Cardiol Clin, 2003. **21**(2): p. 235-51, vii.
213. Agnihotri, A.K., et al., *The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995. **110**(6): p. 1708-20; discussion 1720-4.
214. Bishara, J., et al., *Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(10): p. 1636-43.
215. d'Udekem, Y., et al., *Long-term results of surgery for active infective endocarditis*. Eur J Cardiothorac Surg, 1997. **11**(1): p. 46-52.
216. Remadi, J.P., et al., *Predictors of death and impact of surgery in Staphylococcus aureus infective endocarditis*. Ann Thorac Surg, 2007. **83**(4): p. 1295-302.
217. Chastre, J. and J.L. Trouillet, *Early infective endocarditis on prosthetic valves*. Eur Heart J, 1995. **16 Suppl B**: p. 32-8.
218. 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, 1995. **108**(3): p. 688-94.
219. Alexiou, C., et al., *Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome*. Ann Thorac Surg, 2000. **69**(5): p. 1448-54.
220. D'Agostino, R.S., et al., *Valve replacement in patients with native valve endocarditis: what really determines operative outcome?* Ann Thorac Surg, 1985. **40**(5): p. 429-38.
221. Soma, Y., S. Handa, and S. Iwanaga, *Medical treatment or surgical intervention? A cooperative retrospective study on infective endocarditis--timing of operation*. Jpn Circ J, 1991. **55**(8): p. 799-803.
222. Verheul, H.A., et al., *Effects of changes in management of active infective endocarditis on outcome in a 25-year period*. Am J Cardiol, 1993. **72**(9): p. 682-7.
223. Lalani, T., et al., *Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias*. Circulation, 2010. **121**(8): p. 1005-13.
224. Bayer, A.S., et al., *Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications*. Circulation, 1998. **98**(25): p. 2936-48.
225. Croft, C.H., et al., *Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis*. Am J Cardiol, 1983. **51**(10): p. 1650-5.
226. Griffin, F.M., Jr., G. Jones, and C.C. Cobbs, *Aortic insufficiency in bacterial endocarditis*. Ann Intern Med, 1972. **76**(1): p. 23-8.
227. Mills, J., J. Utley, and J. Abbott, *Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course, and treatment*. Chest, 1974. **66**(2): p. 151-7.
228. Richardson, J.V., et al., *Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative analysis*. Circulation, 1978. **58**(4): p. 589-97.
229. Olaison, L., et al., *Early surgery in infective endocarditis*. Qjm, 1996. **89**(4): p. 267-78.
230. Blumberg, E.A., et al., *Endocarditis-associated paravalvular abscesses. Do clinical parameters predict the presence of abscess?* Chest, 1995. **107**(4): p. 898-903.
231. Lerakis, S., et al., *The role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of patients with aortic perivalvular abscesses*. Am J Med Sci, 2001. **321**(2): p. 152-5.
232. Bauernschmitt, R., et al., *Operation for infective endocarditis: results after implantation of mechanical valves*. Ann Thorac Surg, 1998. **65**(2): p. 359-64.
233. Truninger, K., et al., *Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone?* Heart, 1999. **82**(6): p. 714-20.
234. Vlessis, A.A., et al., *Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy*. Ann Thorac Surg, 1996. **61**(4): p. 1217-22.
235. Raoult, D. and T. Marrie, *Q fever*. Clin Infect Dis, 1995. **20**(3): p. 489-95; quiz 496.
236. Snygg-Martin, U., et al., *Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers*. Clin Infect Dis, 2008. **47**(1): p. 23-30.
237. Di Salvo, G., et al., *Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(4): p. 1069-76.
238. Olaison, L., *Infective Endocarditis. Studies on diagnostic criteria and effects of treatment*. 1997, Göteborg University, Sweden: Göteborg.
239. Calderwood, S.B., et al., *Prosthetic valve endocarditis. Analysis of factors affecting outcome of therapy*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1986. **92**(4): p. 776-83.
240. Gordon, S.M., et al., *Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992-1997*. Ann Thorac Surg, 2000. **69**(5): p. 1388-92.
241. Tornos, P., et al., *Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience*. Clin Infect Dis, 1997. **24**(3): p. 381-6.

242. Yu, V.L., et al., *Prosthetic valve endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only*. Ann Thorac Surg, 1994. **58**(4): p. 1073-7.
243. Wang, A., et al., *Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis*. Jama, 2007. **297**(12): p. 1354-61.
244. Wang, A., et al., *The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort*. Am Heart J, 2005. **150**(5): p. 1086-91.
245. Sett, S.S., et al., *Prosthetic valve endocarditis. Experience with porcine bioprostheses*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993. **105**(3): p. 428-34.
246. Ruttman, E., et al., *Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis*. Stroke, 2006. **37**(8): p. 2094-9.
247. Thuny, F., et al., *The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis*. Eur Heart J, 2009. **32**(16): p. 2027-33.
248. Rossi, M., et al., *What is the optimal timing for surgery in infective endocarditis with cerebrovascular complications?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011. **14**(1): p. 72-80.
249. Thuny, F., et al., *Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study*. Eur Heart J, 2007. **28**(9): p. 1155-61.
250. Verhagen, D.W., et al., *Extension of antimicrobial treatment in patients with left-sided native valve endocarditis based on elevated C-reactive protein values*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007. **26**(8): p. 587-90.
251. Duval, X., et al., *Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study*. Ann Intern Med, 2010. **152**(8): p. 497-504, W175.
252. Pruitt, A.A., et al., *Neurologic complications of bacterial endocarditis*. Medicine (Baltimore), 1978. **57**(4): p. 329-43.
253. Peters, P.J., T. Harrison, and J.L. Lennox, *A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis*. Lancet Infect Dis, 2006. **6**(11): p. 742-8.
254. Conlon, P.J., et al., *Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis*. Clin Nephrol, 1998. **49**(2): p. 96-101.
255. Buchholtz, K., et al., *Severity of gentamicin's nephrotoxic effect on patients with infective endocarditis: a prospective observational cohort study of 373 patients*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(1): p. 65-71.

Patientinformation

Endokardit

Vad är en endokardit?

Endokardit är en infektion på hjärtats insida. Bakterier i blodomloppet har slagit sig ned på hjärklaffarna och bildat klumpar, så kallade vegetationer. Bakterierna kan skada hjärklaffarna som normalt fungerar som ventiler i hjärtat. Angripna hjärklaffar kan bli ojämna i kanten så att ett läckage, backflöde, uppstår. Detta läckage hörs ibland som ett blåsljud när man lyssnar på hjärtat med stetoskop.

Varifrån kommer bakterierna?

Vanligast är att det rör sig om vanliga hudbakterier, så kallade stafylokocker, som kommit in i blodomloppet via ett sår eller till exempel en liten böld. Näst vanligast är munhålestreptokocker, som tagit sig in via tandkött eller tandfickor i samband med daglig aktivitet som tuggning. Det är alltså individens egna bakterier som sprider sig och orsakar en sepsis dvs allmän blodförgiftning och ibland en endokardit – någon smitta mellan olika personer förekommer inte vid infektiös endokardit.

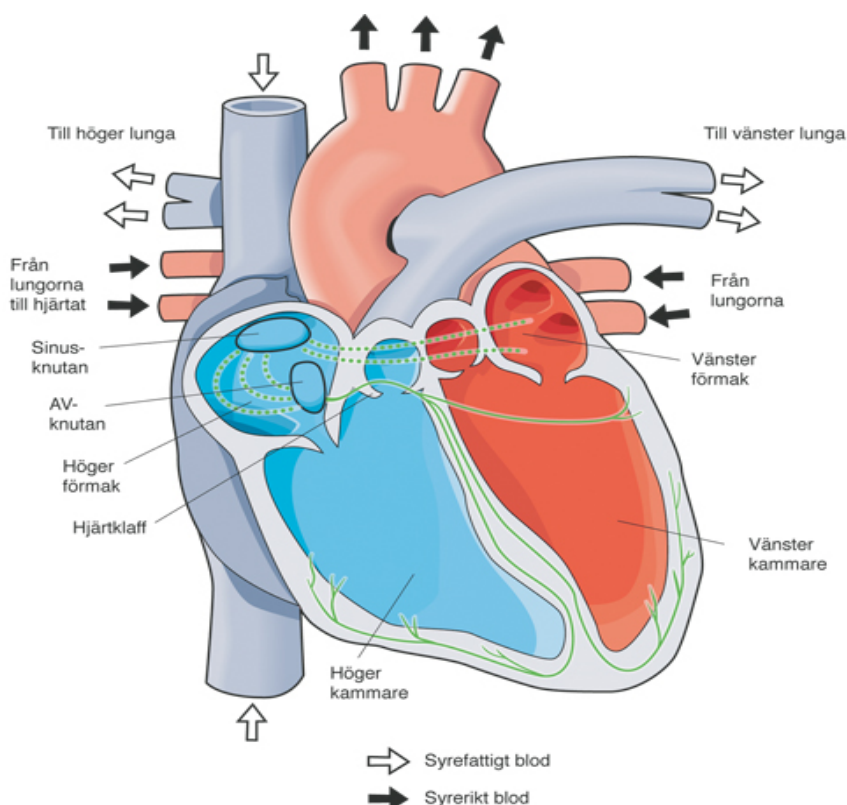
Vilka är symtomen?

Feber är det vanligaste och viktigaste symtomet. Febern kan vara hög eller låg och den fortsätter tills antibiotikabehandling börjar ha effekt. Andra vanliga symtom är trötthet, värk i kroppen och andfåddhet. Bakteriekulor kan lossna från hjärklaffarna och sedan fastna i andra organ och ge symtom/besvär därifrån. Besvären kan variera mycket mellan olika patienter och det kan ofta ta lång tid innan man kommer fram till rätt diagnos.

Var sitter infektionen?

Se bild på hjärtats insida

- din läkare ritar in var infektionen sitter i just ditt fall.



Vem får endokardit?

Personer i alla åldrar kan drabbas av endokardit men sjukdomen är vanligare ju äldre man blir. Cirka 600 personer insjuknar i Sverige varje år. Ökad risk har personer som tidigare haft endokardit eller reumatisk feber, har inopererad hjärklaff eller pacemaker, har klaffel/blåsljud på hjärtat eller själv injicerar narkotika.

Hur ställs diagnosen?

Diagnosen ställs med hjälp av:

1. Feber
2. Andra allmänsymtom, till exempel trötthet, andfåddhet.
3. Blåsljud hörs på hjärtat.
4. Bakterier påvisas i odling av blod.
5. Vegetationer påvisas med ultraljud av hjärtat.

Hur går blododlingen till?

Vid varje blododlingstillfälle tas blodprov vid flera tidpunkter och fördelas i speciella flaskor med näringsämnen för bakterierna så att dessa kan föröka sig och sedan undersökas närmare i laboratoriet. Dessa undersökningar är mycket viktiga eftersom de visar vilken bakterie det rör sig om och vilka antibiotika, till exempel penicillin, som hjälper i det enskilda fallet. Om febern kvarstår trots behandling eller om något annat tyder på komplikationer, behöver ofta blododlingar upprepas flera gånger under vårdtiden.

Ultraljudsundersökningen?

Med hjälp av ultraljud kan man se hjärtat på en TV-skärm och bakteriepålagringar på hjärklaffarna kan synas. Man kan även se om hjärklaffarna tagit skada så att läckage uppstått eller infektionen spridit sig till hjärtmuskeln. Numera görs oftast ultraljudsundersökningen inifrån matstruben, så kallad TEE, för att få tydligare bilder, eftersom man kommer närmare hjärtat på detta sätt.

Hur behandlas endokardit?

Endokardit måste behandlas med antibiotika, oftast i form av penicillin. Stora doser behöver ges, därför räcker det ej med tabletter utan antibiotika ges i injektion (spruta eller dropp). Eftersom hjärtats insida är svåråtkomlig för antibiotika måste behandlingen pågå länge, oftast fyra veckor. De flesta patienter får två sorters antibiotika under den första behandlingsveckan och ofta behöver man byta antibiotikasort efter en tid.

Febernedsättande medicin ges helst inte eftersom feber i sig inte är farligt och det är viktigt att kunna följa temperaturen för att utvärdera effekten av behandlingen.

Ofta ges vattendrivande medicin och ibland andra hjärtmediciner för att underlätta hjärtats arbete.

Om skadan på hjärklaffarna är omfattande eller enbart antibiotikabehandling ej visar sig tillräcklig kan en hjärtoperation ibland behöva utföras. Cirka 1/3 av patienterna med endokardit behöver opereras under endokarditbehandlingen eller strax efteråt.

Vad händer under vårdtiden på sjukhus?

I början tas en hel del olika blodprover, bland annat för att bedöma svårighetsgraden av infektionen. Då mäts också puls och blodtryck vilket vi fortsätter med regelbundet under sjukhusvistelsen.

Blodtrycket kan bland annat påverkas om klaffskadan ökar.

Temperaturen mäts minst två gånger dagligen under hela vårdtiden.

Vikten kontrolleras regelbundet för att bedöma om hjärtat orkar pumpa undan vätska ur kroppen.

Blodprover kontrolleras minst en gång per vecka, ibland flera.

Under sjukhusvistelsen får du också träffa en kardiolog, dvs en hjärtläkare och besöka tandläkare.

Hjärtläkaren hjälper oss att bedöma om speciella hjärtmediciner behöver ges.

Eftersom de bakterier som orsakar endokardit ofta kommer in via tandkött och tandfickor ingår en tandläkarundersökning under vårdtiden. Detta är dels för att hitta infektkällor men också för att förebygga senare nya endokarditer.

Besök av anhöriga under vårdtiden går bra men det är inte lämpligt att personer som nyligen insjuknat i förkylning eller liknande besöker dig.

Eftersom en sjukdom i hjärtat hos en del patienter väcker oro och ångest, finns möjlighet till samtal med kurator, diakon eller sjukhuspräst/pastor.

Vad händer efteråt?

Kondition/återgång till arbete

Sjukskrivningstiden är mycket individuell men mer än en månad behövs oftast. För dem som hjärtopererats i anslutning till sin endokardit blir sjukskrivningstiden två månader efter operationen om man har ett lätt arbete och tre månader vid tunga arbetsuppgifter. Ofta är arbete på halvtid en eller två veckor i början lämpligt.

En lätt trötthet/andfåddhet kan förekomma efter en genomgången endokardit men de allra flesta kan återuppta alla aktiviteter som man hade före insjuknandet. Man ökar inte risken för en ny endokardit genom att vara aktiv. Det vanligaste är alltså att man blir helt återställd efter en genomgången sjukdom.

Liksom vid andra fall av sepsis/allmän blodförgiftning är det ganska vanligt att man får en period av tillfälligt håravfall några månader efter tillfrisknandet.

Kontroll/infektionsläkare

Efter utskrivningen från sjukhuset får du ett återbesök till infektionsmottagningen. Då har du möjlighet att få svar på ytterligare frågor om din sjukdom. I samband med återbesöket på infektionskliniken rekommenderas du även vaccination mot lunginflammation och influensa bl.a. för att inte i onödan insjukna i hög feber strax efter din endokardit.

Kontroll av hjärtläkare

Efter ett eller kanske två besök på infektionsmottagningen får du besked om ytterligare kontroller behövs hos hjärtläkare eller om du skall kontrolleras av din husläkare i fortsättningen.

Profylax - förebyggande

För att minska risken för återfall i endokardit skall du i framtiden sköta din tänder väl med daglig tandvård och regelbundna tandläkarkontroller samt ta influensavaccination årligen.

Ibland erbjuds man även att ta antibiotika inför besök hos tandläkare, tandhygienist, en del operationen osv. I samband med utskrivningen från avdelningen får du information om detta.

Om du misstänker återfall

Den som haft infektiös endokardit har något ökad risk att insjukna i samma sjukdom igen. Det är därför viktigt att du söker läkare om du insjuknar med liknande symtom igen, framförallt feber.

Det är viktigt att blodprover, framförallt blododling tas innan antibiotika, till exempel penicillin påbörjas; gäller även antibiotika i tablettform. Berätta alltid att du haft endokardit vid läkarbesök i framtiden.

Du är alltid välkommen tillbaka till infektionskliniken vid frågor och besvär!