

Vårdprogram

Infektiös endokardit

SVENSKA INFEKTIONSLÄKARFÖRENINGEN

MAJ 2016

PROGRAMGRUPPENS SAMMANSÄTTNING

Andreas Berge, Stockholm
Christer Ekdahl, Linköping
Lars Ekspong, Falun
Inger Julander, Umeå
Siri Kurland, Uppsala
Lars Olaison, Göteborg
Magnus Rasmussen, Lund
Ulrika Snygg Martin, Göteborg
Katarina Westling, Stockholm

INNEHÅLL

1. INLEDNING	4
Profylax mot endokardit.....	5
Bevisgraderingssystem.....	5
Förkortningar.....	6
Nyheter i rekommendationerna.....	6
2. BAKGRUND OCH KLINISK BILD VID ENDOKARDIT	7
Klinik och epidemiologi.....	7
Symtomatologi	7
Vänstersidig nativ endokardit.....	8
Högersidig endokardit	8
Protesendokardit.....	8
CIED-infektion (infektion av pacemaker- eller ICD-system).....	9
Diagnosdefinition	9
3. REKOMMENDATIONER.....	11
DIAGNOSTIK	11
Mikrobiologi.....	11
Mikrobiologisk diagnostik av blod	11
Diagnostik av hjärtklaffar.....	12
Indikation för obduktion.....	13
Blododlingsnegativ endokardit	13
Serologisk diagnostik	13
Rutinlaborationer.....	14
Klinisk fysiologisk diagnostik.....	15
Elektrokardiogram (EKG).....	15
Ekokardiografi.....	15
Figur 1: Förslag till val av lämplig ekokardiografisk metod.....	16
Röntgendiagnostik.....	17
Förslag till utredningsgång vid misstänkt infektiös endokardit	19
Kliniska fynd	19
Mikrobiologiska fynd	20
Faktabruta 10: Ekokardiografi vid grampositiv bakteriemi och candidemi.....	23
Ekokardiografiska fynd	24
Figur 2: Förslag till utredningsgång då endokarditmistanke uppkommit.....	25
BEHANDLING	26
ANTIBIOTIKABEHANDLING VID BAKTERIELL	
ENDOKARDIT	26
Allmänna synpunkter på antibiotika	26
Endokardit i nativ klaff (Native Valve Endocarditis, NVE)	34
Antibiotikabehandling vid vänstersidig nativ endokardit	34
Antibiotikabehandling vid nativ endokardit orsakad av alfastreptokocker.....	34
Antibiotikabehandling vid nativ endokardit orsakad av betastreptokocker eller penicillinkänsliga pneumokocker.....	35
Antibiotikabehandling vid nativ endokardit orsakad av enterokocker.....	37
Antibiotikabehandling vid nativ endokardit orsakad av stafylokocker.....	39
Antibiotikabehandling vid nativ endokardit orsakad av HACEK-gruppens bakterier	40

Antibiotikabehandling vid nativ blododlingsnegativ endokardit	41
Klaffprotesendokardit (Prosthetic Valve Endocarditis, PVE).....	42
Antibiotikabehandling vid protesendokardit.....	42
Empirisk antibiotikabehandling vid protesendokardit	42
Behandling av protesendokardit orsakad av alfastreptokocker.....	43
Behandling av protesendokardit orsakad av betastreptokocker eller penicillinkänsliga pneumokocker	44
Behandling av protesendokardit orsakad av enterokocker.....	44
Behandling av protesendokardit orsakad av stafylokocker.....	46
Antibiotikabehandling vid protesendokardit orsakad av HACEK gruppens bakterier.....	48
Behandling vid blododlingsnegativ protesendokardit.....	48
Högersidig endokardit	49
Antibiotikabehandling vid strikt högersidig endokardit orsakad av S. aureus.....	49
Antibiotikabehandling efter hjärtkirurgi under aktiv endokardit	51
Poliklinisk behandling av IE	52
SVAMPENDOKARDIT	54
ANTIKOAGULATION, TROMBOLYS OCH TROMBOCYTHÄMNING VID IE	57
Neurologiska symtom hos patient med IE och pågående antikoagulation.....	57
Trombocythämmande läkemedel vid IE	59
OPERATIONSINDIKATIONER.....	60
Indikationer för hjärtkirurgi:	60
Protesendokardit och kirurgi	62
Neurologiska komplikationer och hjärtkirurgi	63
ENDOKARDIT HOS BARN	65
CIED-INFEKTION, INFEKTION AV PACEMAKER- ELLER ICD-SYSTEM	66
CIED-infektion – terminologi	66
Diagnostik, handläggning och behandling	67
Antibiotikabehandling	70
S. aureus-bakteriemi (SAB) och CIED	71
KOMPLIKATIONER.....	73
Feber under behandling	73
Kvarstående CRP stegring	73
Embolier	73
Neurologiska komplikationer	73
Infektiösa (mykotiska) aneurysm	73
Njurpåverkan	73
UPPFÖLJNING OCH ÅTERINSJUKNANDE I ENDOKARDIT.....	75
PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE	76
REFERENSER	77
PATIENTINFORMATION.....	97

1. Inledning

Vårdprogrammet Infektiös endokardit (IE) publicerades första gången 2002 på uppdrag av Svenska Infektionsläkarföreningen och denna version blir därmed den sjätte (2003, 2005/2006, 2008/2009, 2012). Målgruppen för vårdprogrammet är i första hand läkare vid infektionsklinikerna men det är också av intresse för kardiologer, thoraxkirurger med flera.

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

Samtliga fall av misstänkt eller säker IE med bakteriell eller svampetiologi bör anmälas till endokarditregistret. Detta gäller även patienter som vårdats utanför infektionsklinik. Registret har funnits sedan 1995 och tillför värdefull information om epidemiologi, behandlingsresultat och förändringar över tid.

Programgruppen för endokardit 2015-2016

Andreas Berge, Stockholm

Christer Ekdahl, Linköping

Lars Ekspong, Falun

Inger Julander, Umeå

Siri Kurland, Uppsala

Lars Olaison, Göteborg

Magnus Rasmussen, Lund

Ulrika Snygg Martin, Göteborg (sammankallande)

Katarina Westling, Stockholm

Konsulterad expertis:

Ulrik Sartipy, Thoraxkirurgi, Stockholm

Valdimir Radulovic, Koagulationscentrum, Göteborg

Erika Fagman, Radiologi, Göteborg

Profylax mot endokardit

I detta dokument ingår inte rekommendationer avseende profylax mot endokardit.

De i Sverige aktuella rekommendationerna publicerades av Läkemedelsverket och Folkhälsomyndigheten (dåvarande Smittskyddsinstitutet) i oktober 2012. Där fastslås att det vetenskapliga underlaget för att rekommendera engångsdos antibiotika som endokarditprofylax vid tandvård är dåligt och att generell rekommendation om sådan profylax inte är befogad. En individuell bedömning för patienter med flera riskfaktorer för systemisk infektion uppmuntras och vikten av förebyggande tandvård för riskpatienter är den enskilt viktigaste rekommendationen.

Frågan om antibiotikaprofylax mot endokardit är dock kontroversiell, inte minst bland kardiologer, och senare publicerade internationella riktlinjer [2,3] rekommenderar fortsatt profylax till högriskgrupper trots det begränsade underlaget. Vid sidan av Sverige är det endast Storbritannien som har frångått rekommendationen om generell antibiotikaprofylax mot endokardit vid tandingrepp.

I ett tillägg till behandlingsrekommendationerna, publicerat mars 2016, förtydligas att antibiotikaprofylax för att förebygga endokardit kan övervägas efter individuell bedömning av ansvarig läkare till patienter med hög risk för endokardit definierade av *European Society of Cardiology* 2015 (tidigare endokardit, hjärtklaffsprotos, cyanotiska hjärtvitier) [3]. Ansvarig läkare ansvarar för att patienten och dennes tandläkare erhåller aktuell information om att antibiotikaprofylax mot endokardit bör ges i dessa fall. Ingrepp där antibiotikaprofylax kan vara aktuellt enligt tillägget ovan är tandextraktion, subgingival depuration ("tandstensskrapning") och dentoalveolär kirurgi.

Infektionsläkarföreningen deltar i Läkemedelsverkets uppföljande arbete med frågan där data från Svenska endokarditregistret är viktiga men ännu för tidiga att dra slutsatser från.

Bevisgraderingssystem

I enlighet med tidigare uppdrag från Svenska Infektionsläkarföreningen har den amerikanska infektionsläkarföreningens (IDSA) bevisgraderingssystem valts (bevisgradering= evidensgradering) [4]. Varje rekommendation består av en bokstav som anger styrkan i rådet samt en romersk siffra som anger vad rekommendationen grundas på. A kan tolkas som; gör verkligen så! Avseende beviskvalitet graderas den från I-III, där I innebär bevis från minst en adekvat randomiserad studie, vilket dock tyvärr sällan finns. Om det finns en randomiserad studie på ett material som är mycket selekterat eller ej relevant i Sverige bortses från den studien och i stället ges en rekommendation grundad på gruppens kliniska erfarenhet, d.v.s. III.

Faktabruta 1: Bevisgraderingssystem

Styrka i rekommendation	
Definition	
A	Stark rekommendation/bra bevis för användning/åtgärd
B	Måttligt stark rekommendation/bra bevis för användning/åtgärd
C	Svag rekommendation/svaga bevis för användning/åtgärd
Beviskvalitet	
Definition	
I	Bevis från ≥ 1 adekvat randomiserad, kontrollerad studie
II	Bevis från ≥ 1 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 expertkommittéer

Förkortningar

IE	Infektiös endokardit
NVE	Nativ endokardit
PVE	Protesendokardit
PM	Pacemaker
ICD	Inplanterbar defibrillator
CIED	Samlingsnamn för PM och ICD
CIED-infektion	Infektion i dosfickan eller på hjärtelektroden eller på klaff hos patient med CIED
KNS	Koagulasnegativ stafylokock
TEE	Transesofageal ekokardiografi
TTE	Transthorakal ekokardiografi

Nyheter i rekommendationerna

- Utredningsförslag vid klinisk misstanke om endokardit
- TTE kan ibland ersätta TEE vid *S. aureus*-bakteriemi
- Blododlingar rekommenderas efter 72-96 timmars behandling vid *S. aureus*-bakteriemi
- Empirisk behandling vid protesendokardit och CIED-endokardit: vankomycin och cefotaxim
- Aminoglykosider rekommenderas inte som tillägg vid *S. aureus*-endokardit i nativ klaff
- Aminoglykosider rekommenderas i endos
- Vid MIC vankomycin >1 mg/L hos meticillinresistenta stafylokocker rekommenderas daptomycin i första hand
- Högre daptomycindos rekommenderas (8-12 mg/kg)

2. Bakgrund och klinisk bild vid endokardit

Infektiös endokardit (IE) är en allvarlig infektion med ca 10 % mortalitet i Sverige (Svenska endokarditregistret 1995-2015), lång vårdtid på sjukhus (median 32 dagar) och en operationsfrekvens på ca 35 % under aktiv IE episod. Patienter med IE vårdas i Sverige vanligen på infektionsklinik där det finns specialkunskaper kring långvarig antibiotikabehandling av svåra infektioner. Vård bör ske på kardiologiklinik om rytmövervakning eller avancerad hjärtsviktsbehandling behövs men då i nära samarbete med infektionskonsult. Vård inom andra specialiteter under hela eller delar av behandlingstiden kan också vara aktuellt (t.ex. thoraxkirurgi eller neurologi/stroke). För optimal handläggning krävs samarbete mellan specialister i infektion, kardiologi, thoraxkirurgi, mikrobiologi, klinisk fysiologi och ibland även med neurolog och neurokirurg.

Endokardit innebär en infektion som drabbar det inre hjärtbladet, endokardiet, och ger olika sjukdomsbilder beroende på var infektionen är lokaliserad. Hjärtklaffarna på vänster sida drabbas oftast men även muralt (d.v.s. myokardbetäckande) endokard och hjärtelektroder kan involveras liksom klaffar i högerhjärtat.

Klinik och epidemiologi

Endokardit är ofta en svår diagnos att ställa och symtomatologin varierar beroende på typ av agens, klafflokalisering och premorbida faktorer hos patienten. I en minoritet av fallen misstänks IE direkt vid inskrivning av patienten på sjukhus. Risken för IE varierar stort i olika patientgrupper och kännedom om bakomliggande epidemiologi är viktig så att diagnostik inte fördröjs.

Incidensen av IE i Sverige är ca 6-7/100 000 invånare och år och drygt 500 IE fall rapporteras numera årligen till Svenska endokarditregistret. Internationellt rapporteras 3-10/100 000 invånare och år [5,6]. Incidensen anses ha ökat under de senaste dekaderna men förändrade diagnostiska rutiner och rapportering gör att definitiva slutsatser kring hur stor denna ökning är svåra [7]. Incidensen är starkt korrelerad till ålder. Medianålder vid insjuknande är 65 år. Andelen fall av IE som orsakas av alfastreptokocker har minskat i medel- och höginkomstländer som Sverige, och *S. aureus* är nu den vanligast rapporterade bakteriella etiologin vid IE.

Klassiska riskfaktorer för endokardit är kongenitala och förvärvade klaffel eller andra vitium (t.ex. ventrikelseptumdefekt), inopererad hjärtklaffsprotes och tidigare genomgången endokardit. Pacemaker och andra inopererade kardiella elektroniska device (CIED) ökar också risken för endokardit. Hos en ökande andel patienter saknas dock rapporterad kardiell predisposition för endokardit parallellt med att antalet fall av *S. aureus*-IE ökar. Riskfaktorer för *S. aureus*-bakteriemi (SAB) utgör idag viktiga riskfaktorer även för IE. Pågående intravenöst missbruk ökar endokarditrisken 60 gånger jämfört med jämnåriga.

I de flesta studier och även i Svenska endokarditregistret är sjukdomen oftare rapporterad bland män än bland kvinnor men i en epidemiologisk studie med hög obduktionsfrekvens var könsfördelningen jämn [8]. Kvinnor har länge varit äldre än män när de insjuknar i IE och har haft högre mortalitet men denna trend verkar vara i avtagande (Svenska endokarditregistret 1995-2015). I Sverige har mortaliteten vid IE legat på 10-12 % under en relativt lång tid. Det är viktigt att kliniskt verksamma infektionsläkare är medvetna om skillnader i prognos och handläggning vid olika typer av endokardit, samt att vårdplatser, utredningsresurser och operationsutrymme finns för vård av patienter med IE och associerade tillstånd.

Symtomatologi

Symtomatologi vid IE är varierande och fyra olika sjukdomsbilder kan urskiljas (faktaruta 2). En noggrann genomgång av olika kliniska symtom vid IE finns i avsnittet "Förslag till utredningsgång vid misstänkt infektiös endokardit". Feber är det vanligast förekommande symtomet vid IE oavsett lokal och typ. Embolisering från vegetationer på hjärtklaffarna är vanligt förekommande vid IE och kan ge en mängd olika symtom och fynd eller vara tysta. Neurologiska symtom till följd av cerebral embolisering ses hos 15-25 % av patienterna. Klassiska hudförändringar är s.k. splinterblödningar med lokalisering till nagelbäddar men hudembolier kan finnas generellt och vara petekiala, pustulösa eller immunologiskt betingade (s.k. Oslerknutor, typisk lokalisering till fingrar). Blåsljud vid hjärtauskultation är frekvent förekommande men inte obligat vid IE och betingas oftast av en sedan tidigare existerande klaffskada som predisponerar för endokarditutveckling (oförändrat blåsljud). Nyttillkommet blåsljud orsakat av klaffinsufficiens på

basen av klaffdestruktion har hög specificitet för IE men kan saknas initialt och sedan uppkomma under vårdperioden framförallt hos patienter med akut sjukdom orsakad av *S. aureus* eller undantagsvis annan högvirulent patogen. Insufficiensblåsljud kan vara svåra att upptäcka och kan ibland döljas av ett kraftigare stenosis- eller strömningsbetingat blåsljud. Daglig hjärtauskultation på patienter med grampositiv sepsis rekommenderas (A III).

En systematisk genomgång av symtomatologin vid IE återfinns under avsnittet ”Utredningsgång vid endokardit”.

Faktaruta 2: Typer av endokardit

1. Vänstersidig nativ endokardit: 70-80 % av alla IE. *S. aureus* och alfastreptokocker vanligast. Prognosen varierar med agens.
2. Isolerad högersidig endokardit: ofta *S. aureus*, oftast intravenösa missbrukare men även vid främmande kropp i högerhjärtat t.ex. CVK. Ofta långsamt terapivar men god prognos. Septisk lungembolisering vanlig.
3. Protesendokardit: allvarlig prognos, symtomen kan vara diskreta, ofta orsakad av koagulasnegativa stafylokocker men *S. aureus*, alfastreptokocker och gramnegativa bakterier förekommer. Ofta behövs kirurgi under sjukdomsförloppet. Längre behandling och uppföljning krävs.
4. CIED-infektion: infektion av pacemaker- eller ICD-system

Vänstersidig nativ endokardit

Vänstersidig endokardit i nativ klaff (NVE) utgör 70-80 % av alla fall av endokardit i Sverige. Dessa patienter kan ha generella emboliseringar och utveckla hjärtsvikt. Vid aortaklaffs-engagemang kan sviktsymtomen dominera, medan mitralisendokardit har en något större tendens att embolisera. Kliniken beror också på vilken bakterie som orsakat infektionen. *S. aureus* (38-44 %) och alfastreptokocker (25-29 %) är vanligast, därefter enterokocker, betastreptokocker och koagulasnegativa stafylokocker (KNS). HACEK (*Haemophilus spp*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* och *Kingella kingae*) är en grupp ovanliga gramnegativa stavar som finns i munfloran. De orsakar sällan andra sjukdomar än IE och fynd av dessa i blododling ska alltid föranleda IE-utredning.

Patienter med IE orsakad av *S. aureus* och betastreptokocker har i allmänhet kortare anamnes än patienter med alfastreptokockorsakad IE, men ett betydande överlapp i klinisk bild finns. Prognosen är sämre för IE orsakad av *S. aureus* än vid övriga agens.

Högersidig endokardit

Isolerad högersidig IE (utan samtidig förekomst av vänstersidigt engagemang eller CIED) drabbar framförallt personer som injicerar droger och vanligaste etiologi är *S. aureus*. Andelen rent högersidig endokardit anges vara 5-10 % av alla IE fall [3], men betydligt högre siffror rapporteras i vissa studier [9,10]. Skillnaderna beror på missbrukssituationen i den studerade populationen och en sjunkande incidens ses i vissa områden [11]. I Svenska endokarditregistret (2008-2015) anges att 76 % av de med isolerad högersidig IE har intravenöst missbruk. *S. aureus* orsakade 81 % av fallen med högersidig IE, medan alfastreptokocker, enterokocker, betastreptokocker, KNS, pneumokocker och gramnegativa bakterier tillsammans orsakade 15 %, tre procent var polymikrobiella.

Högersidig IE drabbar nästan alltid tricuspidalklaffen och trikuspidalisendokardit medför ofta septisk embolisering till lungorna. Hos majoriteten av patienterna är förloppet långdraget med feber och fortsatt tillkomst av nya septiska lungembolier och ibland mer tydlig abscessbildning trots pågående adekvat antibiotikabehandling. Dessutom kan spridning till vänstra sidan av hjärtat och andra organsystem förekomma. Endokarditfall med engagemang av både höger och vänster sida av hjärtat brukar hänföras till gruppen vänstersidig IE. En del patienter med strikt högersidig IE har ett mer gynnsamt förlopp och drabbas inte av embolier utöver de till lungorna.

Protesendokardit

Protesendokardit (PVE) indelas klassiskt i tidig och sen infektion beroende på när symtomen debuterar i förhållande till operationen. Olika tidsangivelser förekommer (60 dagar, tre månader och ett år) men i aktuella internationella riktlinjer anges gränsen för tidig PVE till ett år [2,3].

Vid peroperativt etablerad infektion dominerar koagulasnegativa stafylokocker (KNS), speciellt vid mekanisk klaffprotes, men andra hudbakterier såsom propionibakterier förekommer liksom högpåtagliga agens som *S. aureus*, gram-negativa bakterier och svamp. *S. aureus* är en vanlig patogen under alla tidskedor. Sena PVE-episoder, speciellt vid biologisk klaffprotes, uppvisar ett bakteriespektrum liknande det vid IE på nativ klaff men KNS förekommer även i denna tidsperiod. Ett specifikt tecken på PVE är paravalvulärt läckage, eftersom infektionen ofta etablerar sig i den insydda klaffringen och i lägre utsträckning ger upphov till vegetationer. Symtomen vid PVE är ofta diskreta och ospecifika. Protesendokardit har högre mortalitet än NVE och kirurgi under aktiv infektion behövs oftare vid PVE även om konservativ behandling kan fungera i utvalda fall (se operationsindikationskapitlet).

Skyndsamt och noggrann utredning vid misstanke om endokardit hos individer med hjärtklaffsprotes eller pacemaker/CIED får inte underlåtas. Framförallt är rutiner för säkrande av blododlingar innan start av peroral antibiotika vid oklar feber av stor vikt i denna patientgrupp.

Nosokomial endokardit utgör ca 15 % av alla IE-episoder och anses vara i ökande. En betydande andel av dessa utgörs av PVE. Patienter med nosokomial IE diagnostiseras senare än de med samhällsförvärd infektion. Nosokomial IE kan också vara en obduktionsdiagnos.

CIED-infektion (infektion av pacemaker- eller ICD-system)

Misstanke om infektion på pacemaker- eller ICD-system kan uppkomma i olika kliniska situationer: lokala besvär vid dosfickan, blododling med växt av en bakterie som är benägen att förorsaka hjärtelektroinfektion, oklar feber med/utan positiv blododling och fynd av vegetationer på elektroder eller klaffar, oklar feber hos patient med CIED även i avsaknad av fynd vid TEE, recidiv av gramnegativ eller annan bakteriemi efter adekvat terapi eller uteblivet svar på adekvat behandling [12] även i avsaknad av fynd vid TEE.

Orsakande agens vid hjärtelektroinfektion liknar de vid PVE. Stafylokocker, (*S. aureus*, KNS) är orsaken i 66-94 % av fallen. Extraktion av hela CIED-systemet rekommenderas alltid för att ge förutsättningar för utläkning av infektionen.

Multidisciplinär handläggning av patienter med endokardit

Vikten av väl fungerade multidisciplinära samarbeten kring patienter med endokardit har ökat i takt med nya terapeutiska och diagnostiska möjligheter. Som exempel kan nämnas ställningstagande till tidig kirurgi i komplicerade fall, intervention mot infektiösa cerebrala eller beslut att avstå från kirurgi vid protesendokardit i fall då konservativ behandling bedöms ha lika god prognos. I internationella riktlinjer förordas etablerande av s.k. "Endocarditis team" [2,3] och detta tankesätt bör etableras och formaliseras också inom den svenska endokarditsjukvården, även om samarbetsformerna kan variera lokalt.

Fortsatt kvalitetsarbete genom att anmäla till endokarditregistret, fortsatt forskning, gemensamma riktlinjer och ökad observans med många blododlingar på rätt patienter är hörnstenar i ett ytterligare förbättrat omhändertagande av patienter med endokardit [13].

Diagnosdefinition

Från början av 1980-talet till mitten på 1990-talet användes von Reyns kriterier för diagnos av IE [14]. Numera används de modifierade Duke-kriterierna [1], vilka bygger på förekomst av major respektive minor-kriterier enligt faktaruta 3 och 4. Modifiering av Duke kriterierna med tillägg av fler minor kriterier har föreslagits [3], men inte slagit igenom. Dock är beaktande av andra riskfaktorer (t.ex. pacemaker) eller diagnostiska fynd (tecken till tyst embolisering, paravalvulärt engagemang påvisat med CT hjärta eller PET-CT) viktigt i den kliniska handläggningen.

Faktaruta 3 och 4: Modifierade Duke-kriterier. Kliniska major och minor kriterier

Patologiska kriterier:

Definitiv IE (definite IE)

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 (enligt faktaruta 4):

Definitiv IE (definite IE)

2 major-kriterier, eller

1 major-och 3 minor-kriterier, eller

5 minor-kriterier

Möjlig IE (possible IE)

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

Exklusion (reject IE)

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.

Majorkriterier

- a) Positiv blododling tydande på IE
 - a. Typiska IE-mikroorganismer från två olika blododlingar (två stick):
 - i. Alfastreptokocker, *S. bovis*, HACEK-gruppen, *S. aureus* eller
 - ii. Samhällsförvärvade enterokocker i frånvaro av primärt fokus, eller
 - b. Mikroorganism förenlig med IE från upprepade positiva blododlingar, definierat som
 - 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.
 - c. Enstaka positiv blododling med *Coxiella burnetii* eller fas 1 Ig G > 800
- b) Bevis på endokardiellt engagemang
 - a. Positivt ekokardiogram avseende IE:
 - i. Oscillerande intrakardiell förändring, på klaff eller stödjevävnad 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 arteriell emboli, septisk lunginfarkt, mykotiskt aneurysm, intrakraniell blödning, konjunktival blödning, Janeway-lesion
- d) Immunologiska fenomen: glomerulonefrit, Oslerknutor, Roth's spots, reumatoid faktor
- e) Mikrobiologiska bevis: positiv blododling som inte uppfyller majorkriterium eller serologiska tecken på pågående aktiv infektion med mikroorganism som kan orsaka IE (gäller inte enstaka blododling med KNS eller bakterier som inte orsakar endokardit)

3. REKOMMENDATIONER

Diagnostik

Mikrobiologi

Faktaruta 5: 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 åtminstone 5 dagar	A II
Överväg inkubering av blododlingar 10 dagar vid främmande material	C III
MIC-bestämning för:	A II
PcG för alfastreptokocker	
PcG, ampicillin och aminoglykosid för enterokocker	
Vankomycin för <i>S. aureus</i>	
Artbestämning av alfastreptokocker och KNS	B III
Resistensbestämning från varje blododlingsflaska vid KNS	B III
Spara bakterieisolat vid diagnostiserad endokardit för eventuella senare tester	B III
Serologi vid endokardit med negativ blododling	B II
PCR undersökning av hjärtklaff för diagnos	A II
Odling från hjärtklaff för diagnos	C II
Gramfärgning av klaff styrker diagnos	A II
Klaffvävnad i 10 % formalin för histopatologisk undersökning	B II
Odlingsfynd från hjärtklaff kan påverka längden av postoperativ antibiotikabehandling	B II
Odling tagen med steril odlingspinne inte av värde	C III

Mikrobiologisk diagnostik av blod

Volym blod

Blodvolymen är den enskilt viktigaste faktorn för att påvisa mikroorganismer vid blododling [15] (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 [16] (A II). För att undvika hudkontamination som gör resultaten svårtolkade, bör hudpunktion göras på tre olika ställen efter noggrann huddesinfektion.

Odlingsmetodik

Vid bakteriemi kan etiologiskt agens påvisas i de första två blododlingarna i 90 % av fallen [16,17]. *S. aureus* är lättast att hitta (90 % av fallen med endast en odling) medan enterokocker och alfastreptokocker kräver fler blododlingar för att säkert identifieras [18]. 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 benägenhet att växa fram trots föregående antibiotikabehandling [8]. Inkubering av blododlingar vid misstänkt IE bör pågå i fem dagar [17,19,20] (A II). Det saknas vetenskapliga belägg för att förlängd odlingsstid ökar känsligheten men detta kan övervägas vid förekomst av främmande material och misstanke om långsamväxande bakterier såsom t.ex. propionibakterier (C III). För att säkerställa att samtliga patienter blododlas innan antibiotikabehandling inleds ska sjuksköterskan som ger första intravenösa antibiotikadosen ansvara för att blododling har gjorts (A III).

Upprepad blododling efter ca 72 timmar efter insatt behandling rekommenderas vid bakteriemi med *S. aureus* om IE misstänks men inte har kunnat säkerställas.

MIC-bestämning och typning

MIC-bestämning för PcG ska utföras på samtliga alfastreptokocker, samt för PcG, ampicillin och aminoglykosid på alla enterokocker och för vankomycin på *S. aureus* (A II). I begreppet alfastreptokocker, som används på många ställen i vårdprogrammet, ingår viridansstreptokocker och streptokocker ur bovisgruppen. De vanligast förekommande viridansstreptokockerna vid endokardit tillhör mitisgruppen (innefattande arterna *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. parasanguis*, *S. gordonii*, *S. cristatus*, *S. peroris*, *S. australis*, *S. infantis*, *S. sinensis* och *S. oralis*), följt av anginosusgruppen (med arterna *S. anginosus*, *S. constellatus* och *S. intermedius*), mutansgruppen (med arterna *S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. criceti*, *S. rattus*, *S. downei* och *S. macace*) och salivariusgruppen (med arterna *S. salivarius*, *S. vestibularis* och *S. thermophilus*). Till bovisgruppen hör arterna *S. gallolyticus*, *S. infantarius*, *S. bovis*, *S. alactolyticus*, *S. lutetiensis* och *S. equinus*. Gruppering eller artbestämning av alfastreptokocker bör utföras då fynd av streptokocker ur bovisgruppen föranleder att särskild utredning av tarmkanalen bör övervägas. Vidare kan gruppering av alfastreptokocker ge viss ledning diagnostiskt då streptokocker ur mutansgruppen har större benägenhet att orsaka endokardit och streptokocker ur anginosusgruppen (tidigare milleri) har lägre benägenhet [21,22]. Flera bakteriesläkten såsom *Granulicatellae*, *Abiotrophia* och *Aerococcus* liknar alfastreptokocker men har specifika egenskaper med betydelse för hur endokardit med dessa patogener ska handläggas. En så noggrann artbestämning som möjligt av streptokockliknande bakterier vid endokardit är därför önskvärd (B II). MALDI-TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry) är väl lämpad för gruppering och artbestämning av streptokocker och liknande bakterier som med tidigare metoder ofta var svåra att korrekt artdefiniera [23,24].

Vid växt av KNS bör resistensbestämning göras från varje blododlingsflaska, då olika stammar kan förekomma (B III). Dessutom bör alla KNS testas för att identifiera *S. lugdunensis* som ofta orsakar mer allvarlig endokardit [25] (B II). En generell rekommendation är att alltid spara blodisolat vid IE för eventuella senare tester (B III). Vissa mikrobiologiska laboratorier gör detta som rutin medan andra måste instrueras om detta vid varje tillfälle.

Molekylärbiologiska metoder - polymerase chain reaction (PCR)

Molekylärbiologiska metoder för identifiering av bakterier är ett forskningsintensivt område. Utvecklingen av PCR-diagnostik på blod har inte nått lika långt som diagnostiken på vävnad (t.ex. hjärklaffar), men studier har visat att PCR-baserade metoder kan ha ökad känslighet att upptäcka relevanta endokarditpatogener speciellt hos patienter där antibiotika har givits [26,27]. Överväg att spara ett EDTA rör (fryses) för eventuell fortsatt diagnostik (B III). Diagnostik på blod och serum är under utveckling och respektive molekylärbiologiska enhet bör kontaktas före provtagning.

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 har hög specificitet och är "golden standard", men har relativt låg sensitivitet och lågt negativt prediktivt värde [28]. Det är av stor vikt att vävnaden som analyseras kommer från de mest skadade områdena. Gramfärgning av histopatologiska snitt av klaffvävnad kan styrka diagnosen [29] (A II). Det är viktigt att ha i åtanke att döda bakterier kan påvisas mikroskopiskt i upp till månader efter utläkning av en endokardit [29].

Klaffodling har låg sensitivitet och specificitet [28]. Växt i klaffodling är av värde om det finns en samstämmighet med PCR-undersökning eller med tidigare blododlingar. Vid växt av relevant bakterie i klaffodlingen kan dessutom resistensbestämning utföras. För diagnostik av patienter med misstänkt blododlingsnegativ endokardit är PCR-metod att föredra då den har högre sensitivitet och specificitet än klaffodling [28,30,31] (A II). Man bör skicka prov för analys av 16S rRNA (bakterier) och vid odlingsnegativ IE även för 18S rRNA (svamp). Kontaminationsrisken och det

faktum att PCR kan påvisa bakterie-DNA lång tid efter utläkning [32], gör att svaret måste tolkas med försiktighet och vägas samman med den kliniska bilden. Således kan odling från hjärtklaff, trots att detta har varit diagnostiskt för endokardit (Duke kriterium), numera inte rekommenderas som enda metod.

Faktaruta 6: Rekommenderad provtagning i samband med hjärtklaffsskirurgi och obduktion

2x2 mm av skadad klaffvävnad läggs i sterilt rör för 16S rRNA PCR-diagnostik. Vid odlingsnegativ IE skall även 18S rRNA skickas. Provet kan förvaras i kyl upp till 12 timmar och annars frysas.

B II

Resterande exciderad vävnad, inklusive klaffringen vid IE med klaffprotes, delas under sterila förhållanden. Den ena delen sänds till det kliniskt mikrobiologiska laboratoriet för odling och den andra sänds i 10 % formalin till histopatologisk undersökning med frågeställning förekomst av bakterier och svamp, grad av inflammation, vävnadsdestruktion, samt eventuell läkning

Indikation för obduktion

Obduktionen ger möjligheten till definitiv diagnos [14,33] (A I). Det faktum att fall av IE fortfarande förbises [34] gör att obduktion bör övervägas hos samtliga patienter som avlider p.g.a. oklar febersjukdom där IE kan misstänkas samt vid oväntad död vid pågående IE. Även fall som diagnostiseras via obduktion ska anmälas till det Svenska endokarditregistret.

Blododlingsnegativ endokardit

Blododlingsnegativ endokardit har rapporterats utgöra mellan 10 och 30 % av alla infektiösa endokarditer [35] och i den senaste svenska studien utgjorde dessa 19-27 % av alla endokarditfall [36]. I svenska studier har en stor andel av de med blododlingsnegativ endokardit befunnits vara förbehandlade med antibiotika [8,37]. Flera studier anger det som sannolikt att många av de fall med blododlingsnegativ endokardit som fått antibiotika orsakas av streptokocker snarare än av stafylokocker [8]. Svårödlade och långsamväxande bakterier (*Abiotrophia*, *Granulicatella* och HACEK-gruppen) är sannolikt vanligare som orsak till odlingsnegativ endokardit. En otillräcklig volym vid blododling minskar också möjligheterna att detektera bakterier i låg koncentration i blodet. Diagnostiska metoder som PCR-undersökning av klaff, gramfärgning av klaff, och serologi [38] kan bidra till etiologisk diagnos. Det är viktigt att ta en utvidgad anamnes (A III) kring frågor om resor och exponering för t.ex. löss, katter och opastöriserad mjölk 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.

Serologisk diagnostik

Serologisk diagnostik av IE bör framför allt övervägas vid misstanke om *Brucella spp.*, *Bartonella spp.* och *Coxiella burnetii* (Q-feber). Vid serologisk diagnostik av IE har sjukdomen ofta pågått en tid så att antikropsstegring 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 antikroppstiter 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 [38], men inget fall av IE kunde påvisas med serologi i en svensk studie från 80-90 talet i Göteborg [39]. *Bartonella quintana* överförs till människa från loppor och har orsakat utbrott av femdagarsfeber i samband med krig (skyttegravsfeber) eller hos hemlösa. Endokardit med denna bakterie drabbar typiskt personer med nedsatt immunförsvar och kronisk alkoholism [38]. Hittills har ett fall av endokardit med *B. quintana* rapporterats från Sverige [40]. *Bartonella henselae* finns hos katter och orsakar "cat scratch disease" men också IE. Antikroppar riktade mot *Bartonella* var relativt vanliga i en seroepidemiologisk studie hos patienter med kattbett i Sverige [41].

Endokardit är en ovanlig komplikation vid brucellos. *Brucella* överförs från djur framförallt via kontaminerade mjölkprodukter i endemiska områden (Mellanöstern, Turkiet, Syd- och

Centralamerika, Centralasien, Nordafrika och Karibien). *Brucella* kan växa ut i blododlingar och då finns risk för laboratoriesmitta varför laboratoriet måste varnas om det finns riktad misstanke.

Coxiella 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 [39]. 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. *C. burnetii* antikroppar återfinns framförallt hos kor i södra Sverige och på Gotland medan seroprevalensen hos andra djur är låg [42]. 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 whippiei (bakterien som orsakar Whipple's disease) kan förorsaka blododlingsnegativ endokardit och har beskrivits i fallserier framförallt från delar av Frankrike och Tyskland [43]. Artralgi verkar i dessa serier vara ett vanligt symtom. Inga verifierade IE-fall finns publicerade från Sverige. Diagnosen ställs med hjälp av PCR-undersökning av hjärtklaffen.

Rutinlaborationer

Inga rutinlaborationer är specifika för IE. I flera studier har man dock funnit såväl CPR och SR-stegring. I en studie från Göteborg påvisades CRP stegring hos 96 % av patienterna [44]. Högre CRP-värden sågs vid NVE än vid PVE samt vid IE orsakad av *S. aureus* jämfört med andra etiologier. Högre CRP har också kopplats till sämre prognos och större risk för embolier [45,46]. Sjunkande CRP kan följas som ett mått på behandlingssvar [47]. SR-stegring fanns hos en majoritet av patienterna (76 %) i Göteborgsstudien och hematuri vid behandlingsstart förekom hos hälften, vanligast vid *S. aureus* IE. Leukocyt-och trombocytantal var normalt i 36 % respektive 56 % av fallen. Procalcitonin som markör för IE har också studerats men har inte visats ha fördelar jämfört med CRP [48]. Andra inflammations- eller hjärtspecifika markörer har undersökts i mindre studier utan adekvata kontrollgrupper och har i nuläget ingen plats i IE-diagnostiken, möjligen med undantag för NT-pro-BNP [49].

Mot bakgrund av ovanstående föreslås att CRP följs regelbundet som ett mått på behandlingssvar [47]. Blodstatus bör följas veckovis p.g.a. risk för betalaktamreaktion med leukopeni [50]. Regelbunden kontroll av kreatinin är viktig då potentiellt njurtoxiska läkemedel ges. När rifampicin ingår i behandlingen bör leverstatus följas 1-2 ggr/vecka. Samtidig behandling med warfarin innebär stor risk för interaktioner varför PK/INR då måste följas noga.

Faktaruta 7: Rutinprovtagning vid endokardit

CRP bör följas regelbundet som ett mått på behandlingssvar	A I
Blodstatus bör följas veckovis p.g.a. risk för betalaktamreaktion med leukopeni.	A II
Regelbunden kontroll av kreatinin är viktig då potentiellt njurtoxiska läkemedel ges.	A II
När rifampicin ingår i behandlingen ska leverstatus följas 1-2 ggr/vecka.	A II
Vid samtidig behandling med rifampicin och warfarin ska PK/INR följas noga	A III

Klinisk fysiologisk diagnostik

Elektrokardiogram (EKG)

EKG bör tas på alla patienter med IE. Ett nyttillkommet eller progredierande retledningshinder tyder på engagemang av retledningssystemet, AV noden eller His bunt och kan ses vid t.ex. aortarotsabscess. EKG har god specificitet men låg sensitivitet avseende abscessutveckling [51-53]. Utöver abscessutveckling med retledningshinder kan EKG visa på hjärtinfarkt sekundärt till septisk embolisering från vänstersidig IE eller på perikardit [54].

Faktaruta 8: EKG

EKG som inkomstprov på samtliga patienter med IE
--

A II

Ekokardiografi

Ekokardiografi (eko/echo, UCG/UKG m.fl. begrepp används) utgör en av hörnstenarna i diagnostiken av IE eftersom den idag är den känsligaste metoden att visuellt påvisa förändringar på hjärtklaffar och i hjärtrummen. I de modifierade Dukes kriterierna för IE utgör fynd vid ekokardiografi ett huvudkriterium [1]. Vidare ger ekokardiografi en möjlighet att diagnostisera eventuella komplikationer såsom klaffinsufficiens och abscessutveckling.

Metoden begränsas av att ljudvågorna endast kan passera vätskeinhållande vävnad, varför exempelvis mellanliggande lungvävnad kan utgöra 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 skymda delar studeras.

Transthorakal ekokardiografi (TTE)

Fördelar: enkel metod för patienten.

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

Förstahandsmetod för att diagnostisera och gradera klaffinsufficiens, ger vid bra transmissionsförhållanden (lämplig patient) en godtagbar diagnostik av vegetationer. Vid TTE kan man upptäcka vegetationer ner till ett par mm storlek.

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 oförmåga att medverka vid undersökningen.

Fortsatt förstahandsval vid de flesta fall av IE-diagnostik p.g.a. 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 % mot 57 % för TTE [55]. TEE ger möjlighet till säker diagnostik av IE vid förekomst av klaffproteser och är dessutom bättre för att diagnostisera intrakardiella abscesser och aneurysm [56,57].

TTE eller TEE?

TTE med "second harmonics imaging", vilket numera är standard, har klart förbättrad diagnostisk förmåga jämfört med äldre TTE-tekniker. De nyare TTE-teknikerna har jämförbar förmåga med TEE att utesluta IE vid nativ klaff [58-62]. Barton *et al.* hade ett negativt prediktivt värde med TTE på 97 % i hela populationen, med 5 % risk att missa IE om *S. aureus*-bakteriemi (SAB) förelåg. Om negativt TTE och icke-SAB ansågs risken att missa IE vara mindre än 1 % [58]. TEE anses dock fortsatt vara förstaval i de flesta ekokardiografiska endokarditutredningar fr.a. p.g.a. dess

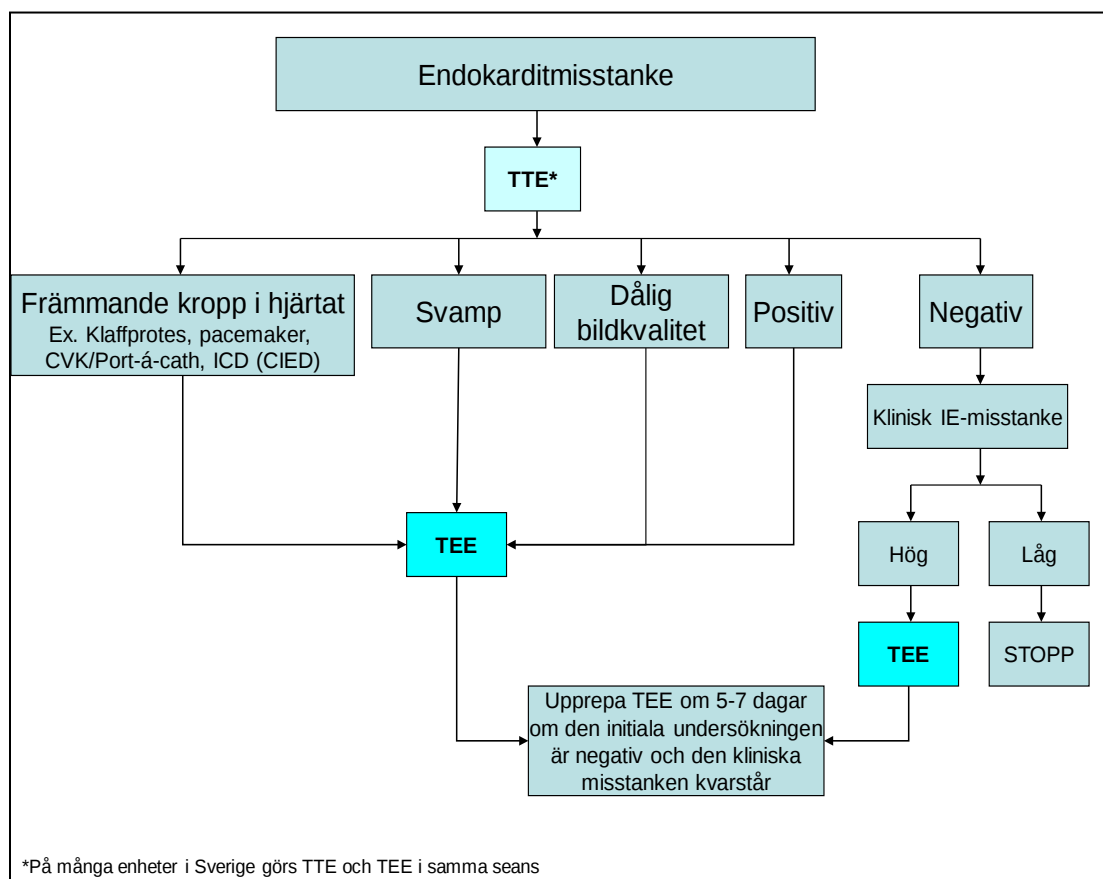
högre sensitivitet för komplikationer till IE [59,60,63-65]. Vid undersökning av barn är TTE jämförelsevis bättre än på vuxna beroende på bra transmissionsförhållanden [66,67].

Vanligen inleds en ekokardiografisk bedömning med ett TTE. Undersökning med TTE och TEE kompletterar ofta varandra. Har en patient med nativ klaff undersökts med TTE, undersökningen är av bra kvalitet och endokardit utan komplicerande faktorer förekommer, kan TTE vara tillfyllest vid ett bra terapisvar [3]. TEE rekommenderas om ökad risk för komplicerad IE föreligger, exempelvis vid infektion med *S. aureus*. 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 tillräckligt.

Vid diagnostik av misstänkt endokardit där en främmande kropp finns i hjärtat (t.ex. klaffprotes, hjärtelektroder eller CVK) är TEE överlägset och TTE rekommenderas därför inte vid denna frågeställning [55] (A II). Vid misstanke på svampendokardit bör TEE göras p.g.a. dess högre sensitivitet [68] (C III).

I figur 1 ses en algoritm med ett förslag till för val av initial undersökningsmetod.

Figur 1: Förslag till val av lämplig ekokardiografisk metod (Modifierad enligt ESC[3])



3D TTE och 3D TEE

Allt fler artiklar har publicerats avseende 3D TTE och 3D TEE vid endokardit [69-71]. Fortsatt rör det sig dock huvudsakligen om små patientmaterial. En potentiell vinst med 3D tekniken kan exempelvis vara förbättrad preoperativ visualisering vilket kan underlätta valet av operativ åtgärd [71], eller förbättrad bildkvalitet med ökad information vid komplicerad och svårundersökt PVE [70]. 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 [72] (C III). Vanligen förblir vegetationsstorleken oförändrad, eller minskar, under pågående behandling [73]. En ökning av vegetationsstorleken under pågående behandling har associerats med ökat behov av kirurgi och sämre prognos [74]. Äldre studier har dock visat det motsatta [75,76]. En klinisk försämring eller uteblivet behandlingssvar bör föranleda upprep

ekokardiografi. 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 (C III).

Faktaruta 9: Ekokardiografi

TEE är förstahandsval vid ekokardiografisk endokarditdiagnostik	A II
TTE 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
Patienter med helt okomplicerad nativ IE med snabbt behandlingssvar behöver inte följas med upprepad ekokardiografi	C III
Vid klinisk försämring eller utebliven klinisk effekt 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
Hjärtviktsbedömning görs (vanligen) med transthorakal teknik	A I
Peroperativt bör TEE utföras då det kan påverka det kirurgiska ingreppet	B III
Ekokardiografisk utredning vid grampositiv bakteriemi (inkl. <i>S. aureus</i>) och candidemi	Faktaruta 10

Röntgendiagnostik

Lungröntgen

Indikationer:

1. För att bedöma hjärtsvikt, hjärtstorlek och hjärtkärilvidd (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 [77] (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.

DT lungor

Känsligare än lungröntgen. Detekterar septiska lungembolier tidigt [78] (B II).

DT hjärna eller MRT hjärna

För bakgrundsdokumentation se kapiteln om operationsindikationer och antikoagulantia.

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 [3] (C III).

DT-angiografi är ett alternativ, se nedan, men är i dagsläget inte förstahandsval.

DT hjärta

EKG-synkroniserad DT av hjärtat har utvecklats till en viktig icke-invasiv undersökningsmetod vid koronarsjukdom [79] och är ibland av värde vid protesendokardit, där känsligheten med TEE kan

vara otillfredsställande. Flera studier finns [80,81] och metoden rekommenderas av ESC 2015 [3] som ett komplement vid utredning av protesendokardit om diagnosen är osäker.

TEE och TTE är överlägsna för påvisande av vegetationer och tecken till proteslossning medan värdet av DT hjärta ligger i dess känslighet att påvisa paravalvulärt engagemang såsom förtjockning av mjukdelar kring aortaroten och pseudoaneurysm. DT hjärta utgör ett komplement till ekokardiografi vid utvärdering av komplicerad aortaprotosendokardit, inte minst då den ger ytterligare anatomisk information preoperativt och samtidig undersökning av coronarkärlen. Undersökningen rekommenderas f.n. i första hand i samråd med thoraxkirurg eller vid osäkerhet kring diagnos (B II). Metoden är mest studerad vid aorta-PVE men även vid NVE eller mitralengagemang kan undersökningen övervägas undantagsvis.

Under de första 3 månaderna postoperativt förekommer falsk positiva fynd i anslutning till en inopererad klaffprotes [81].

I allmänhet finns radiologisk kapacitet och programvara att genomföra EKG-triggad undersökning av hjärtat (minst 64-slice DT krävs) på de sjukhus som vårdar IE-patienter, men vana att genomföra och tolka undersökningen varierar lokalt. Retrospektiv EKG-triggning används, vilket ger bilder från hela hjärtcykeln och man kan då titta på s.k. multiplanar reformering samt cine-bilder för att studera klaffrörlighet [81,82].

MR hjärta

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

PET-CT

Flera studier har visat att ¹⁸F-FDG PET-CT kan vara användbar i diagnostiken av protesendokardit och öka sensitiviteten hos Duke-kriterierna [83,84]. Vid nativ endokardit är sensitiviteten för metoden lägre [85]. Under de första månaderna postoperativt efter klaffoperation finns risk för falskt positivt resultat och metoden rekommenderas inte under denna tidsperiod. I ESC guidelines 2015 [3] rekommenderas metoden som ett komplement vid utredning av protesendokardit när diagnosen är osäker.

Förslag till utredningsgång vid misstänkt infektiös endokardit

Nedanstående avsnitt är huvudsakligen framtaget och formulerat som ett stöd för när en misstanke om endokardit kan uppkomma och hur man kan tänka kring fortsatt utredningsgång. De mest centrala delarna kring detta sammanfattas i faktaruta 10 och figur 2.

Tydlig hjälp kan fås av diagnoskriterierna enligt Li et al [1]. Utdrag ur dessa presenteras förlöpande nedan.

Kliniska tillstånd som bör inge misstanke om endokardit

Kliniska fynd

Ett flertal kliniska tillstånd bör föra tankarna till en bakomliggande endokardit. Naturligtvis bör misstanken uppkomma vid andra tillstånd än de som nedan anges. Således ska de kliniska tillstånd som här nämns inte ses som en heltäckande sammanfattning.

Utdrag ur Li et al [1]

Majorkriterier

- a) 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

Nytt blåsljud

Ett nytillkommet blåsljud vid febersjukdom, fr.a. vid förekomst av grampositiv bakteriemi, har länge varit ett majorkriterium för endokarditdiagnos [1,14,33] och bör alltid föranleda fortsatt endokarditutredning. Det vanligaste fyndet vid hjärtauskultation är ett oförändrat blåsljud. Det rör sig då om patienter med en känd klaffskada där klaffen blivit infekterad. Daglig hjärtauskultation på patienter med grampositiv bakteriemi rekommenderas. Vid *S. aureus* IE, framförallt högersidig IE, finns det dock ofta inget blåsljud initialt.

Oklar feber/frossa och samtidig klaffprotes, CIED, tidigare endokardit eller GUCH-patient

Allt fler patienter med genomgången endokardit och främmande material i anslutning till endokardiet förekommer i vår population. Dessutom ökar antalet patienter med medfödda hjärtfel som når vuxen ålder, s.k. GUCH-patienter (Grown Up Congenital Heart disease). Det är väl visat att dessa patienter har en ökad risk för endokardit vid exempelvis grampositiv bakteriemi, varför man hos dessa patienter bör vara liberal med att utreda för endokardit vid febersjukdom.

Intravenöst missbruk och feber/frossa

Intravenösa missbrukare har en markant ökad risk för fr.a. högersidiga endokarditer med *S. aureus*. Kombinationen intravenöst missbruk, *S. aureus* och septisk lungembolisering har visat sig vara patognomont för högersidig endokardit [77].

Oklar feber/frossa hos patient med klaffsjukdom som nyligen varit hos tandläkare/tandhygienist

Viridansstreptokocker är fortfarande en av de vanligaste mikrobiella orsakerna till endokardit [7]. De förekommer normalt i mun- och svalgfloran. Vissa ingrepp av tandläkare och tandhygienist kan ge upphov till bakteriemi. Det är även visat att dåligt tandstatus eller gingivit ger en tydligt ökad risk för bakteriemi med viridansstreptokocker vid tandborstning [86].

Färsk stroke av oklar genes hos patient som har feber eller generaliserad inflammation

Detta tillstånd är välkänt för många av våra neurologkollegor som då ofta inkluderar ekokardiografi i utredningen. Incidensen för stroke överskrider dock vida incidensen för endokardit med septisk embolisering till centrala nervsystemet (CNS). I de fall septisk embolisering till hjärnan ger upphov till symtom ses en varierande klinisk bild. 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 [87,88]. Endokardit ska misstänkas vid meningit orsakad av t.ex. *S. aureus*, alfastreptokocker eller enterokocker.

Annan embolisering eller immunologiska fenomen

En orsak till blödning kring septiska embolier är utvecklingen av infekterade (mykotiska) aneurysm i kärlväggen. Vanligen uppkommer de intracerebralt då huvuddelen av de septiska embolierna vid IE involverar CNS. Mykotiska aneurysm kan också uppkomma utanför CNS och bör även då föranleda utredning för IE som orsak.

Embolisering och immunologisk påverkan på andra organ, såsom exempelvis lunginfarkter, mjältinfarkter, njurinfarkter och glomerulonefrit, retinala blödningar (Roth spots) och hudförändringar (Oslerknutor och Janewaylesioner) ska även föra tankarna till IE som bakomliggande orsak. För ytterligare information v.g. se ”Komplikationer” i detta vårdprogram.

Mikrobiologiska fynd

Bakteriemi med grampositiva bakterier bör alltid föra tankarna till en bakomliggande endokardit. Upprepad växt av flera av dessa bakterier har länge varit ett majorkriterium vid endokardit [1,33].

Utdrag ur Li et al [1]:

Majoritetskriterier

- a) Positiv blododling tydande på IE
 - a. Typiska IE-mikroorganismer från två olika blododlingar (två stick):
 - i. Alfastreptokocker, *S. bovis*, HACEK-gruppen, *S. aureus* eller
 - ii. Samhällsförvärvade 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.
 - c. Enstaka positiv blododling med *Coxiella burnetii* eller fas 1 Ig G ≥ 800

Minorkriterier

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

Vid *S. aureus*-bakteriemi (SAB) har incidensen för bakomliggande endokardit visats vara så hög att ekokardiografisk utredning har rekommenderats i nationella och internationella vårdprogram sedan drygt 10 år tillbaka [89,90]. Vid bakteriemi med viridansstreptokocker, *S. bovis*, HACEK och enterokocker har det inom infektionsläkarkretsar länge varit brukligt att differentialdiagnostiskt överväga IE och numera även vid bakteriemi med aerococcer.

Ekokardiografi vid grampositiv bakteriemi eller candidemi.

S. aureus

Vid SAB kan risken för IE uppskattas till ca 15-25 % [91,92]. P.g.a. detta har ekokardiografisk utredning rekommenderats på alla patienter med SAB det senaste decenniet [89,90]. Denna rekommendation kvarstår i de senaste uppdateringarna från såväl American Heart Association (AHA) 2014 som European Society of Cardiology (ESC) 2015 [3].

Vilka patienter bör undersökas?

De moderna studier som sticker ut är en ”evidence review” från Duke University [91] och en stor retrospektiv genomgång från Mayokliniken [92]. Holland *et al.* har samlat data från sammanlagt

nio studier vilka inkluderar 4050 patienter, varav 14-28 % fick IE-diagnos via TEE. IE-diagnos ställdes endast i 2-15 % av fallen via TTE. Författarna såg att man hade låg risk för IE vid SAB utan CIED, negativa blododlingar inom 96 timmar efter insatt behandling, nosokomial SAB, samt avsaknad av hemodialys, sekundärt foci eller kliniska IE-symtom. Deras slutsats blev att ekokardiografi bör göras hos alla patienter med SAB, men att TTE kan räcka hos patienter där **alla** kriterier för låg risk för IE är uppfyllda. Författarna betonar dock att studierna i grunden får bedömas som lågkvalitativa, bl.a. då samtliga studier utom en var retrospektiva, samt att TEE gjordes på endast 12-82 %. Dessutom fanns en "sampling bias" där patienter med TEE hade en större IE-misstanke när beslut om ekokardiografisk metod fattades [91].

Palraj *et al.* gick igenom 678 patienter retrospektivt på Mayokliniken, varav 13 % fick IE-diagnos. 71 % av patienterna genomgick TEE inom 12 veckor. Riskfaktorer för IE var samhällsförvärvad SAB, klaffprotes, CIED och kvarstående bakteriemi efter 72 timmars behandling. Utifrån sina resultat utformade de två poängsystem, dag 1 och dag 5 i sjukdomsförloppet, för detaljer v.g. se "Figure 3" i originalpublikationen. Hos de patienter som inte uppfyllde dag 5-kriterierna kunde IE uteslutas med ett negativt prediktivt värde på 98,5 %. Författarna konkluderade att de kunde ha avstått från ekokardiografisk utredning helt hos mer än en tredjedel av patienterna och att de med en sådan handläggning endast riskerade att missa IE hos 5 av 678 patienter.

Förekomst av ett tydligt primärfokus verkar inte kunna exkludera behovet av ekokardiografisk utredning. I studien av Palraj *et al* hade 15 % av IE-patienterna samtidig hudinfektion, d.v.s. ett möjligt primärfokus [92]. Khatib *et al* angav en IE-frekvens på 17 %, 28 % och 15 % hos patienter med ingångsport från CVK, andra endovaskulära foci, respektive huden [93].

Sammanfattningsvis är det i nuläget svårt att ge tydliga direktiv avseende vilka patienter med SAB som helt kan exkluderas avseende ekokardiografisk utredning, då ovanstående data är motsägelsefulla. Detta sammanfattas väl av Kaasch och Jung i sin "editorial" till studien av Palraj *et al* ovan. De menar att det sannolikt finns en patientpopulation med SAB och låg risk för IE som kan identifieras med kliniska kriterier. De menar även att fortsatt diskussion bör föras kring hur dessa kriterier bäst identifieras, men att ett poängsystem för detta aldrig kan ersätta en klinisk bedömning [94].

Val av ekokardiografisk metod

TEE har rekommenderats vid utredningen av SAB p.g.a. en tydligt högre sensitivitet än TTE [92]. Dessutom är TEE att föredra vid screening för abscesser [56,57], vilka kräver kirurgisk åtgärd. I en nyligen publicerad multicenterstudie har abscess visat sig vara en oberoende riskfaktor för ökad mortalitet, varför författarna rekommenderar ett mer aggressivt omhändertagande om abscesser identifieras [95]. Flera studier har försökt belysa när man kan utreda SAB med endast TTE. Den mest välgjorda studien är av Barton *et al* från Mayokliniken 2014. De hävdar att risken för att missa en IE vid SAB med negativt TTE är ca 5 % varför de föreslår att man, i avsaknad av annan tydlig klinisk indikation, kan avstå från TEE och upprepa TTE-undersökningen inom 5-7 dagar [58]. Mot detta talar exempelvis studien av Palraj *et al* enligt ovan, där sensitiviteten var betydligt högre med TEE jämfört med TTE (85 % vs 34 %) [92]. ESC rekommenderar att man här kan göra en individuell bedömning vid val av ekokardiografisk metod [3].

Optimal tidpunkt för ekokardiografi

Endast ett fåtal författare har berört frågan om optimal timing för ekokardiografien efter bakteriemistart [94]. Om ekokardiografien görs tidigt och en förlängd bakteriemi föreligger, som vid IE, kan endokarditen teoretiskt sett missas [92,93]. Mermel *et al.* har tagit fasta på detta vid utredning av misstänkt IE vid CVK-associerad SAB och rekommenderar att TEE utförs minst 5-7 dagar efter bakteriemistart, om inte kliniken tydligt talar emot denna handläggning som vid exempelvis klinisk misstanke om IE [96]. Vår rekommendation är att inte regelmässigt fördröja ekokardiografien vid SAB då många IE-fall kan missas initialt baserat på endast kliniska data och symtom [97]. Det är dessutom av stor vikt att snabbt diagnostisera såväl abscesser som stora vegetationer, då båda är potentiella operationsindikationer (se operationsavsnittet). Om ekokardiografien initialt är negativ och IE-misstanken kvarstår bör istället undersökningen upprepas efter 5-7 dagar.

Slutsats

Vår slutsats av de studier som har publicerats sedan vår senaste uppdatering 2012 är att man fortsatt bör utreda samtliga patienter med SAB ekokardiografiskt, men att det nu finns data för en större individualisering avseende val av ekokardiografisk metod. Man måste dock vid ett initialt negativt

TTE vara mycket liberal med ett uppföljande TEE vid kvarstående IE-misstanke, liksom med upprepade ekokardiografisk utredning efter 5-7 dagar om såväl TTE som TEE initialt är negativa. Vid kvarstående tveksamhet kring om IE föreligger efter ett initialt negativt eko rekommenderas upprepade blododlingar efter 72-96 timmars behandling, då dessa vanligen blir positiva vid *S. aureus*-IE [91,92].

Viridansstreptokocker, *S. bovis* och HACEK

Bakteriemi med viridansstreptokocker, streptokocker ur bovisgruppen eller HACEK är välkända huvudkriterier för endokarditdiagnos [1]. Viridansstreptokocker (som tillhör grupperna anginosus, mitis, mutans, och salivarius) skiljer sig åt i sin benägenhet att orsaka IE. I en svensk studie publicerad 2016 sågs att streptokocker ur mitis-, mutans- och bovisgruppen har större benägenhet att orsaka endokardit än streptokocker ur anginosusgruppen (tidigare milleri) [21].

Bakterier ur HACEK-gruppen (*Haemophilus spp*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* och *Kingella kingae*) är ovanliga vid IE. Endast 1,4 % av fallen i en nyligen publicerad prospektiv, multicenterstudie omfattande 5591 IE-patienter orsakades av dessa bakterier [98]. Dock har risken för IE vid HACEK-bakteriemi beräknats till så hög som 60 % [99].

Det finns inte några studier utförda avseende vid vilka tillstånd med ovanstående bakteriemi som ekokardiografi bör utföras. Vanligen brukar så dock ske. Ett specialfall är bakteriemi med viridansstreptokocker hos patienter med uttalad neutropeni, då dessa endast i undantagsfall har endokardit [100]. TEE kan dessutom vara riskfyllt hos dessa patienter med hög risk för sekundär sepsis p.g.a. mukositis.

I ovan nämnda studie från Mayokliniken 2014 ansågs risken för att missa en endokardit med TTE vara mindre än 1 % om SAB inte förelåg, d.v.s. bl.a. i dessa fall [58].

Enterokocker

IE är beskrivet i 3-9 % av fallen med bakteriemi med enterokocker [101]. I vissa patientgrupper kan dock incidensen vara högre. En dansk studie av Pinholt *et al.* publicerad 2014 visade att incidensen kan vara så hög som 25 % vid monobakteriell, samhällsförvärd bakteriemi med *E. faecalis*. Enligt författarna kan en av orsakerna till den höga IE-incidensen i deras studie vara att det flesta tidigare studier har inkluderat polymikrobiell bakteriemi, vilket är mycket ovanligt vid IE. Sammanfattningsvis ledde deras resultat till att författarna rekommenderade att ekokardiografisk utredning bör övervägas hos alla patienter med monobakteriell, samhällsförvärd *E. faecalis*-bakteriemi. Tyvärr redovisar man inte i hur många av dessa IE-fall ett känt primärfokus till bakteriemin kunde identifieras [102].

2015 presenterades ett förslag till vilka patienter med enterokockbakteriemi som bör utredas med ekokardiografi (NOVA Score). Författarnas poängsystem inkluderade kontinuerlig bakteriemi (3/3 blododlingar eller majoriteten om > 3) (5 poäng), oklart primärfokus till bakteriemin (4 p), känd klaffsjukdom (2 p), auskulterbart blåsljud (1 p). En sammanlagd poäng ≥ 4 hade en sensitivitet för IE på 100 % (specificitet 29 %), varför författarna anser att man vid en poäng < 4 kunde avstå från TEE [103]. Stryjewski och Corey har värderat studien i en mycket utförlig "editorial" i anslutning till originalpublikationen. Deras slutsats är att detta poängsystem behöver valideras i en oberoende studie, men att patienter med en sammanlagd poäng ≥ 4 bör utredas vidare för IE. Specialfall utanför NOVA score kommer dock att finnas, exempelvis patienter med feber, växt av enterokocker i endast en till två blododlingar, samt nytillkommen embolisering. Poängsystemet bör enligt dem användas som ett stöd för en klinisk bedömning, men det kan aldrig ersätta en dylik bedömning [101].

Candida

Candidaendokardit är en fruktad och svårbehandlad form av endokardit. Rutinmässig ekokardiografi vid candidemi är mycket sparsamt studerat, varvid det är svårt att ge generella rekommendationer. I en nyligen publicerad spansk studie diagnostiserades dock IE hos 4,2 % av patienterna med candidemi, varav hos 5.9 % av patienterna som genomgick ekokardiografi. I tre av elva fall hade IE-diagnosen missats utan ekokardiografi. TEE hade en tydligt högre sensitivitet jämfört med TTE (11,5 % jfr 2,9 %). Förekomst av klaffprotes var signifikant vanligare hos patienter med candida IE jämfört med de patienter som endast hade candidemi (36,4 % jfr 4,5 %, $p < 0,01$) [68]. Riskfaktorer för svampendokardit är bl.a. intensivvård med vaskulära katetrar,

bukkirurgi, klaffkirurgi, immunsuppression och intravenöst missbruk. Således bör TEE utföras vid candidemi hos patienter med hjärklaffprotes eller förekomst av CIED, eller vid annan riskfaktor för IE som exempelvis i.v. missbruk. TEE bör även övervägas vid candidemi med dåligt terapeutiskt svar.

Faktaruta 10: Ekokardiografi vid grampositiv bakteriemi och candidemi

Ekokardiografisk utredning rekommenderas vid <i>S. aureus</i> -bakteriemi	B II
TTE kan användas som screeningmetod men TEE ska genomföras vid	B II
– Klinisk misstanke om endokardit	
– Förekomst av främmande material (klaffprotes, CIED, CVK)	
– Långsamt terapeutiskt svar, kvarstående positiv blododling efter 72-96 timmar	
– Misstanke om abscessbildning eller annan komplikation	
– Dålig bildkvalitet med TTE	
Vid <i>S. aureus</i> -bakteriemi med negativt initialt TTE/TEE och kvarstående IE-misstanke, exempelvis positiva blododlingar efter 72-96 timmars behandling, klaffprotes eller CIED, bör upprepade undersökning göras efter 5-7 dagar	B III
Ekokardiografisk undersökning rekommenderas vid växt i två olika blododlingar, eller vid upprepade positiva blododlingar, av viridansstreptokocker, streptokocker ur bovisgruppen, HACEK, och samhällsförvärvad bakteriemi med enterokocker utan känt primärfokus	B II
Riskfaktorer för IE som exempelvis känd klaffsjukdom, nytillkommet blåsljud, embolisering, eller om främmande material i form av klaffprotes eller CIED föreligger ökar indikationen för att TTE/TEE bör utföras.	C III
TEE bör utföras vid candidemi hos patienter med hjärklaffprotes eller förekomst av CIED, eller annan riskfaktor för IE som exempelvis i.v. missbruk. TEE bör övervägas vid candidemi med dåligt terapeutiskt svar.	C III

Ekokardiografiska fynd

Till och från uppkommer misstanke om bakomliggande IE via oväntade utredningsfynd på hjärtat.

Utdrag ur Li et al [1]:

Majorkriterier

- a) Bevis på endokardieellt engagemang
 - a. Positivt ekokardiogram avseende IE:
 - i. Oscillerande intrakardiell förändring, på klaff eller stödjevävnad 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

Nydiagnostiserad vegetation

En nyttillkommen vegetation ska alltid ge misstanke om endokardit. Vegetationer uppkommer vanligen som en läkningsprocess vid endotelskada, möjligen mer förekommande vid samtidig hyperkoagulation. Denna så kallade "Nonbacterial thrombotic endocarditis" (NBTE) har påvisats i 0,9-1,6 % i obduktionsmaterial [104,105]. Hos patienter med adenocarcinom har man sett en högre prevalens på 2,7 %, men i vissa patientgrupper (mucinproducerande och pankreasadenocarcinom) ända upp till 10 % av fallen ("Marantisk endokardit") [106].

Ett annat specialfall är SLE där s.k. Libman-Sacks endokardit kan förekomma i 50 % av SLE-fallen vid obduktion. En relativt modern studie kunde påvisa Libman-Sacks endokardit hos 11 % av SLE-patienterna [107].

Negativa blododlingar underlättar naturligtvis differentialdiagnostiskt gentemot vegetationer orsakade av IE.

Misstänkt abscess eller fistulering (inklusive nyttillkommen retledningsförändring av oklar genes på EKG)

Perivalvulära abscesser har beskrivits hos upp till 30 % av alla IE-patienter i obduktionsmaterial [56]. I en stor multicenterstudie 2006 omfattande 2055 nativa IE-episoder var frekvensen perivalvulära komplikationer (abscess eller fistulering) 9,8 %. Av de med perivalvulära komplikationer hade 5 % AV-block III preoperativt, med en överrepresentation i de fall där fistulering förekom [108].

Samma grupp studerade även förekomsten av perivalvulära komplikationer hos 872 PVE-episoder av vilka 17 % av episoderna hade någon av dessa komplikationer. 11 % av dessa hade AV-block III preoperativt, även här med en överrepresentation hos dem med fistulering [109].

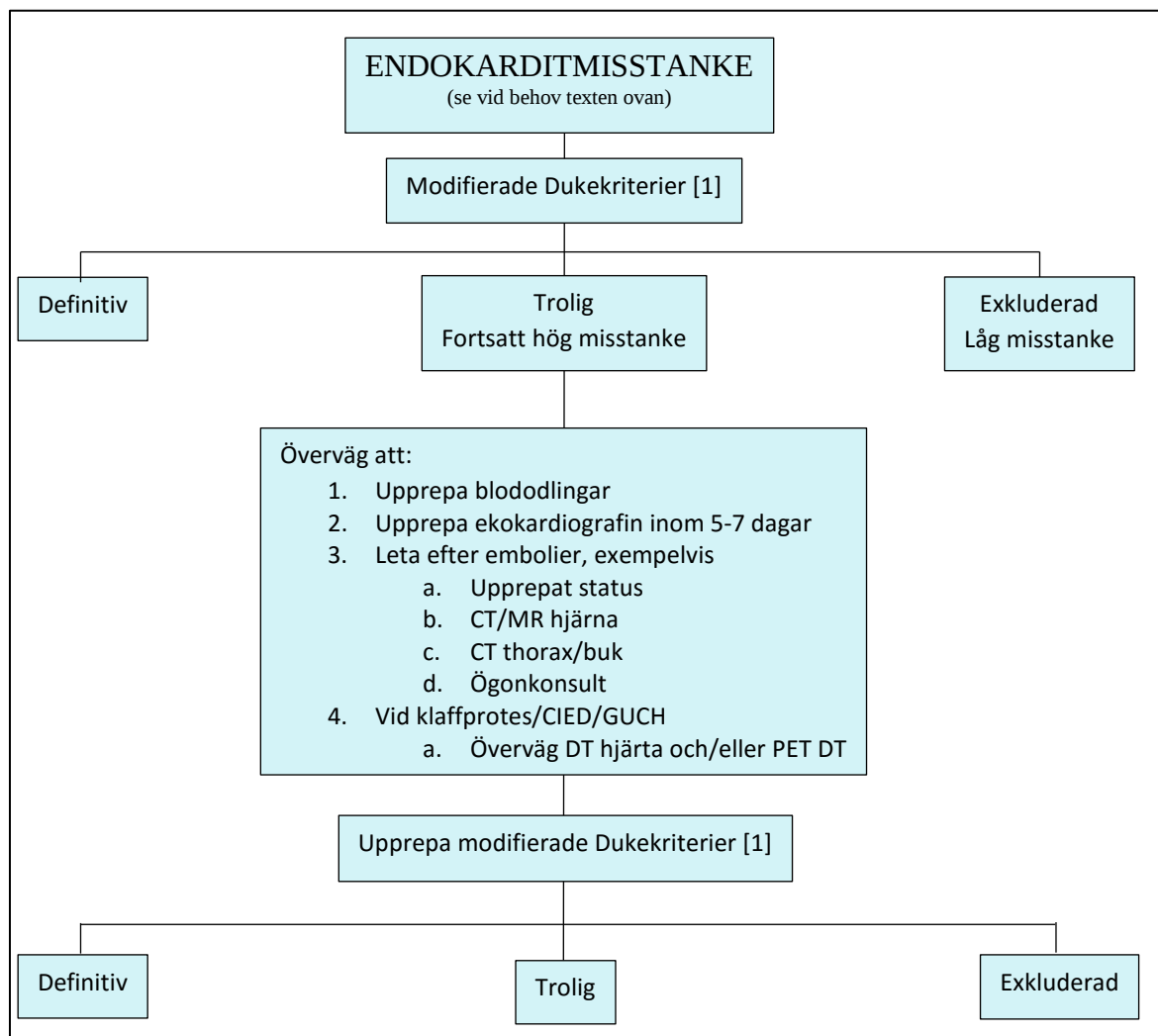
I studien av Choussat *et al.* hade 25 % av patienterna någon form av atrioventrikulära EKG-förändringar (AV-block I-III), med en mycket tydlig överrepresentation om abscessen låg i anslutning till aortaklaffen [56].

Dessa patienter kan således bl.a. hittas p.g.a. nyttillkomna EKG-förändringar, vanligen i form av AV-block, även om dessa fynd är ovanliga vid IE.

Nyttillkommet, oklart klaffläckage (fr.a. paravalvulärt läckage vid klaffprotes)

Hjärtsvikt är en av de mer fruktade komplikationerna, och en av de vanligaste orsakerna till klaffkirurgi, vid IE. Vid nyttillkommen hjärtsvikt av oklar genes, fr.a. om feber eller generaliserad inflammation föreligger, bör IE övervägas. Ett specialfall är ett nyttillkommet, eller tydligt ökat, paravalvulärt läckage vid klaffprotes, då IE ofta sätter sig i övergången mellan främmande material och kroppsegen vävnad.

Figur 2: Förslag till utredningsgång då endokarditmisstanke uppkommit



Behandling

Antibiotikabehandling vid bakteriell endokardit

Allmänna synpunkter på antibiotika

Behandlingstidens längd

Standardbehandlingen är 4 veckor. Vid vissa okomplicerade infektioner t.ex. alfastreptokock-IE och högersidig *S.aureus*-IE kan 2 veckors behandlingstid vara tillräcklig. Vid protesendokardit eller annan komplicerad IE kan en behandlingstid på 6 veckor behövas.

Val av antibiotika

Rekommendationer kring val av antibiotika vid endokardit baseras i huvudsak på retrospektiva patientstudier samt *in vitro* och djurexperimentella data. Långvarig erfarenhet av högdos intravenös betalaktambaserad terapi finns och utgör grunden i de flesta behandlingsrekommendationer. Endast ett fåtal prospektiva randomiserade studier finns och dessa bedömdes vara av låg vetenskaplig kvalitet i en nylig Cochrane-analys [110].

Parenterala baktericida preparat bör användas. Det finns inte något övertygande stöd för peroral behandling vid IE men en prospektiv öppen randomiserad studie där peroral antibiotikabehandling ges under sista delen av behandlingen pågår [111]. I en nyligen publicerad retrospektiv studie från Frankrike gavs peroral antibiotika från behandlingsdag 21 med gott resultat [112]. Bakteriostatiska preparat som tetracykliner och makrolider ska inte användas men klindamycin har använts i kombination med trimetoprim-sulfametoxazol hos mindre grupper av patienter med endokardit orsakad av *S. aureus* [113,114]. Betalaktamantibiotika är effektivare än vankomycin [115,116] som bara ska användas som ett alternativ vid betalaktamresistens eller allvarlig penicillinallergi typ I (B II). Vid alfastreptokockendokardit bör ceftriaxon reserveras för poliklinisk behandling p.g.a. risk för ekologisk påverkan. Cefotaxim eller cefuroxim är indicerat vid penicillinallergi om det inte rört sig om en allvarlig anafylaktisk reaktion på penicillin (B III)

Daptomycin är godkänt på indikationen högersidig IE orsakad av *S.aureus* (MRSA och MSSA) [117] och har sedan föregående revision fått en ökande betydelse framförallt vid behandling av IE orsakad MRSA men även MSSA [2]. Övriga nyare antibiotika som linezolid och ceftarolin kan inte rekommenderas för rutinbehandling utan används vid IE orsakad av resistenta bakterier, vid terapisvikt eller vid specifika kontraindikationer mot rekommenderade preparat. För de nya glykolipopeptiderna dalbavancin, oritavancin och telavancin finns enstaka fallpublikationer men preparaten är i nuläget inte tillgängliga i Sverige [118].

Biofilmer och vegetationen

I en vegetation, som typiskt består av bakterier inbäddade i fibrin, trombocyter och leukocyter, är bakterier sannolikt svåråtkomliga för kroppens immunförsvar och höga koncentrationer av bakterier kan återfinnas. I en vegetation kan dessutom vissa typer av antibiotika ha svårt att penetrera [119]. Båda dessa egenskaper hos vegetationer kan bidra till att bakterierna i dem är svåra att avdöda.

Vidare skulle bakteriella biofilmer kunna bildas på hjärklaffsproteser och pacemakerkablar och bidra till att infektionen blir svårare att behandla. Bakteriella biofilmer utgörs av bakterier i ett speciellt metabolt tillstånd som är inbäddade i egenproducerade extracellulära substanser.

Vissa antibiotika, såsom vankomycin och betalaktamer, har sämre penetration och avdödande effekt mot bakterier i biofilm *in vitro* [120]. Det har genomförts många *in vitro* studier på antibiotikaeffekt mot stafylokocker och enterokocker i biofilm och resultaten är inte samstämmiga. Generellt kan sägas att effekten av samtliga antibiotika är låg i biofilm, särskilt i sådan som är åldrad. Flertalet studier har visat att rifampicin har god baktericid effekt mot stafylokocker och enterokocker i biofilm [121,122] men snabb utveckling av resistens sker vid monoterapi. Om rifampicin kombineras med andra antibiotika, t ex en kinolon, minskar risken för resistensutveckling *in vitro*. Daptomycin har i många studier visats ha relativt god effekt mot bakterier i biofilm *in vitro* medan resultaten för andra antibiotika såsom linezolid och aminoglykosider har varit mer variabla.

Huruvida antibiotikas effekt mot bakterier i biofilm *in vitro* har betydelse för hur de fungerar för behandling av endokardit är okänt.

Faktaruta 11: Biofilm

Vid endokardit återfinns bakterier i en vegetation och är i denna sannolikt svåråtkomliga för effekt av antibiotika och immunförsvar. Vid protesendokardit och CIED-infektion kan möjligtvis bakteriell biofilm bildas på de främmande materialen.	C III
Det saknas vetenskapligt stöd för att förorda behandling med förmodad "biofilmsaktivitet" vid IE trots att det rekommenderas vid PVE och CIED-infektion med stafylokockgenes i de flesta riktlinjer.	C III

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. 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 publicerade studier. Speciellt vid kloxacillinbehandling av IE orsakad av *S. aureus* kan det vara svårt att komma upp i fri serokoncentration 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 (inte 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 läkemedlen uppvisar samma farmakokinetik.

Ceftriaxon har halveringstid på cirka 8 timmar och kan administreras en gång per dygn och lämpar sig därför för poliklinisk behandling både hos patienter med eller utan penicillinallergi. Publicerad erfarenhet innefattar dock inte *S. aureus* IE.

Aminoglykosider

Trots att streptokocker och enterokocker är naturligt resistent mot aminoglykosider används dessa sedan lång tid tillbaka vid behandling av IE baserat på att aminoglykosider har synergistiska avdödnings effekter med betalaktamantibiotika och vankomycin mot många streptokock-enterokock- och stafylokockarter *in vitro*. Mot många stafylokocker föreligger också känslighet för aminoglykosider. Synergism finns inte mot alla isolat av t ex viridansstreptokocker [123] och synergism kan inte förutsättas mot ovanliga, streptokocklika, endokarditpatogener såsom aerokocker och laktokocker [124,125]. Det finns en del djurexperimentella data som talar för att aminoglykosidtillägg ger snabbare baktericid effekt vid endokardit [126] men eftersom aminoglykosiderna har helt annan farmakokinetik i försöksdjur (mycket kortare halveringstid) är det svårt att dra slutsatser om situationen i människa utifrån dessa system [127]. De få randomiserade kliniska studier som har försökt utvärdera tillägg av aminoglykosider till betalaktamantibiotika vid endokarditbehandling har inte kunnat påvisa gynnsamma effekter på utläkning men risken för njurskada har visats vara större med aminoglykosidkombinationer [128]. Fyra randomiserade studier har gjorts på endokardit orsakad av *S. aureus* men för streptokockendokardit finns endast en studie som jämför singelbehandling med betalaktam och kombinationsbehandling med aminoglykosid [129] och för enterokocker saknas sådan studie helt. I en retrospektiv studie finns heller ingen skillnad mellan singel- och kombinationsbehandling [130]. Aminoglykosiders nefro- och ototoxicitet är väldokumenterade och risken för dessa ökar med

behandlingslängden [131-133] och för nefrotoxiciteten med höga doser [134]. Också vid kortare behandling med aminoglykosidkombinationer har njurtoxicitet påvisats framförallt hos äldre personer med nedsatt njurfunktion [135]. Hos ca 25 % av de med aminoglykosidorsakad ototoxicitet finns specifika mutationer i mitokondriellt rRNA. Det finns ett par sådana mutationer identifierade och dessa förekommer hos ca 1/500 personer med variationer i olika etniska grupper [136].

Personer med hög risk att drabbas av aminoglykosidbiverkningar anges av Svenska referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF) vara de med kronisk njursvikt, känd hörselnedsättning, genetisk predisposition för aminoglykosidorsakad hörselnedsättning eller vid samtidig behandling med andra nefro- eller ototoxiska läkemedel [137]. Till sådana personer bör aminoglykosider om möjligt undvikas. För att detektera den vanligaste mutationen som ger ökad risk för aminoglykosidorsakad ototoxicitet (1555A>G i mtRNR1-genen) finns ett test på Klinisk genetik, Linköping, där svar kan erhållas samma dag som provet anländer. I nuläget utförs dock analysen endast på kontorstid och inte dygnet runt. Man kan överväga att utföra denna analys i fall där aminoglykosidbehandling övervägs men inte bedöms hasta. Det ska dock betonas att frånvaro av denna mutation inte utesluter att AG-orsakad ototoxicitet kan uppkomma.

Det saknas belegg för att välja en viss aminoglykosid framför en annan men för *E. faecium* ska netilmicin och tobramycin inte användas. Vid höggradig resistens mot en aminoglykosid (MIC >128 mg/L) kan man testa isolatet för andra aminoglykosider, då skillnad i resistens mot olika aminoglykosider kan förekomma.

Traditionellt har aminoglykosider doserats tre gånger per dygn men vid gramnegativ sepsis anses dosering en gång per dygn inte ha sämre effekt men sannolikt minska njurbiverkningarna jämfört med tredosering [137,138]. Vid behandling av endokardit vill man utnyttja den synergistiska effekten och det är inte klarlagt om den är koncentrationsberoende [139]. Det finns dock flera *in vitro* och djurexperimentella studier som visar att högre doser aminoglykosid ger bättre bakterieavdödning än låga doser [140-144]. Det finns endast en studie som jämför dosering en gång om dagen med två gånger om dagen hos människa och denna studie noterade ingen skillnad mellan grupperna. Dock var studien så liten att den inte tillåter några säkra slutsatser [145].

Vi rekommenderar endos aminoglykosid 3 mg/kg vid IE orsakad av alfastreptokocker, enterokocker och vid odlingsnegativ IE om kontraindikation inte finns. Doseringen baseras på uppskattning av korrigerad kroppsvikt. Koncentrationsmätning av dalvärde ("förprov") ska göras och detta ska ligga <1 mg/L [137]. Koncentrationsbestämningarna bör göras första gången inför andra dosen och sen minst 2 gånger första behandlingsveckan kombinerat med kreatininmätning om patienten är tidigare njurfrisk. Efter en veckas behandlingstid med aminoglykosid ökar risken för njurbiverkningar och därför bör provtagningsfrekvensen av kreatinin och aminoglykosidkoncentration ökas till minst tre gånger per vecka. Vid hög ålder eller njursjukdom utan overt njursvikt bör man noga överväga om riskerna för aminoglykosidbiverkningar uppvägs av potentiella fördelar. Alternativa kombinationer eller singelbehandling med betalaktamer är då ofta istället att föredra. Vid behandling med aminoglykosid ska kort behandlingstid eftersträvas.

Faktaruta 12: Aminoglykosider

Aminoglykosider har attraktiva <i>in vitro</i> egenskaper mot flera endokarditpatogener och det finns omfattande klinisk erfarenhet av aminoglykosidanvändning vid endokardit. Nyttan med aminoglykosidtillägg är inte visad i moderna jämförande kliniska studier och risk för biverkningar måste alltid vägas mot eventuell nytta.	C III
När aminoglykosid ges förordas dosering en gång dagligen.	B II

Rifampicin

Rifampicin har en baktericid effekt på stafylokocker. Effekt av rifampicin mot enterokocker i biofilm finns visad *in vitro* [121,146], men klinisk signifikans är oklar då publicerade studier och fallbeskrivningar saknas. Rifampicin absorberas bra peroralt och uppnår hög koncentration intracellulärt samt penetrerar biofilmer. Rifampicin används som tillägg vid behandling av protesendokardit orsakad av stafylokocker och vid CIED-infektion om denna inte kan avlägsnas, vilket är att föredra. Resistens mot rifampicin utvecklas snabbt och preparatet måste därför kombineras med annan antibiotikabehandling. Dokumentation av behandlingseffekten vid IE är sparsam [147-149]. Dosering av rifampicin vid IE anges till 600-900 mg/dygn beroende på kroppsvikt uppdelat på 2 doser, men inga jämförande studier har utförts. Halveringstiden för

rifampicin är 3 timmar och replikationstiden för stafylokocker är cirka 30 min, varför tvådosförfarande är rimlig. Om rifampicin insätts tidigt i behandlingen, då det finns en stor population med replikerande bakterier, finns ökad risk för resistensutveckling. Det är därför ur teoretisk synpunkt fördelaktigt att vänta 5-7 dagar med att sätta in rifampicin, då bakteriebördan har reducerats.

Rifampicin är levertoxiskt och leverfunktionen bör kontrolleras minst 2 ggr/vecka. Försiktighet bör iakttagas vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion. Rifampicin interagerar med många läkemedel t.ex. warfarin.

Vankomycin

Vankomycin och övriga glykopeptider är fr.a. indicerade för endokarditbehandling när betalaktamallergi eller resistens föreligger, eller vid blododlingsnegativ klaffprotesendokardit. Vid fr.a. experimentell stafylokockendokardit har man sett en sämre effekt med vankomycin jämfört med betalaktamantibiotika, t.ex. långsammare avdödning i vegetationerna och fler relapser [116,150]. Orsaken till detta är sannolikt multifaktoriell, men dålig penetration av glykopeptider in i vegetationen [151], dålig effekt på bakterier i vilofas [152] samt försämrade avdödning vid höga bakterieinokulat kan bidra [153,154].

I kliniska studier har terapivikt beskrivits i 37-50 % av stafylokockendokarditer och en längre bakteriemifas när vankomycin används har också rapporterats. Sammantaget har vankomycin och övriga glykopeptider alltmer ifrågasatts vid endokarditbehandling [155].

Sedan senaste versionen av vårdprogrammet 2012 har det tillkommit en retrospektiv kohortstudie med matchade delvis historiska kontroller, där man studerat vankomycin och alternativet daptomycin i hög dos vid bakteriemier med MRSA och däribland en subgrupp av endokarditer [156]. Den visar en sämre överlevnad och högre andel terapivikt i vankomycingruppen jämfört med daptomycin. Man hade endast inkluderat isolat med MIC för vankomycin >1 mg/L. Motsvarande jämförande studier har inte gjorts för KNS och MSSA men hypotesen att daptomycin är bättre än vankomycin även för dessa förefaller rimlig. Gruppen förslår därför att vankomycin kan användas vid MIC ≤ 1 mg/L men att daptomycin bör väljas vid MIC vankomycin >1 mg/L vid MRSA-endokardit. Daptomycin kan också väljas vid MSSA hos patienter med pc-allergi samt vid växt av meticillinresistenta *S. epidermidis* och andra KNS om isolaten har MIC >1 mg/L för vankomycin.

Trots ovanstående resonemang har vankomycin 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 [157]. För att uppnå god terapeutisk effekt bör därför dalvärdet vid steady state vara 15-20 mg/L. I äldre dosrekommendationer anges 30 mg/kg och dygn uppdelat på 2-3 doser. Hos septiska patienter med ökad distributionsvolym eller hos njurfriska patienter ger denna dosering inte önskvärd dalkoncentration och AUC/MIC. Vid allvarliga infektioner med bakteriemi bör därför en laddningsdos ges för att säkerställa terapeutisk nivå på vankomycin.

Rekommendationen är därför att vankomycin bör ges med 30 mg/kg som initial dos. Efter det ges 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme [157], varefter dosen justeras efter koncentrationsbestämning (B III). 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. Vankomycin 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 inte dalvärden upp mot 20 mg/L öka risken för njurfunktionspåverkan om inte vankomycin kombineras med någon annan njurtoxisk drog. Höga toppvärden verkar inte heller påverka risken för njurpåverkan.

Vankomycin 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 13. Vankomycin

Vankomycin är ett sämre alternativ än betalaktamantibiotika vid endokarditbehandling och är endast indicerat vid allvarlig typ 1 allergi mot penicillin, vid betalaktamresistenta agens samt vid empirisk behandling av protesendokardit, blododlingsnegativ klaffprotesendokardit eller CIED-infektion.	B II
Vankomycin bör ges med 30 mg/kg som initial dos. Därefter ges 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e varefter dosen justeras efter koncentrationsbestämning	B III
Ett dalvärde på 15-20 mg/L ska eftersträvas	B II
Dosen ska anpassas till nedsatt njurfunktion	A I

Daptomycin

Daptomycin är en cyklisk lipopeptid vars verkningsmekanism omfattar bindning (i närvaro av kalciumjoner) till bakteriemembran hos både växande och stationära gram-positiva bakterier, vilket orsakar depolarisering och leder till inhibition av protein-, DNA- och RNA-syntes. Resultatet är bakteriedöd med försumbar celllys. Inhibition av cellväggssyntes föreligger också. Den antibakteriella effekten är korrelerad till AUC/MIC. Daptomycin har god effekt på stafylokocker (inklusive MRSA), streptokocker och enterokocker. 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 blev godkänt för behandling av högersidig endokardit orsakad av *S. aureus* [117]. Det har publicerats flera studier där man gett daptomycin i högre doser, t.ex. en fallserie av CIED-infektioner där mediandosen var 8 mg/kg och success rate var 80 % [158]. Daptomycin har också visat sig vara högggradigt aktivt i *in vitro* studier av KNS biofilm [159]. I en retrospektiv europeisk studie där daptomycin använts, omfattande 6075 patienter varav 610 med IE, hade 39 % av patienterna med blododlingspositiv IE *S. aureus* som etiologi. Bland dessa patienter sågs en utläkningsgrad på 87-92 % när doseringen var 8 mg/kg eller högre [160].

Kombinationsbehandling med daptomycin och betalaktamantibiotika har diskuterats vid behandling av resistenta bakterier (MRSA, VRE). Syftet skulle vara att minska risken för resistensutveckling mot daptomycin och att betalaktamer och daptomycin har en synergistisk effekt. Kombinationsbehandling med daptomycin och ceftriaxon har visats effektiv vid *in vitro*-studier av VRE-endokardit [161]. Det finns också fall rapporterade där kombinationsbehandling med daptomycin och cefalosporiner använts vid behandling av *E. faecalis*-endokardit med högggradigt aminoglykosidresistenta enterokocker [162].

Kombinationsbehandling med rifampicin och/eller gentamicin rekommenderas av brittiska riktlinjer vid *S. aureus*-endokardit [163] eftersom man funnit resistensutveckling vid singelbehandling med daptomycin. Synergi mellan daptomycin och gentamicin finns beskrivet för *S. aureus* stammar med nedsatt känslighet för daptomycin och/eller vankomycin [164,165].

I en retrospektiv studie av patienter som behandlats med "salvage-therapy", gavs daptomycin i en genomsnittlig dos av 9,8 mg/kg, i kombination med gentamicin eller gentamicin och rifampicin. I 50 % av fallen hade patienterna vänstersidig endokardit och MRSA var den dominerande patogenen, utläkningsgraden var 89 % [166]. I några fallstudier där patienter har behandlats för MRSA endokardit har daptomycin i dos ≥ 10 mg/kg i kombination med betalaktamer (inkluderande ceftarolin) eller fosfomycin använts [167-169]. I en multicenterstudie (ICE) hade patienterna som behandlades med daptomycin (genomsnittlig dos 9,8 mg/kg) ett liknande behandlingsresultat som "standard of care" (SOC), d.v.s. antingen kloxacillin (MSSA) eller vankomycin (MRSA). För MRSA patienterna i denna studie var mortaliteten lägre för dem som behandlats med daptomycin jämfört med SOC. 31 % av patienterna hade tilläggsbehandling till daptomycin. [170]. I en annan studie omfattande 170 patienter med MRSA bakteriemi där MIC för vankomycin hos bakterierna var >1 mg/L, hade 40 patienter MRSA endokardit och utläkningen var högre för de patienter som behandlats med daptomycin i dosering 8 mg/kg [156].

Daptomycin i dosering 8-12 mg/kg är ett behandlingsalternativ vid behandling av högersidig endokardit orsakad av MRSA och MRSE och vid vänstersidig endokardit orsakad av MRSA och MRSE vid MIC vankomycin >1 mg/L samt ett alternativ för behandling av vänstersidig endokardit orsakad av stafylokocker hos patienter med allvarlig pc-allergi typ 1. Det kan vara ett alternativ till vankomycin för patienter med nedsatt njurfunktion. Daptomycin är också ett behandlingsalternativ

vid CIED infektion orsakade av *S. aureus* eller KNS och kan övervägas i speciella fall 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. Vid nedsatt njurfunktion motsvarande GFR < 30 ml/min ges 8-12 mg/kg var 48 timme. För patienter som genomgår CRRT har daptomycin en liknande farmakokinetisk profil som hos övriga patienter, ingen ackumulering sågs vid dosering var 24:e timme [171,172] varför normal dosering rekommenderas. För patienter i hemodialys rekommenderas dosering 3 gånger i veckan efter dialys [173,174].

Faktaruta 14: Daptomycin

Daptomycin rekommenderas i dos 8-12 mg/kg en gång dagligen	B III
Kontroll av CK rekommenderas en gång per vecka.	B III
Dosreduktion vid nedsatt njurfunktion (begränsad bakgrundsinformation tillgänglig)	C III
8-12 mg/kg x 1 (var 24:e timme) vid GFR > 30 ml/min	
8-12 mg/kg var 48:e timme vid GFR < 30 ml/min.	
CRRT 8-10 mg/kg x 1 (var 24:e timme)	
Hemodialys 8-10 mg/kg 3 ggr i veckan (efter dialys).	
Koncentrationsbestämning finns ännu inte tillgänglig.	

Linezolid

Linezolid är ett antibiotikum ingående i gruppen oxazolidinoner. Linezolid har under flera år varit det enda preparatet i gruppen som varit registrerat i Sverige. Sedan juni 2015 finns dock ytterligare ett preparat registrerat, tedizolid. Dokumentationen för tedizolid är sparsam och endast linezolid kommer att beröras här. Oxazolidinonerna interfererar med den bakteriella proteinsyntesen. Genom en unik mekanism hämmas ribosomens initieringskomplex [175]. Den antibakteriella effekten korrelerar bäst med AUC/MIC men också tid över MIC beskriver väl effekten [176]. Linezolid har god aktivitet mot stafylokocker, enterokocker och streptokocker men torde endast vara aktuellt i de båda första. Gränsen för vildtypspopulationens brytpunkter för *S. aureus* och enterokocker är 4 mg/l medan den övre gränsen för KNS är 2 mg/l (se nedan).

Det finns inga randomiserade kontrollerade studier som stödjer användandet av linezolid vid endokardit. Flera författare har dock studerat grupper av patienter med enterokockbakteriemi och endokarditer. Behandling med endast linezolid eller i kombination har gett klinisk utläkning i 10 av 13 fall [177], 8 av 9 fall i en metaanalys [178] respektive 15 av 17 fall [179] som inte svarat på konventionell behandling. Linezolidens roll i den höga andelen framgångsrika fall är inte säker. I nyligen utgivna amerikanska riktlinjer rekommenderas linezolid, som ett alternativ vid enterokockendokardit när betalaktam, aminoglykosider eller vankomycin inte kan användas [2].

Dokumentationen som stödjer användandet av linezolid vid endokardit orsakad av stafylokocker består av några fallserier med varierande men i vissa serier goda resultat [178,180]. Alternativen vid endokardit med stafylokocker är fler varför linezolid endast kommer att behöva övervägas i mycket speciella fall.

En annan invändning mot linezolid är dess biverkningsprofil. Vid behandling med linezolid ser man ofta under andra veckan en påverkan på blodbilden med trombocytopeni, anemi och leukopeni, varför blodstatus och diff ska kontrolleras minst en gång per vecka. Vidare bör man ha stor vaksamhet för att hitta perifera neuropatier, bland annat optikusneurit. Linezolid interagerar med monoaminoxidashämmare och de ska inte användas tillsammans. Samtidig medicinering med serotoninupptagshämmare kan leda till serotoninerg syndrom med kognitiv svikt, feber, hyperreflexi. Laktacidosis är en fruktad biverkan. Uppkomstmekanismen för alla dessa biverkningar är inte klarlagd men blodbilden, och framför allt trombocytopenin, är starkt kopplad till AUC [181].

För att underlätta användandet och förbättra resultaten kan koncentrationsbestämning av linezolid utföras vid Klinisk Farmakologi, Karolinska sjukhuset, Huddinge sedan juni 2015. För att uppnå erforderlig AUC/MIC för isolat med MIC ≤ 2 mg/l eftersträvas en dalkoncentration mellan 3.6 och 8.2 mg/l genom dosjusteringar utifrån standarddosen 600 mg x 2 [182]. Ett PM för dosering av linezolid baserat på koncentrationsbestämningar kan fås från A Berge, Karolinska sjukhuset, Solna.

Dosering av antibiotika vid endokardit

Rekommenderade doser vid IE ligger för betalaktamantibiotika över gängse normaldos. Trots stora interindividuella skillnader används vanligen standardiserade dygnsdoser i det övre doseringsspannet (se tabell 1). Numera finns koncentrationsbestämning tillgänglig för flera betalaktamantibiotika men etablerade riktlinjer för lämpliga serumkoncentrationer vid IE saknas. Lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion: se FASS samt nedan. För dosering av njurtoxiska läkemedel, t.ex. aminoglykosider och vankomycin, styrs doseringen av koncentrationsbestämningar.

Dosering vid dialys

Doseringsförslag för dialyspatienter med IE finns på RAFs hemsida: (<http://www.sls.se/RAF/Kunskapsunderlag/Dosering-vid-dialys/>)

För dosering av daptomycin vid dialys, se avsnitt om daptomycin.

Dosrekommendationer för patienter med olika grader av njurfunktionsnedsättning är inte inkluderade i RAF's riktlinjer men dosreduktion kan göras med ledning av dessa samt enligt gängse principer vid andra infektioner. Dosreduktion som medför underbehandling ska undvikas.

Dosering hos överviktiga patienter

I Vårdprogram "Svår sepsis och septisk chock" finns rekommendationer avseende antibiotikadosering till patienter med övervikt. Dessa kan användas som ledning vid antibiotikadosering till överviktiga patienter med IE men begränsat vetenskapligt underlag finns. ([Vårdprogram Svår sepsis/septisk chock](#) sid 53ff)

Preparat	Total dos (dygn)	Antal doser/dygn
Bensylpenicillin (PcG)	12 g (8-16)	4 (-6)
Kloxacillin	12 g (8-16)	4 (-6) ¹
Ampicillin	12 g (8-16)	4 (-6) ¹
Cefotaxim	6 g (6-9)	3
Ceftriaxon	2-4 g	1-2 ²
Aminoglykosid	3 mg/kg ³	1
Vankomycin	45 mg/kg (30-60) ⁴	2-3
Rifampicin	600-900 mg	2
Daptomycin	8-12 mg/kg	1
Meropenem ⁵	6 g	3
Piperacillin/tazobactam ⁵	16/2 g	4
Ciprofloxacin	800-1200 mg iv 1000-1500 mg po	2 (-3)

Tabell 1: Rekommenderad daglig dosering av antibiotika vid endokardit

¹ I svåra fall av IE kan 6 doser per dygn övervägas initialt

² Beroende på agens

³ Om indikation sepsisbehandling ges dosering i enlighet med sådana riktlinjer.

⁴ Laddningsdos 20–30 mg/kg, se text. Följ kreatinin och dalvärden.

⁵ Kan användas i speciella fall, t.ex. tillstötande nosokomial infektion.

Överkänslighet mot penicillin

Betalaktamantibiotika är huvudpreparat vid behandling av IE. Allergier mot preparat ur denna grupp kan därför medföra att mer toxiska antibiotika med sämre effekt får användas.

Risken för korsreaktioner mellan penicilliner och andra betalaktamantibiotika har nyligen belysts i en svensk översikt [183]. Uppskattningen enligt tidigare studier var att risken för korsallergi inom betalaktamgruppen av antibiotika var så hög som 10 %. I en sammanställning av ett stort patientmaterial var emellertid risken för korsallergi hos patienter med känd penicillinallergi endast 0,5 % avseende första generationens cefalosporiner och ingen ökad risk för allergi fanns mot andra och tredje generationen cefalosporiner [184]. Risken för korsallergi mellan penicilliner och karbapenemer bedömdes i en studie vara försumbar hos patienter med påvisad typ 1 reaktion [185]. S.k. betalaktamfeber kommer typiskt efter 2-4 veckors behandling med högdos parenteral betalaktamantibiotika, se avsnittet "Komplikationer". Ofta kan byte till annan betalaktam fungera. Betalaktamfeber kontraindicerar inte mot användning av samma preparat vid senare infektioner.

Faktaruta 15: Penicillinöverkänslighet

1. a) Vid säker eller starkt misstänkt allvarlig typ 1 reaktion med symtom på anafylaxi med respirations- eller cirkulationspåverkan:
Kontraindikation för penicillin. Relativ kontraindikation mot övriga betalaktamantibiotika som endast ska ges efter särskilt övervägande.
b) Mukokutant syndrom:
Kontraindikation för penicillin. Otillräckligt underlag avseende övriga betalaktamantibiotika.
2. Vid mindre allvarlig reaktion, t.ex. urtikaria eller läkemedelsexantem med klåda men utan allmänpåverkan, vid penicillinbehandling kan cefalosporinpreparat användas. Testdos kan provas.
3. Läkemedelsexantem utan klåda medför inte risk för allvarliga reaktioner.

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. Rekommendationerna 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 data föreligga.

Antibiotikabehandling vid vänstersidig nativ endokardit

Antibiotikabehandling ska ges när en grundad misstanke om bakteriell endokardit finns efter att blododlingar tagits. Valet av empirisk antibiotikabehandling bör grundas på kännedom om de bakteriearter som förekommer vid IE och de förväntade resistensmönstren. För detta ändamål är det Svenska endokarditregistret lämpligt. Av definitiv endokardit på nativ klaff 2008–2015 (n=2155) utgör streptokocker 34 %, *S. aureus* 44 %, enterokocker 10 %, KNS 5 %, övriga (inklusive blandinfektioner) 4 % och odlingsnegativa 2 %.

Den klassiska empiriska terapin med penicillin i kombination med aminoglykosid är otillräcklig vid *S. aureus*-IE. Förutsättningen för att denna empiriska terapi ska vara acceptabel är att man med relativt stor säkerhet kan utesluta *S. aureus*-genes. Hög risk för *S. aureus*-genes föreligger om endokarditen föregåtts av eller förekommer samtidigt som hudinfektioner, intravenöst drogmissbruk, centrala infarter, pacemaker/CIED eller klaffprotes. Med dessa kriterier kan 77 % av fall med *S. aureus*-IE identifieras [8]. *S. aureus*-IE har dessutom vanligen ett mycket mer fulminant förlopp än endokardit av annan genes. Sjukdomsduration före sjukhuskontakt är kort, patienten uppvisar vanligen högt CRP och uppfattas initialt ofta som en "sepsispatient" utan specifik endokarditmistanke. Endast hos 17 % av patienterna med *S. aureus*-IE var endokardit preliminär inläggningsdiagnos i ett svenskt material [8]. Debut på sjukhus förekommer och denna andel tycks öka (nosokomial *S. aureus*-IE).

Om någon av ovanstående riskfaktorer eller klinisk bild föreligger ska täckning för *S. aureus* ingå i den empiriska terapin, men om så inte är fallet blir risken att missa en *S. aureus*-IE mycket liten och empirisk behandling med bensylpenicillin i kombination med aminoglykosid ett bra empiriskt val.

Tabell 2: Empirisk behandling av nativ endokardit (NVE)

	Preparat	Total dos (dygn) ¹	Antal doser/dygn	Evidens
Om <i>S. aureus</i> är osannolik	Bensylpenicillin	12 g (8–16)	4	A III
	och Aminoglykosid ²	3 mg/kg	1	
Om <i>S. aureus</i> är trolig	Kloxacillin	12 g (8–16)	4	A III
Pc allergi ej typ I	Cefotaxim	6 g (6-9)	3	C III
	och Aminoglykosid ²	3 mg/kg	1	
Pc allergi typ I	Vankomycin	45 mg/kg (30-60) ³	2-3	B III
	och Aminoglykosid ²	3 mg/kg	1	

¹ Dosering beroende på njurfunktion, ålder

² Beroende på misstänkt agens. Beakta kontraindikationer såsom njursvikt, hörselnedsättning

³ Laddningsdos 20–30 mg/kg, se text

Antibiotikabehandling vid nativ endokardit orsakad av alfastreptokocker

Till denna grupp räknas viridansstreptokocker och bovisstreptokocker. En så noggrann artbestämning som möjligt av streptokockliknande bakterier bör göras vid endokardit (B II). Streptokocker ur mutansgruppen har t.ex. större benägenhet att orsaka endokardit än streptokocker ur anginosusgruppen (tidigare milleri) [186] och bakteriesläkten såsom *Granulicatellae*,

Abiotrophia och *Aerococcus* liknar alfastreptokocker men har specifika egenskaper. För närmare beskrivning se avsnittet "Mikrobiologi". Viridansstreptokocker isolerade vid endokardit har i en svensk studie visat sig vara känsliga för penicillin i hög utsträckning [187].

För NVE orsakad av penicillinkänsliga alfastreptokockstammar med MIC $\leq 0,125$ mg/L har flera antibiotikaregimer visats uppnå 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 gav behandling i 4 v mer än 98 % bakteriologisk utläkning [188-190]. Kombination av penicillin/ceftriaxon med aminoglykosid har en synergistisk effekt *in vitro* mot viridansstreptokocker [139,191].

I äldre studier användes penicillin i 4 v i kombination med streptomycin under de första 2 veckorna med i det 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 [130,190,192]. 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. Stöd finns för att aminoglykosid i endos i kombination med betalaktamantibiotikum ger en acceptabel utläkningsfrekvens vid IE orsakad av känsliga streptokocker [129,193]. (B II). Vid behandling av streptokockendokardit utnyttjas den synergistiska effekten mellan aminoglykosid och betalaktamantibiotika [141].

Således rekommenderas antingen 2 veckors kombinationsbehandling penicillin/ceftriaxon och aminoglykosid eller 4 veckor med penicillin/ceftriaxon vid okomplicerade fall av alfastreptokock-NVE om fullt känslig stam (MIC PcG $\leq 0,125$ mg/L). Om komplicerande faktorer föreligger (septiska embolier, hjärtsvikt och extravalvulär infektion) skall behandlingens duration uppgå till 4 veckor men kombination med aminoglykosid behövs inte.

För toleranta men fortfarande penicillinkänsliga stammar (MIC $> 0,125$ mg/L men $\leq 2,0$ mg/L) samt *Abiotrophia* och *Granulicatella* (tidigare kallade "nutritional variant viridans streptococci") är 4 veckors singelbehandling med penicillin otillräcklig [194]. Data från kliniska behandlingsstudier saknas i stort sett helt. Relaps av 4 veckors behandling med ceftriaxon har rapporterats [195]. Behandling med kombination av penicillin (4 veckor) och aminoglykosid (2 veckor) rekommenderas. Enstaka fall av IE orsakad av penicillinresistenta stammar (MIC > 4 mg/L) finns rapporterade i litteraturen [196-198]. Vankomycinbehandling bör övervägas i sådana fall.

Antibiotikabehandling vid nativ endokardit orsakad av betastreptokocker eller penicillinkänsliga pneumokocker

Kliniska studier saknas i stort sett helt. Kombinationsbehandling med aminoglykosid har inte kunnat påvisa förbättrat resultat vid endokardit orsakad av *Streptococcus* grupp B enligt studie från svenska IE-registret [199]. Vid pneumokockendokardit med samtidig meningit rekommenderas behandling med cefotaxim om MIC $> 0,06$ mg/L för bensylpenicillin. Vid endokardit orsakad av pneumokocker med resistens mot cefotaxim MIC $> 2,0$ mg/L kan tillägg av vankomycin eller rifampicin övervägas.

Tabell 3: Behandling av nativ endokardit (NVE) orsakad av alfastreptokocker och *S. bovis*

MIC för PcG	Preparat	Total dos ¹ (dygn)	Antal doser/dygn	Tid (veckor)	Evidens
≤0,125 mg/L Okomplicerad ²	Bensylpenicillin	12 g (8-16)	4	2 v	A II
	eller Ceftriaxon	2 g	1	2 v	
	och Aminoglykosid ³	3 mg/kg	1	2 v	
≤0,125 mg/L	Bensylpenicillin	12 g (8-16)	4	4 v	A II
	eller Ceftriaxon	2 g	1	4 v	
>0,125 – ≤2 mg/L eller <i>Abiotrophia</i> / <i>Granulicatella</i>	Bensylpenicillin	12 g (8-16)	4	4 v	B II
	och Aminoglykosid ⁴	3 mg/kg	1	2 v	
≥4 mg/L	Vankomycin	45 mg/kg ⁵ (30-60)	2-3	4 v	B III
Pc allergi ej typ I ≤0,125 mg/L okomplicerad ²	Ceftriaxon ⁶	2 g	1	2 v	A II
	och Aminoglykosid ³	3 mg/kg	1	2 v	
	eller Ceftriaxon ⁶	2	1	4 v	
Pc allergi ej typ I >0,125 – ≤2 mg/L eller <i>Abiotrophia</i> / <i>Granulicatella</i>	Cefotaxim ⁶	6 g (6-9)	3	4 v	C III
	och Aminoglykosid	3 mg/kg	1	2 v	
Pc allergi typ I	Vankomycin	45 mg/kg ⁵ (30-60)	2-3	4 v	B III

¹ Dosering beroende på njurfunktion, ålder

² Inga tecken till komplikationer som septiska embolier, hjärtsvikt och extravalvulär infektion

³ Beakta kontraindikationer såsom njursvikt, hörselnedsättning. Kombinationsbehandling förutsättning för 2 v behandlingstid

⁴ Beakta kontraindikationer såsom njursvikt, hörselnedsättning. Om aminoglykosid inte kan ges överväg förlängd behandlingstid med bensylpenicillin

⁵ Laddningsdos 20–30 mg/kg, se text

⁶ Cefotaxim eller ceftriaxon kan användas

Tabell 4: Behandling av nativ endokardit (NVE) orsakad av betahemolytiska streptokocker och pneumokocker (MIC ≤2.0 mg/L)

	Preparat	Total dos ¹ (dygn)	Antal doser/dygn	Tid (veckor)	Evidens
Förstahandsval	Bensylpenicillin	12 g (8 – 16)	4	4 v	B III
Pc allergi ej typ I	Cefotaxim	6 g (6-9)	3	4 v	C III
Pc allergi typ I	Vankomycin	45 mg/kg ² (30-60)	2-3	4 v	B III

¹ Dosering beroende på njurfunktion, ålder

² Laddningsdos 20–30 mg/kg, se text

Antibiotikabehandling vid nativ endokardit orsakad av enterokocker

Enterokock-IE orsakas av *Enterococcus faecalis* (94 %), *Enterococcus faecium* (4 %) samt enstaka fall av annan undergrupp (Svenska endokarditregistret 2008-15). Enterokocker är mer resistent mot penicilliner än andra streptokocker. Detta beror på förändringar i de penicillinbindande proteinerna, och är speciellt uttalade hos *E. faecium*. *E. faecalis* uppvisar MIC värden på 1 mg/L för ampicillin och 2 mg/L för bensylpenicillin G, medan *E. faecium* vanligen är resistent emot dessa penicilliner. Skillnaden i MIC-värden för bensylpenicillin är stor mellan olika *E. faecalis*-isolat (1 - 16 mg/L), medan MIC värden för ampicillin ligger på 0,5 - 4 mg/L. MIC värden för vankomycin är oftast 2 mg/L för både *E. faecalis* och *E. faecium*. Teicoplanin uppvisar låga MIC värden på 0,5 mg/L, dock krävs hög dos för att uppnå utläkning vid IE, sannolikt p.g.a. diffusionshinder för teicoplanin in i vegetationen. Det finns även en betalaktamasmedierad resistens, beskriven främst hos *E. faecalis*. Vankomycinresistens hos *E. faecalis* och *E. faecium* förekommer i Sverige men något fall av IE finns ännu inte beskrivet. Enterokocker uppvisar också en stamvariabilitet mot cellväggsaktiva preparat, som penicilliner och glykopeptider, där en del stammar avdödas snabbt medan andra uppvisar tolerans.

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 påvisade inte högre incidens av allergiska reaktioner mot ampicillin jämfört med bensylpenicillin. Biverkningsincidens för ampicillin var 0,03 händelser per behandlingsdag efter 10 dagars i.v. terapi jämfört med 0,04 för bensylpenicillin [50].

Den naturliga aminoglykosidresistensen hos streptokocker och enterokocker medför MIC-värden mellan 4-64 mg/L. Vid kombination med penicillin/ampicillin eller vankomycin uppnås vid dessa MIC-värden en synergistisk baktericid effekt [200]. Vid höggradig aminoglykosidresistens (HLAR) (>128 mg/L) kan denna synergieffekt inte uppnås. Gränsen för HLAR definieras i många andra länder som >500 mg/L, men det saknar betydelse då enbart enstaka stammar (<1 %) har MIC-värden i intervallet 250 eller 500 mg/L. Den höggradiga aminoglykosidresistensen 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. Sverige (och Frankrike) har sedan längre tid lägre frekvens HLAR, omkring 20 % för *E. faecalis*, jämfört med övriga Europa (25-50 %) (EUCAST och Svenska endokarditregistret 2008-15).

I de få kliniska behandlingsstudier av enterokockendokardit som publicerats har vanligen kombinationsbehandling givits under 4-6 veckor med klinisk utläkning 57-88 % av fallen [201-206]. I en stor behandlingsstudie från Sverige baserat på endokarditregistret erhöles utläkning i 81 % av fallen med median enbart 15 dagars aminoglykosid tillägg [207]. Uppföljande studie i Sverige 2008-14 konfirmerar detta med utläkning efter 3 månader på 88 % med median 15 dagars aminoglykosid (Svenska endokarditregistret). I Danmark har samma behandlingsregim etablerats sedan 2007 med liknande resultat samt även låg nefrotoxicitet [133].

I okomplicerade fall av nativ enterokock-IE utan höggradig aminoglykosidresistens 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. Ett annat alternativ i dessa fall är dubbel betalaktambehandling enligt beskrivning nedan. Sex veckors total behandlingstid kan övervägas till fall med relaps (samt till PVE, se detta avsnitt).

Vid IE orsakad av *E. faecalis* med höggradig aminoglykosidresistens eller vid njursvikt finns en alternativ terapi i form av dubbel betalaktambehandling, den s.k. spanska modellen. Mest studerad är kombinationen ampicillin 12 g/dygn samt ceftriaxon 4 g/dygn. Aminopenicilliner binder till penicillinbindande protein (PBP) 4 och 5, medan ceftriaxon (och cefotaxim) binder till PBP 2 och 3 och kombinationen ger en baktericid, synergistisk effekt trots att cefalosporiner inte har egen effekt mot enterokocker. Kombinationsbehandlingen bör fortgå hela behandlingstiden, som varit 6 veckor i genomförda studier. Observera att synergieffekt inte har observerats för *E. faecium*-isolat, varför dubbel betalaktambehandling inte är aktuell i sådana fall [208,209].

Dubbel betalaktambehandling är ett tilltalande alternativ för att helt kunna avstå från aminoglykosider. Dock finns begränsad publicerad erfarenhet, huvudsakligen från ett land,

Spanien. Rapporterad mortalitet under behandling i dessa studier är 23–26 % vilket kan jämföras med 5–16 % mortalitet i de svenska och danska studierna med avkortad aminoglykosidbehandling. I en studie från International Collaboration of Endocarditis (ICE) 2000-2006 av 284 *E faecalis* IE-fall med känd antibiotikaterapi noterades signifikant lägre mortalitet vid 1-års uppföljning (26 % vs 43 %; $p < 0.01$) för fall som behandlats med tillägg aminoglykosid [210].

Om stammen är höggradigt resistent mot alla aminoglykosider och dubbel betalaktambehandling inte är möjlig kan förlängd högdosbehandling med ampicillin 12-16 g/d under 8-12 veckor prövas. Vid annan resistensproblematik finns fallrapporter om behandling med daptomycin och linezolid. Nya preparat som oritavancin finns ännu ingen erfarenhet av vid IE.

Tabell 5: Behandling av nativ endokardit (NVE) orsakad av enterokocker

	Preparat	Total dos ¹ (dygn)	Antal doser/dygn	Tid (veckor)	Evidens
Ampicillinkänslig (MIC ≤4 mg/L), låggradig aminoglykosidresistens (MIC ≤128 mg/L)	Ampicillin	12 g (8-16)	4 ⁴	4-6 v	B II
	och Aminoglykosid ^{2,3}	3 mg/kg	1	2 v	
Ampicillinkänslig (MIC ≤4 mg/L), höggradig aminoglykosidresistens (MIC >128 mg/L)	Ampicillin	12 g (8-16)	4	6 v	B II
	och Ceftriaxon ⁵	4 g	2	6 v	
Ampicillinkänslig (MIC ≤4 mg/L), nedsatt njurfunktion	Ampicillin	12 g (8-16) ⁶	4 ⁴	6 v	B II
	och Ceftriaxon ⁵	4 g ⁶	2	6 v	
Ampicillinresistent (MIC >4 mg/L), vankomycinkänslig	Vankomycin	45 mg/kg ⁷ (30-60)	2-3	4-6 v	B II
	och Aminoglykosid ^{2,3}	3 mg/kg	1	2 (-4) v	
Pc allergi (typ 1 och ej typ I)	Vankomycin	45 mg/kg ⁷ (30-60)	2-3	4-6 v	B II
	och Aminoglykosid ^{2,3}	3 mg/kg	1	2 (-4) v	

¹ Dosering beroende på njurfunktion, ålder

² Resistensbestämning mot flera aminoglykosider kan behöva utföras. Vid *E. faecium*: gentamicin eller amikacin ska användas

³ Beakta kontraindikationer såsom njursvikt, hörselnedsättning

⁴ För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan 6 doser/dygn vara ett alternativ

⁵ Denna kombination inte effektiv mot *E. faecium*

⁶ Dosering anpassad till aktuell njurfunktion

⁷ Laddningsdos 20 – 30 mg/kg, se text

Antibiotikabehandling vid nativ endokardit orsakad av stafylokocker

Staphylococcus aureus

I Sverige är ca 99 % av blododlingsisolat med *S. aureus* meticillinkänsliga (MSSA) varför kloxacillin är förstahandsbehandling vid *S. aureus*-endokardit. Goda resultat ses med 4-6 veckor kloxacillin som singelbehandling [147,211]. Olika doseringar av kloxacillin har inte jämförts. Dosering som använts är i allmänhet kloxacillin eller dikloxacillin 12 g/d uppdelat på 6 doser. I Sverige rekommenderas 4 doser/dygn men 6 doser/dygn bör övervägas vid svår *S. aureus*-endokardit.

Tillägg av aminoglykosider har inte visat någon ökad utläkning i en prospektiv multicenterstudie [212]. Risk för njurtoxicitet har påvisats även vid korttidsbehandling [135]. I internationella vårdprogram rekommenderas inte längre aminoglykosid som tillägg [2,3]. Behandling med penicillinasstabilt penicillin är överlägset glykopeptidantibiotika (d.v.s. vankomycin) även när respektive antibiotikum kombineras med aminoglykosid [115,116,150] (B I-II). Teicoplanin verkar vara betydligt sämre än vankomycin vid *S. aureus* IE även om direkt jämförande studier saknas och bör enligt gruppens bedömning inte användas (B III).

Om inte betalaktamantibiotika kan användas p.g.a. allergi eller fynd av meticillinresistens blir infektionen betydligt mer svårbehandlad. Behandling med vankomycin har i dessa situationer länge varit förstahandsval. Det finns en ökande dokumentation talande för att daptomycin är likvärdigt med vankomycin i de situationer när betalaktamantibiotika inte kan användas [117] speciellt i de fall där MIC för vankomycin är >1mg/L [156,213].

MIC för vankomycin för den aktuella stammen bör efterfrågas och vid MRSA-IE med MIC >1 mg/l för vankomycin förordas i första hand daptomycin i dosering 8-12 mg/kg även om vankomycin också får anses vara ett acceptabelt alternativ. Den tidigare rekommenderade dosen av daptomycin är 6 mg/kg x 1, vilket också anges i FASS, men doser kring 10 mg/L har visat sig ha bättre effekt, motverka utveckling av resistens och ha god biverkningsprofil [214]. Daptomycin rekommenderas inte i kombination med andra antibiotikum vid NVE. Synergi med betalaktamantibiotika har setts *in vitro* och enstaka fallrapporter finns där denna kombination har använts [167-169]. Kombinationsbehandling kan bli aktuell men bör i nuläget förbehållas särskilt svårbehandlade fall av NVE. Vetenskapligt underlag att rekommendera daptomycin istället för vankomycin vid MSSA och pc-allergi finns inte men detta kan övervägas baserat på visst indirekt stöd.

Vid verifierat/misstänkt CNS-engagemang (olika kliniska bilder förekommer, infarkt utan uppenbara infektionstecken på CT hjärna och/eller låggradig meningit vanligast) används på teoretiska grunder antibiotika med bättre CNS-penetration än isoxazolympenicilliner, t.ex. cefotaxim 3 g x 3, under 10 dagar initialt. Det vetenskapliga underlaget för detta är begränsat men långvarig klinisk erfarenhet föreligger i Sverige. Om hjärnabscess, mykotiskt aneurysm eller odlingspositiv meningit finns bör antibiotika med god CNS penetration användas under en längre period och behandlingen individualiseras.

Vid andra extrakardiella infektionsfoci, framförallt osteomyelit, kan uppföljande p.o. antibiotikabehandling bli aktuell efter avslutad endokarditbehandling

Koagulasnegativa stafylokocker

Koagulasnegativa stafylokocker (KNS) är en ovanlig orsak till nativ endokardit och publicerade studier saknas. Ett undantag utgörs av *S. lugdunensis*, där fallpublikationer finns och den kliniska bilden liknar den vid *S. aureus*-IE [25]. Behandling vid nativ endokardit orsakad av KNS, både meticillinkänsliga och meticillinresistenta, rekommenderas på samma sätt som vid *S. aureus*-IE (C III).

Tabell 6: Behandling av vänstersidig nativ endokardit (NVE) orsakad av stafylokokker

	Preparat	Total dos ¹ (dygn)	Antal doser/ dygn	Tid (veckor)	Evidens
Meticillinkänslig stam (MSSA och MSSE)					
Förstahandsval	Kloxacillin	12 g (8–16)	4 (-6) ²	4 v	B III
Pc allergi ej typ I	Cefotaxim	6 g (6-9)	2-3	4 v	C III
Pc allergi typ I	Daptomycin ³ eller	8-12 mg/kg	1	4 v	B II
	Vankomycin	45 mg/kg ⁴ (30-60)	2-3	4 v	C III
Meticillinresistent stam (MRSA och MRSE)					
Vankomycin MIC >1 mg/l	Daptomycin ³ eller	8-12 mg/kg	1	4 v	B III
	Vankomycin	45 mg/kg ³ (30-60)	2-3		
Vankomycin MIC ≤1 mg/l	Vankomycin	45 mg/kg ³ (30-60)	2-3	4 v	
	Daptomycin	8-12 mg/kg	1		

¹ Dosering beroende på njurfunktion, ålder

² För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan 6 doser/dygn vara ett alternativ

³ Gott stöd att välja daptomycin i första hand vid MRSA och MIC >1 mg/ml för vankomycin; visst indirekt stöd att välja daptomycin även vid allergi eller vid MRSE och MIC >1 mg/ml för vankomycin (se text).

⁴ Laddningsdos 20-30 mg/kg, se text.

Antibiotikabehandling vid nativ endokardit orsakad av HACEK-gruppens bakterier

HACEK-gruppens bakterier är munhålebakterier och starkt associerade med endokardit. I en studie från Australien omfattande 87 patienter med bakteriemi orsakade av HACEK-gruppens bakterier, hade 60 % endokardit [99]. HACEK-bakterier är mycket känsliga för cefalosporiner och oftast även ampicillin. Det förekommer dock betalaktamasproduktion och eftersom bakterierna är långsamväxande kan resistensbesked dröja. Ciprofloxacin rekommenderas vid pc-allergi typ 1.

Tabell 7: Behandling av vänstersidig nativ endokardit (NVE) orsakad av HACEK

	Preparat	Total dos ¹ (dygn)	Antal doser/ dygn	Tid (veckor)	Evidens
Ampicillinkänslig	Ampicillin ²	12 g (8–16)	4	4 v	A III
Ampicillinresistent (betalaktamas- producerande)	Cefotaxim ²	6 g (6-9)	3	4 v	B II
Pc allergi ej typ I	Cefotaxim ²	6 g (6-9)	3	4 v	B III
Pc allergi typ I	Ciprofloxacin ²	1000-1500 mg po 800 mg iv (800-1200)	2	4 v	C III

¹ Dosering beroende på njurfunktion, ålder

² Vid okomplicerad endokardit kan, efter initial intravenös behandling i minst 2 v, poliklinisk behandling med Ceftriaxon 2 g x 1 i.v. alternativt T. Ciprofloxacin 500-750 mg x 2 övervägas.

Antibiotikabehandling vid nativ blododlingsnegativ endokardit

Blododlingsnegativ nativ endokardit anses föreligga när blododlingar är negativa efter 5 dagar. Det finns olika orsaker till negativ blododling, såsom att antibiotikabehandling är given före blododling, att det rör sig om svårodade eller inte odlingsbara agens (exv. *Coxiella burnetii*) eller att det föreligger en icke-infektiös orsak. Andelen blododlingsnegativ IE skiljer mycket mellan olika populationer. Heltäckande rekommendationer är inte möjliga att formulera.

När blododlingar utfaller negativa görs vanligen en reevaluerande av diagnosen endokardit och ev. insatt behandling. Empirisk terapi, vanligen bensylpenicillin och aminoglykosid, kan fortsätta som definitiv terapi om gott terapisvar anses föreligga och diagnosen IE fortfarande bedöms sannolik eller definitiv. I en svensk avhandling fann man att 12-27 % av patienter som uppfyllde kriterierna för IE var blododlingsnegativa och att de patienter som behandlats med aminoglykosider hade bättre prognos [36]. Blododlingsnegativ endokardit är en utmaning att hantera kliniskt och kräver individuell behandling. Tabell 8 kan användas som ett stöd i tankegången men är inte heltäckande.

Tabell 8: Behandling och handläggning av blododlingsnegativ nativ endokardit

	Preparat	Tid (veckor)	Evidens
Kliniskt svar föreligger			
Fortsatt empirisk terapi med	Bensylpenicillin	4-6 v	C III
	och Aminoglykosid	2v	
Kliniskt svar föreligger ej			
Överväg att ersätta behandling med	Cefotaxim	4-6 v	C III
	och Aminoglykosid	2 v	
Behandling av ovanliga agens	Se Guidelines från ESC 2015 [3]		
Noggrann epidemiologisk anamnes: djurkontakter, resor			
Serologisk provtagning för ovanliga agens, se kapitlet om mikrobiologi.			

Klaffprotesendokardit (Prosthetic Valve Endocarditis, PVE)

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

Det svenska endokarditregistret 2008–2015 omfattar 532 fall med definitiv PVE. Där utgör streptokocker 29 %, *S. aureus* 25 %, KNS 10 %, enterokocker 15 %, övriga och blandinfektion 16 % och odlingsnegativa 5 %.

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 protesendokardit

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 veckor. Vid mer komplicerade fall med infektion som omfattar klaffring eller vid myokardabscess där operation av någon orsak inte är möjlig kan behandlingstiden bli betydligt längre än standardrekommendationen. Förkortad behandlingstid (2 veckor), som fungerar på nativ endokardit (NVE) orsakad av känsliga streptokocker och högersidig *S. aureus*-endokardit, är inte möjlig vid PVE. Rifampicin, som rekommenderas i tillägg efter 5-7 dagar vid stafylokockorsakad PVE, 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).

Empirisk antibiotikabehandling vid protesendokardit

Vid misstanke om PVE och om empirisk behandling bedöms indicerad bör den vara effektiv mot *S. aureus* och KNS. Den höga andelen KNS med meticillinresistens gör att vankomycin bör ingå i den initiala behandlingen. I fall med misstänkt PVE hos stabil patient utan andra alarmerande symtom kan man avvakta med insättande av empirisk behandling något dygn medan bilden klarnar medan det i fall med sepsis eller septisk chock är av största vikt att behandling som inkluderar täckning av *S. aureus* inleds omgående. I tidigare vårdprogram har kombinationsbehandling i form av vankomycin och aminoglykosid rekommenderats som empirisk behandling vid PVE. Risken för njurtoxicitet är stor med denna kombination, speciellt för äldre patienter, och effekten på meticillinkänslig *S. aureus* är sämre.

Nytt förslag på empirisk behandling vid PVE är cefotaxim och vankomycin. Detta behandlingsval bedöms dels ha bättre effekt mot *S. aureus*, HACEK-bakterier och andra gramnegativa bakterier än den tidigare rekommenderade kombinationen, och dels är den erfarenhetsmässigt behäftad med färre biverkningar, även om jämförande studier saknas. Vid pc-allergi typ 1 rekommenderas vankomycin och aminoglykosid.

Kirurgi vid protesendokardit

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

Tabell 9: Empirisk behandling av protesendokardit (PVE)

	Preparat	Total dos ¹ (dygn)	Antal doser/dygn	Evidens
Förstahandsval	Vankomycin	45 mg/kg (30-60) ²	2-3	C III
	och Cefotaxim	6 g (6-9)	3	
Pc-allergi typ I	Vankomycin	45 mg/kg (30-60) ²	2-3	B III
	och Aminoglykosid ³	3 mg/kg ³	1	

¹ Dosering beroende på njurfunktion, ålder² Laddningsdos 20–30 mg/kg, se text³ Beakta kontraindikationer såsom njursvikt, hörselnedsättning**Behandling av protesendokardit orsakad av alfastreptokocker**

Behandlingsprinciperna vid PVE orsakad av alfastreptokocker följer de som tillämpas vid NVE med samma bakterier men behandlingstiderna är i allmänhet 6 veckor. Penicillinkänsliga stammar med MIC ≤0,125 mg/L kan ofta behandlas framgångsrikt med kombination penicillin i 4-6 veckor och aminoglykosid i 2 veckor. Även singelbehandling med betalaktamantibiotika kan gå om aminoglykosid är olämpligt men behandlingstiden bör då vara 6 veckor [189]. Penicillinkänsliga men toleranta stammar (MIC >0,125 mg/L – 2 mg/L) samt *Abiotrophia* och *Granulicatella* bör behandlas med kombination av penicillin i 6 veckor och aminoglykosid i 2 veckor. Enstaka fall av IE orsakad av penicillinresistenta stammar (MIC >4 mg/L) finns rapporterade i litteraturen [196-198]. Vankomycinbehandling bör övervägas i sådana fall.

Tabell 10: Behandling av protesendokardit (PVE) orsakade av alfastreptokocker

MIC för PcG	Preparat	Total dos ¹ (dygn)	Antal doser/dygn	Tid (veckor)	Evidens
≤0,125 mg/L	Bensylpenicillin	12 g (8-16)	4	4-6 v	B III
	och Aminoglykosid ²	3 mg/kg	1	2 v	
>0,125 – ≤2 mg/L eller <i>Abiotrophia</i> / <i>Granulicatella</i>	Bensylpenicillin	12 g (8- 16)	4	6 v	B III
	och Aminoglykosid ²	3 mg/kg	1	2 v	
≥4 mg/L	Vankomycin	45 mg/kg ³ (30-60)	2-3	6 v	B III
Aminoglykosid kontraindicerat	Bensylpenicillin	12 g (8-16 g)	4	6 v	B III
Pc allergi ej typ I	Cefotaxim	6 g (6-9 g)	3	4-6 v	C III
	och Aminoglykosid ²	3 mg/kg	1	2	
Pc allergi typ I	Vankomycin	45 mg/kg ³ (30-60)	2-3	4-6 v	B III

¹ Dosering beroende på njurfunktion, ålder² Beakta kontraindikationer såsom njursvikt, hörselnedsättning³ Laddningsdos 20–30 mg, se text

Behandling av protesendokardit orsakad av betastreptokocker eller penicillinkänsliga pneumokocker

Kliniska studier saknas i stort sett helt. Behandling rekommenderas på samma sätt som vid nativ endokardit men behandlingstid bör vara 6 veckor i normalfallet.

Tabell 11: Behandling av protesendokardit (PVE) orsakad av betastreptokocker eller penicillinkänsliga pneumokocker

	Preparat	Total dos ¹ (dygn)	Antal doser/dygn	Tid (veckor)	Evidens
Förstahandsval	Bensylpenicillin	12 g (8 – 16)	4	6 v	B III
Pc allergi ej typ I	Cefotaxim	6 g (6-9)	3	6 v	C III
Pc allergi typ I	Vankomycin	45 mg/kg ² (30-60)	2-3	6 v	B III

¹ Dosering beroende på njurfunktion, ålder

² Laddningsdos 20–30 mg/kg, se text

Behandling av protesendokardit orsakad av enterokocker

Samma behandlingsregimer som vid nativ endokardit kan brukas vid behandling av protesendokardit orsakad av enterokocker, dock ofta med förlängd behandlingstid. I de senast publicerade riktlinjerna från ESC 2015 rekommenderas antingen kombinationsbehandling med ampicillin i 6 veckor och aminoglykosid i 2-6 veckor eller dubbel betalaktamlaktambehandling i 6 veckor vid enterokock-PVE om stammen är ampicillinkänslig och höggradig aminoglykosidresistens (HLAR) inte föreligger [3]. I riktlinjer från AHA 2015 rekommenderas kombinationsbehandling med ampicillin och aminoglykosid i 6 veckor, eller dubbel betalaktambehandling i 6 veckor [2,3].

I nyligen publicerad studie från Danmark med kombinationsbehandling ampicillin och aminoglykosid erhöll fall av enterokock-PVE enbart median 14 dagar aminoglykosid med god utläkning. Vid analys från Svenska endokarditregistret framkommer att det vid 63 utläkta fall av enterokock-PVE 1995-2007 gavs antibiotikabehandling median 41 dagar och aminoglykosid median 21 dagar. Under perioden 2008-2014 erhöll 47 utläkta fall median 42 dagars behandling och aminoglykosid i median 22 dagar.

Synergismen aminoglykosid och betalaktamantibiotika kan däremot inte utnyttjas om höggradig resistens hos enterokocken föreligger. Graden av resistensen kan skilja mellan de olika aminoglykosiderna [215]. Vid HLAR (ex. MIC gentamicin >128 mg/L) är det meningslöst att ge den aminoglykosiden men en annan aminoglykosid utan höggradig resistens kan fungera.

För behandling av *E. faecium* är netilmicin och tobramycin olämpliga. I ett läge då behandling med aminoglykosid eller dubbel betalaktambehandling inte är aktuell kan singelbehandling med ampicillin/penicillin under mycket lång tid, 8-12 veckor, vara framgångsrik. Vid penicillinresistens eller penicillinallergi kan vankomycin användas istället för penicillin. Vid vankomycinresistens finns daptomycin som ett alternativ, ofta kombinerat med ampicillin för att hindra resistensutveckling. Linezolid som tilläggsbehandling eller ensamterapi kan vara ett alternativ även om dokumentationen är svag.

Då det enbart finns ett fåtal studier publicerade om enterokock-PVE inkluderade analys av given antibiotikabehandling finns dåligt underlag för rekommendation. I publicerade studier från Sverige och Danmark har kombinationen ampicillin och kortare aminoglykosidbehandling (2-3 veckor) använts. I spanska studier har denna behandling alternativt dubbel betalaktambehandling givits med likvärdig utläkning i de två behandlingsgrupperna men med högre mortalitet i båda grupperna jämfört med de svenska och danska studierna [133,207,208].

Gruppens bedömning blir att båda dessa behandlingsregimer vid PVE kan väljas utan inbördes rangordning. Risken för nefrotoxicitet vid längre tids aminoglykosidbehandling och risken för tarmpåverkan med resistensutveckling och ökad risk för betalaktambiverkan får vägas in.

Tabell 12: Behandling av protesendokardit orsakad av enterokocker

	Preparat	Total dos ¹ (dygn)	Antal doser/dygn	Tid (veckor)	Evidens
Ampicillinkänslig (MIC ≤4 mg/L), låggradig aminoglykosid- resistens (MIC ≤128 mg/L)	Ampicillin	12 g (8-16)	4 ⁵	6 v	B III
	och Aminoglykosid ^{2,3}	3 mg/kg	1	2 (-4) v	
	Ampicillin	12 g (8-16)	4 ⁵	6 v	
	och Ceftriaxon ⁴	4 g	2	6 v	
Ampicillinkänslig (MIC ≤4 mg/L), höggradig aminoglykosid- resistens (MIC >128 mg/L)	Ampicillin	12 g (8-16)	4 ⁵	6 v	B III
	och Ceftriaxon ⁴	4 g	2	6 v	
Ampicillinkänslig (MIC ≤4 mg/L) , nedsatt njurfunktion	Ampicillin	12 g (8-16) ⁶	4 ⁵	6 v	B III
	och Ceftriaxon ⁴	4 g ⁶	2	6 v	
Ampicillinresistent (MIC >4 mg/L), vankomycinkänslig	Vankomycin	45 mg/kg ⁷ (30-60)	2-3	6 v	B III
	och Aminoglykosid ^{2,3}	3 mg/kg	1	4-6 v	
Pc allergi typ 1 och ej typ I	Vankomycin	45 mg/kg ⁷ (30-60)	2-3	6 v	B III
	och Aminoglykosid ^{2,3}	3 mg/kg	1	4-6 v	

¹ Dosering beroende på njurfunktion, ålder

² Resistensbestämning mot flera aminoglykosider kan behöva utföras. Vid *E. faecium*: gentamicin eller amikacin ska användas

³ Beakta kontraindikationer såsom njursvikt, hörselnedsättning

⁴ Denna kombination inte effektiv mot *E. faecium*

⁵ För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan 6 doser/dygn vara ett alternativ

⁶ Dosering anpassad till aktuell njurfunktion

⁷ Laddningsdos 20–30 mg/kg, se text

Behandling av protesendokardit orsakad av stafylokokker

Vid PVE rekommenderas att empirisk behandling täcker stafylokokker och det finns starkt stöd för att kombinationsbehandling är nödvändig vid stafylokokkendokardit i klaffprotes [216], men jämförande studier av olika behandlingsregimer saknas. Aminoglykosider är generellt inte effektiva i biofilm och det vetenskapliga stödet för att ge aminoglykosid vid PVE är svagt. Dock finns en långvarig erfarenhet av 2 veckors initial kombinationsbehandling med aminoglykosid och cellväggsaktivt antibiotikum samt tillägg av rifampicin, vilket i nuläget anses vara "standard of care" vid stafylokokkersakad PVE. Nya data, utöver enstaka fallrapporter, som stödjer att andra kombinationer är bättre saknas men aminoglykosider bör ges restriktivt till patienter med riskfaktorer för biverkningar. Aminoglykosider rekommenderas fortsatt i internationella vårdprogram.

Rifampicin är en viktig del i behandlingen av PVE om stammen är känslig [148,216-218]. Det finns en ackumulerad experimentell och klinisk kunskapsbas som talar för att vid infektioner i anslutning till främmande kroppar av olika slag har rifampicin en stor betydelse. Risk för resistensutveckling mot rifampicin är dock stor, speciellt om inte andra effektiva preparat kan ges samtidigt. I en prospektiv randomiserad studie av MRSE PVE som jämförde vankomycin + 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 större risk för resistensutveckling. Därför är det ur teoretisk synpunkt fördelaktigt att vänta 5-7 dagar med att sätta in rifampicin då bakteriebördan har reducerats [219]. Vid aminoglykosidresistens kan en modern kinolon komma ifråga i kombinationen istället för aminoglykosid [217,220].

Vid meticillinkänslig stafylokokk (avser både KNS och *S. aureus*) ska kloxacillin väljas. Vid MRSA och MRSE och vid pc-allergi har den vanligaste behandlingen tidigare varit vankomycin med tillägg av rifampicin och aminoglykosid. I studier där man jämfört daptomycin med vankomycin vid MRSA-bakteriemi eller -endokardit har det ingått ett mindre antal patienter med PVE. Studierna och erfarenhet har visat att kombinationsbehandling med daptomycin, rifampicin och aminoglykosid kan ge gott resultat. Huruvida daptomycin är ett likvärdigt eller bättre alternativ än vankomycin vid PVE orsakad av MRSA kan inte avgöras i nuläget men vid MIC >1 mg/L för vankomycin finns visst indirekt vetenskapligt stöd att välja daptomycin. Även vid pc-allergi och vid MRSE och om MIC >1 mg/ml för vankomycin är daptomycin ett alternativ till vankomycin i kombinationsbehandlingen.

Om daptomycin väljs rekommenderas kombination med aminoglykosid och rifampicin men publicerad erfarenhet vid PVE är begränsad. Fallrapporter avseende kombinationsbehandling med daptomycin och betalaktamantibiotika respektive fosfomycin finns.

Tabell 13: Behandling av protesendokardit (PVE) orsakad av stafylokokker

	Preparat	Total dos ¹ (dygn)	Antal doser/ dygn	Tid (veckor)	Evidens
Meticillinkänslig stam (MSSA och MSSE)					
Förstahandsval	Kloxacillin	12 g (8–16)	4 (-6) ³	4-6 v	B III
	och Aminoglykosid ²	3 mg/kg	1	2 v	
	och Rifampicin	600-900 mg	2	3-5 v ⁴	
Pc allergi ej typ I	Cefotaxim	6 g (6-9)	3	4-6 v	C III
	och Aminoglykosid ²	3 mg/kg	1	2 v	
	och Rifampicin	600-900 mg	2	3-5 v ⁴	
Pc allergi typ I	Vankomycin	45 mg/kg ⁶ (30-60)	2-3	4-6 v	B III
	eller Daptomycin ⁵	8-12 mg/kg	1		
	och Aminoglykosid ²	3 mg/kg	1	2 v	
	och Rifampicin	600 – 900 mg	2	3-5 v ⁴	
Meticillinresistent stam (MRSA och MRSE)					
Vankomycin MIC >1 mg/l	Daptomycin ⁵	8-12 mg/kg	1	4-6 v	B III
	eller Vankomycin	45 mg/kg ⁶ (30-60)	2-3		
	och Aminoglykosid ²	3 mg/kg	1	2 v	
	och Rifampicin	600 – 900 mg	2	3-5 v ⁴	
Vankomycin MIC ≤1 mg/l	Vankomycin	45 mg/kg ⁶ (30-60)	2-3	4-6 v	B III
	eller Daptomycin ⁵	8-12 mg/kg	1		
	och Aminoglykosid ²	3 mg/kg	1	2 v	
	och Rifampicin	600 – 900 mg	2	3-5 v ⁴	

¹ Dosering beroende på njurfunktion, ålder

² Stödet för att ge aminoglykosid vid PVE är svagt men det rekommenderas i internationella vårdprogram
Aminoglykosider bör ges restriktivt till patienter med riskfaktorer för biverkningar

³ I svåra fall av IE kan 6 doser per dygn övervägas initialt

⁴ Adderas efter 5-7 dagar

⁵ Avser i första hand MRSA-PVE och MIC >1 mg/ml för vankomycin, visst indirekt stöd att välja daptomycin även vid allergi eller vid MRSE och MIC >1mg/ml för vankomycin

⁶ Laddningsdos 20-30 mg/kg, se text

Antibiotikabehandling vid protesendokardit 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. Ciprofloxacin rekommenderas vid pc-allergi typ 1.

Tabell 14: Behandling av protesendokardit (PVE) orsakad av HACEK-gruppens bakterier

MIC för PcG	Preparat	Total dos ¹ (dygn)	Antal doser/ dygn	Tid (veckor)	Evidens
Ampicillinkänslig	Ampicillin ²	12 g (8 –16)	4	6 v	A III
Ampicillinresistent (betalaktamas- producerande)	Cefotaxim ²	6 g (6-9)	3	6 v	B III
Pc allergi ej typ I	Cefotaxim ²	6 g (6-9)	3	6 v	B III
Pc allergi typ I	Ciprofloxacin ²	1000-1500 mg po 800 mg iv (800-1200)	2-3 2-3	6 v	C III

¹ Dosering beroende på njurfunktion, ålder

² Vid okomplicerad endokardit kan, efter initial intravenös behandling i minst 2 v, poliklinisk behandling med Ceftriaxon 2 g x 1 iv alternativt T. Ciprofloxacin 500-750 mg x 2 övervägas

Behandling vid blododlingsnegativ protesendokardit

Överväg denna diagnos då blododling är negativ efter 5-10 dagar och PVE anses fortsatt sannolik, se resonemang under avsnittet om blododlingsnegativ NVE. Vid blododlingsnegativ PVE är sannolikheten för KNS större än vid blododlingsnegativ NVE. Högre sannolikhet för propionibakterier eller ovanligare agens med svårförutsägbart känslighetsmönster föreligger också. Några förslag ges nedan men ofta krävs individualisering.

Tabell 15: Behandling och handläggning av odlingsnegativ protesendokardit (PVE)

	Preparat	Tid (veckor)	Evidens
Kliniskt svar föreligger			
Fortsatt empirisk terapi med:	Vankomycin	(4-) 6 v	C III
	och Cefotaxim	(4-) 6 v	
	och Rifampicin	(3-) 5 v	
Kliniskt svar föreligger ej			
Överväg att byta behandling enligt följande: Andra alternativ och kombinationer bör också övervägas.	Daptomycin	4-6 v	C III
	och Aminoglykosid	2 v	
	och Rifampicin	(3-) 5 v	
Behandling av ovanliga agens	Se Guidelines från ESC 2015 [3]		
Noggrann epidemiologisk anamnes: djurkontakter, resor			
Serologisk provtagning för ovanliga agens, se kapitlet om mikrobiologi			

Högersidig endokardit

Isolerad högersidig IE drabbar framförallt personer som injicerar droger och orsakas av *S. aureus* i ca 70 % av fallen. Tricuspidalklaffen drabbas nästan alltid och septisk embolisering till lungorna är mycket vanligt. Hos majoriteten av patienterna är förloppet långdraget med feber och fortsatt tillkomst av nya septiska lungembolier eller annan metastatisk infektion trots pågående adekvat behandling. Hos en del patienter med strikt högersidig IE orsakad av *S. aureus* ses ett mer gynnsamt förlopp och för sådana fall ses utläkning av infektionen med endast 2 veckors behandling.

För högersidig IE med andra patogener än *S. aureus* saknas erfarenhet av förkortad behandling och vid denna typ av infektioner bör behandling ges som vid vänstersidig IE orsakad av respektive patogen.

Antibiotikabehandling vid strikt högersidig endokardit orsakad av S. aureus

I en review har sju kontrollerade randomiserade behandlingsstudier av högersidig *S. aureus*-IE identifierats och analyserats [221]. Ingen av dessa studier jämförde behandlingstidens längd med ett och samma läkemedel. Behandlingstiden varierade mellan 2 och 4 veckor. I två studier jämfördes kloxacillin eller annat penicillinasstabilt penicillin med respektive utan tillägg av aminoglykosid utan skillnad i behandlingsresultat. Sammanfattningsvis verkade parenteral behandling med betalaktamantibiotika, vankomycin, teikoplanin eller trimetoprim-sulfametoxazol att fungera acceptabelt i de granskade studierna [221].

Behandling med penicillinasstabilt penicillin utgör förstahandsval vid högersidig IE orsakad av meticillin känslig *S. aureus*. För dessa preparat finns omfattande klinisk erfarenhet både i Sverige och internationellt. Tillägg av aminoglykosid rekommenderas inte. Vid allergi typ 1 eller meticillinresistens rekommenderas vankomycin alternativt daptomycin om MIC >1 mg/L för vankomycin. Gott stöd för daptomycinbehandling finns om standardläkemedel inte kan användas [117,160].

I två mindre studier har peroral behandling med ciprofloxacin i kombination med rifampicin jämförts med intravenös behandling med kloxacillin i kombination med aminoglykosid [222,223] utan att några skillnader i utfall observerades. Peroral behandling till intravenösa missbrukare är dock behäftad med en stor risk för dålig följsamhet och bör enligt gruppens mening endast användas i undantagsfall.

Stöd för 2 veckors behandling finns endast för penicillinasstabilt penicillin och okomplicerat förlopp. För att betrakta en högersidig IE som okomplicerad ska patienten inte uppvisa tecken på septiska nedslag utanför lungorna och ha ett gott kliniskt svar på initial behandling. Vissa författare anser också att omfattande klaffengagemang och stora vegetationer (>20 mm) utgör komplicerande faktorer.

Tabell 16: Behandling av strikt högersidig endokardit orsakad av *S. aureus*

	Preparat	Total dos / dygn ¹	Antal doser/dygn	Tid (veckor)	Evidens
Meticillinkänslig stam (MSSA)					
Okomplicerad ²	Kloxacillin	12 g (8–16)	4	2	A III
Komplicerad	Kloxacillin	12 g (8–16)	4	4	A III
Pc allergi ej typ I	Cefotaxim	6 g (6-9)	3	2-4 ³	A III
Pc allergi typ I	Vankomycin	45 mg/kg (30-60) ⁴	2-3	4	A III
	eller Daptomycin ⁵	8-12 mg/kg	1		
Meticillinresistent stam (MRSA)					
Vankomycin MIC >1 mg/l	Daptomycin	8-12 mg/kg	1	4	B III
Vankomycin MIC ≤1 mg/l	Vankomycin	45 mg/kg (30-60) ⁴	2-3	4	B III
Övriga bakterier eller svamp	Såsom vid vänstersidig IE				

¹ Dosering beroende på njurfunktion och ålder

² Inga embolier utanför lungorna, bra kliniskt svar

³ Beroende på om komplicerad eller inte

⁴ Laddningsdos 20-30 mg/kg, se text

⁵ Val påverkas bl.a. av MIC för vankomycin

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 [224,225]. Den längre behandlingstiden rekommenderades vid extravalvulär utbredning av infektionen (förekomst av abscesser, fistlar, pseudoaneurysm) [226]. 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 [227].

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. 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 ska ge behandling enligt protesendokarditschema. En retrospektiv studie från Mayo-kliniken [228] kan inte verifiera någon ytterligare nytta med sådan kombinationsterapi. I nyligen publicerad studie från Cleveland Clinics har man inte heller funnit bättre utläkning med tillägg rifampicin efter genomfört klaffbyte [229].

Enligt Svenska endokarditregistret är relaps sällsynt efter utförd klaffkirurgi under behandlingstid (kirurgi i medeltal efter 2 veckors behandling) oberoende av given antibiotika. Follow-up 1995 – 2007 har anmälts för 346 av 645 överlevande fall, där 5 (1.4 %) patienter hade relaps median 2 månader postoperativt. Follow-up under perioden 2008 – 2015 har anmälts för 536 av 736 överlevande fall, där 3 (0,6 %) hade relaps median 54 dagar postoperativt.

Faktaruta 16: Antibiotika efter endokarditkirurgi (B II)

Initial planerad antibiotikabehandling ska alltid fullföljas.		
Postoperativ behandling:		
Om negativ peroperativ odling samt att infektionen begränsas till den bortopererade klaffen, max 2 veckor planerad behandling återstår och inte <i>S. aureus</i> -etiologi		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		

Poliklinisk behandling av IE

Bakgrund

Den patientgrupp som det i dagsläget finns störst erfarenhet av att behandla polikliniskt är patienter med alfastreptokockorsakad endokardit i nativ klaff (NVE). Studier omfattar dock färre än 300 patienter [129,188,193,230]. 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, dock har det publicerats ett antal observationsstudier de senaste åren där man utan uppenbara risker genomfört poliklinisk behandling vid *S. aureus*-orsakad IE [231-234]. I dessa studier har man behandlat utvalda högriskpatienter med NVE orsakad av såväl *S. aureus* som enterokocker utan ökad förekomst av komplikationer eller dödsfall. Antibiotikaregimerna i dessa studier har varierat men ett flertal har utgjorts av kontinuerlig infusion med cefalosporin eller penicillin i flerdos via home-pump. Endast ett fåtal har behandlats med ceftriaxon.

Selektion av patienter

Eftersom de flesta komplikationerna till IE inträffar under de första 2 behandlingsveckorna bör behandling initieras på sjukhus [14,230,235]. I.v. missbruk är kontraindikation till poliklinisk behandling. Patienterna ska vara färdigutredda med genomfört 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 värderas 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). Trots ett ökat antal mindre observationsstudier som rapporterar framgångsrik poliklinisk behandling av utvalda patienter med *S. aureus*-IE saknas idag underlag för att ge generella rekommendationer rörande selektion och utformning av poliklinisk behandling till denna grupp.

Ceftriaxon i engångsdos, som framgångsrikt används vid poliklinisk behandling av alfastreptokock, har inte studerats vid poliklinisk behandling av *S. aureus*-IE. I de observationsstudier som tidigare nämnts förekommer patienter med *S. aureus*-IE som i enstaka fall erhållit poliklinisk behandling i form av ceftriaxon men någon randomisering har inte skett och antalet patienter är för lågt för att dra några slutsatser angående ceftriaxons lämplighet vid *S. aureus*-IE. På enstaka sjukhus i landet har man erfarenhet av att poliklinisera selekterade patienter med *S. aureus*-IE med ceftriaxon under behandlingens sista vecka/veckor. På grund av bristande evidens kan dock ceftriaxon med dagens kunskapsläge inte rekommenderas för poliklinisk behandling *S. aureus*-IE. Daptomycin är ur poliklinisk synvinkel ett lämpligt preparat då det ges vid ett dostillfälle/dygn men kunskapsläget vid vänstersidig *S. aureus*-IE är i nuläget alltför bristfälligt för att ge någon allmän rekommendation. I en nyligen publicerad retrospektiv studie från Frankrike gavs avslutande peroral antibiotikabehandling från dag 21 med gott resultat men detta måste verifieras i prospektiva studier [112].

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 [14,235,236].

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, PICC-line eller eventuellt CVK, dock är perifer infart att föredra ur komplikationssynpunkt om det är tekniskt möjligt och patienten tolererar dagliga insättningar av

perifer venkateter. Erfarenhetsmässigt tolereras PICC-line väl av patienterna och är att föredra ur komplikationssynvinkel jämfört med CVK.

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:

I praktiken blir det aktuellt endast med i.v. behandling som kan genomföras utan infusionspumpar vilket begränsar antalet dostillfällen till max 2/dygn.

Ceftriaxon och vankomycin är lämpliga antibiotikaval vid poliklinisk behandling, men även daptomycin kan övervägas [237].

Antibiotikadoseringen och behandlingslängd är densamma för respektive patogen som vid slutenvårdsbehandling.

Faktaruta 17: Poliklinisk behandling av endokardit

De första 2 behandlingsveckorna bör ske på sjukhus och patienter som accepteras för poliklinisk behandling ska:	B III
– Ha svarat snabbt på insatt behandling, d.v.s. blivit feberfria inom en vecka – Inte ha drabbats av komplikationer (embolier, akut hjärtsvikt och infektionsspridning utanför klaffplanet) samt – Inte tillhöra någon högriskgrupp (högvirulent patogen, PVE)	
Antibiotikaregimer:	B III
Alfastreptokocker, fullt penicillinkänsliga med MIC $\leq 0,125$ mg/L	
– Ceftriaxon 2 g x 1 i.v. alternativt – Vankomycin (kan inte ersättas av teicoplanin) initialt 30 mg/kg, därefter 15-20 mg/kg var 8:e till 12:e timme Doseras efter serumkoncentration. Mål: 15-20 mg/L dalvärde.	
HACEK: se detta avsnitt	

Svampendokardit

Några karakteristika särskiljer svampendokardit från endokardit av annan genes. Svampendokardit är ovanlig och utgör cirka 2 % av alla IE-fall. Några fall har rapporterats i Sverige [238]. I grupper av nosokomial IE är andelen dock betydligt högre. Svampendokardit är i stor andel en obduktionsdiagnos och förekommer också som sekundär/dubbelinfektion i anslutning till sedvanlig IE med grampositiv genes.

Totalmortaliteten i litteraturen 1990-95 var 59 % [239]. I senare studier är sjukhusmortaliteten vid candidaendokardit 30-55 % [68,240-242] och vid aspergillusendokardit 82 % [242]. 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 nyligen publicerad prospektiv studie från Spanien följde man patienter med candidemi och fann att 4,2 % av patienterna uppfyllde kriterierna för endokardit. I den subgrupp av patienter med candidemi på vilka ekokardiografi utfördes fann man endokarditförändringar hos 6 %. Författarna understryker att i 3 av de 11 fall som diagnostiserades med ekokardiografi, saknades det i övrigt kliniska tecken på endokardit varför dessa patienter skulle ha missats utan rutinmässig ekokardiografi [68]. Vid analys av riskfaktorer för candidaendokardit fann man endast en signifikant skillnad gällande förekomst av klaffprotes, 36 % i gruppen med endokardit jämfört med 4,5 % hos patienter utan endokardit. Sjukhusmortaliteten var 55 % för patienterna med endokardit jämfört med 29 % hos patienter med candidemi men utan endokardit.

Riskfaktorer för svampendokardit är:

Intensivvård med vaskulära katetrar, bukkirurgi, klaffkirurgi, immunosuppression och intravenöst missbruk utgör riskfaktorer för svampendokardit. Notabelt är att ca 40 % av patienterna med svampendokardit har friska hjärtklaffar före insjuknandet [239].

Diagnostik vid svampendokardit

Typning och resistensbestämning på blododlingsisolat ska alltid utföras (A III).

Upprepade blododlingar för svamp 2-3 gånger i veckan rekommenderas tills negativ blododling.

Blododlingar kan vara negativa, vid exempelvis aspergillusendokardit är endast 10 % blododlingspositiva [243]. Molekylärbiologiska metoder finns för diagnostik av svampinfektioner på framför allt hjärtklaffar med 18S rRNA (finns på Mikrobiologiska laboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset). På senare tid har det även tillkommit analyser av biomarkörer såsom candidaantigen- och antikroppsdetektion och β -D-Glucan. Dessa analysers plats i utredning av candidaendokardit är inte klarlagd men i en studie med 30 fall av candidaendokardit där 18 fall analyserades med avseende på candidaantigen/antikroppar och β -D-Glucan blev minst en av dessa två analyser positiv. Författarna drog slutsatsen att negativa biomarkörer talar emot candidaendokardit [244]. En eventuell roll för dessa biomarkörer i diagnostiken av candidaendokardit behöver studeras ytterligare.

Faktaruta 18: Diagnostik vid svampendokardit

Typning och resistensbestämning ska alltid utföras	A III
Rutiner för svampdiagnostik vid klaffkirurgi: odling, PAD och molekylärbiologisk analys med PCR och 18S rRNA sekvensering är väsentligt oavsett blododlingsresultat	A III
TEE bör utföras vid candidemi hos patienter med hjärtklaffprotes eller förekomst av CIED eller annan riskfaktor för IE som exempelvis i.v. missbruk	C III
TEE bör övervägas vid candidemi med dåligt terapeutiskt svar	C III

Behandling

Behandlingstiderna vid svampendokardit blir mycket långa då 30 % av de överlevande riskerar att få återfall [239]. Amfotericin B har länge utgjort förstahandsbehandling vid svampendokardit. Djurstudier stöder användning av amfotericin B vid svampendokardit. I moderna material används vanligen liposomalt amfotericin B. Echinocandiner används nu som ett likvärdigt

behandlingsalternativ vid candidaendokardit där störst erfarenhet finns av caspofungin. Dock saknas randomiserade behandlingsstudier som jämför amfotericin B med echinocandiner. En icke-randomiserad studie jämförde echocandiner med amfotericin B och man fann ingen skillnad i utfall. I detta kliniska material hade man valt echinocandiner i högre utsträckning till patienter med protesendokardit [240].

I en prospektiv studie av 15 fall med candidaendokardit, användes caspofungin i 10 fall antingen ensamt eller i kombination med andra preparat [245]. Det finns även flera fallbeskrivningar med caspofunginbehandling vid candidaendokardit [246,247]. Echinocandiner är aktiva mot biofilm [248,249]. I *in vitro* studier uppvisar echinocandiner och liposomalt amfotericin B klart bättre aktivitet i biofilm jämfört med azolerna, vilka har dålig biofilmspenetration. Azolerna har framförallt en roll som step-down terapi eller vid långvarig suppressionsbehandling [250,251]. Caspofungin är också aktivt mot *Candida glabrata*, vilken är resistent mot flukonazol. Caspofungin rekommenderas inte 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 [252] men även något kortare terapier förekommer (B III).

Enstaka fallrapporter stöder behandling med azolpreparat vid candidaendokardit, främst flukonazol [250]. Antagonism kan befaras vid kombinationsbehandling med amfotericin och flukonazol varför sekventiell terapi föredras (B II).

Kirurgi

Kirurgi rekommenderas vid svampendokardit (se avsnitt om operationsindikationer), även om det i icke-randomiserade studier [240,241] inte visats någon signifikant skillnad i mortalitet mellan de som genomgått kirurgi och de som enbart fått antimykotisk behandling. Det finns också ett antal publikationer där patienter överlevt utan kirurgi [238,246,253,254].

Postoperativ behandling

Postoperativt rekommenderas minst 6 veckors antimykotisk behandling. Om kirurgi inte utförs vid NVE rekommenderas långtidsbehandling med flukonazol (förutsatt att stammen är känslig) i minst 6 månader [250].

Vid protesendokardit orsakad av *Candida* som inte ska opereras rekommenderas livslång suppressionsbehandling med flukonazol [255] (B II).

Faktaruta 19: Behandlingsrekommendation (gäller *Candida albicans*)

Tidig kontakt med thoraxkirurg	A III
Antimykotika:	B III
- Echinocandin 6-8 veckor följt av flukonazol 400 (-800) mg.	
Alternativ:	
- AmBisome® 3-5 mg/kg x 1 följt av flukonazol enligt ovan.	
Vid kirurgi rekommenderas postoperativ behandling i minst 6 veckor	B III
NVE som inte opereras rekommenderas minst 6 månaders behandling	
Vid PVE rekommenderas echocandin	B III
PVE som inte opereras rekommenderas livslång suppressionsbehandling med flukonazol (förutsatt att stammen är känslig).	C III

Echinocandiner - rekommendation

Alla tre echinocandiner som finns på marknaden i Sverige används internationellt som endokarditbehandling.

Enligt IDSA guidelines 2016 bedöms de tre olika echinocandinerna som likvärdiga.

Caspofungin har i nuläget bäst dokumentation vid indikation candidaendokardit. Rekommenderas i dosering 70 mg dag 1, därefter 50 mg x 1 (<80 kg) alt 70 mg x 1 (≥80 kg).

Anidulafungin ges med laddningsdos 200 mg dag 1, därefter 100 mg x 1.

Det saknas publicerad erfarenhet i Sverige av behandling med micafungin vid IE. I FASS hänvisas till djurstudier där levertumör utvecklades hos försöksdjuren. Dessa studiers relevans för människor är oklar och resultaten värderas olika av olika internationella läkemedelsmyndigheter (FDA respektive EMA). I nuläget rekommenderar vi inte användning av micafungin vid IE med tanke på de långa behandlingstiderna.

Högre doser av echinocandiner har använts och rekommenderas i senaste IDSA guidelines (2016) men även om det är teoretiskt tilltalande saknas jämförande studier som visar bättre resultat av högdosbehandling. Dessutom påvisar *in vitro* studier den s.k. paradoxala effekten vilket innebär ökad tillväxt av candida vid höga doser av framför allt caspofungin [256,257]. Dess eventuella kliniska relevans är inte fastställd men väcker frågor angående lämpligheten med högdosbehandling. Dock har studier visat att t ex caspofungin tolereras väl i höga doser [258].

Antikoagulation, trombolys och trombocythämning vid IE

Indikationer för antikoagulation hos patienter med pågående endokardit är samma som hos patienter utan pågående endokardit [3,259]. Endokardit i sig utgör således ingen indikation för antikoagulation eller trombocythämning. Tidiga studier med heparin som tillägg till antibiotika vid IE medförde tvärtom betydande blödningsrisker. Enstaka fallbeskrivningar om tilläggsbehandling med trombolys vid pediatrik IE, i huvudsak CVK-relaterad neonatal IE, finns men detta är inte rapporterat eller studerat i andra sammanhang och får ses som experimentell behandling [260].

En mer omdiskuterad frågeställning är hur pågående antikoagulationsbehandling vid diagnos av IE skall ska hanteras. Inga randomiserade studier föreligger. Pågående antikoagulation ses hos ca 25 % av IE-patienter, vanligen warfarin men till ökande andel även nya direktverkande antikoagulantia, s.k. NOAK. Hos upp till två tredjedelar av IE-patienter med antikoagulation är indikationen förekomst av mekanisk hjärklaffsprotes (warfarin) men en ökande andel patienter med annan indikation för antikoagulation, främst förmaksflimmer (NOAK) kan förväntas framöver [261]. Risker med tillfällig utsättning av antikoagulation i samband med IE, och därmed också hur stark indikationen är för ersättningsterapi, ”bridging”, beror på vilken indikation för antikoagulation som föreligger.

Risker med fortsatt antikoagulation i samband med IE relaterar till risk för cerebrala blödningskomplikationer. CNS-manifestationer är vanliga vid IE (15-25 %) och subkliniska CNS-lesioner kan påvisas hos betydligt fler [88,262]. Vid *S. aureus*-IE är incidensen symtomgivande CNS-komplikation 35-50 %. Den neurologiska presentationen är variabel och ibland diffus, men majoriteten av de underliggande lesionerna utgörs av fokala ischemiska skador till följd av embolisering från vegetationer. Infektiösa (meningit, abscess) och hemorragiska (intracerebral blödning, sekundär omvandling av ischemisk stroke, ruptur av infektiösa aneurysm) manifestationer förekommer också, och de senare kan förvärras eller befaras uppkomma oftare hos patienter med pågående antikoagulation. Risken för alla typer av CNS-komplikationer avtar snabbt efter initierad antibiotikabehandling och efter en veckas effektiv antibiotika drabbas endast 3 % av patienterna av cerebral komplikation [263].

Förekomsten av intrakraniell blödning var i två spanska studier hög vid pågående antikoagulation med warfarin och samtidig *S. aureus*-protesendokardit [264,265], men denna risk har inte påvisats i andra studier [266,267]. I en kohortstudie sågs däremot färre ischemiska CNS-komplikationer hos patienter med nativ endokardit och pågående antikoagulation vid endokarditdiagnos, vilket kan tyda på minskad embolirisk under pågående antikoagulation. Andelen cerebrala blödningar var låg oavsett pågående antikoagulation (2 %) [268]. Således kan det föreligga såväl negativa som positiva effekter av pågående warfarinbehandling under perioden som IE etablerar sig. Avseende IE hos patienter med pågående NOAK finns ännu inga studier och endast enstaka fallrapporter [269]. Risken för cerebral blödning är generellt sett lägre för idag använda NOAK än för warfarin och preparaten har också en kortare halveringstid. Dock ska interaktioner med vissa antibiotika (rifampicin, kinoloner bl.a.) beaktas samt behov av dosreduktion eller utsättning vid nedsatt njurfunktion. Enstaka fall med IE och pågående NOAK som bibehållits under hela antibiotikabehandlingen har rapporterats gå bra (personlig kommunikation Ulrika Snygg-Martin).

Neurologiska symtom hos patient med IE och pågående antikoagulation

Vid fokala neurologiska symtom hos patient med endokardit och pågående antikoagulation bör, oberoende av bakteriell genes, eventuell blödningskomponent omedelbart klarläggas. Vid blödning ska ställning tas till lämplig reversering av antikoagulationen. Kontakt med neurolog och koagulationsexpert rekommenderas och uppdaterade riktlinjer finns på ssth.se. Underliggande infektiöst aneurysm bör utredas med CT eller MR angiografi då detta kan vara tillgängligt för åtgärd. Konventionell angiografi kan också bli aktuellt.

Vid ischemisk stroke utan blödningsinslag rekommenderas vanligen att warfarin ersätts med lågmolekylärt heparin under 1-2 veckor men samråd med neurolog bör ske. Hur stark indikationen för antikoagulation är bör vägas in i ställningstagandet liksom infarktens storlek.

Trombolys är kontraindicerat vid ischemisk stroke sekundärt till IE p.g.a. ett flertal fallrapporter med deletär cerebral blödning [270]. Detta får stöd av en diagnosregisterstudie där patienter med akut ischemisk stroke och underliggande IE, som fått akut trombolys, hade 20 % risk för posttrombolytisk intracerebral blödning jämfört med 6,5 % risk hos patienter som inte hade

samtidig IE [271]. Trombektomi kan utgöra ett alternativ i utvalda fall [272]. Tidigt och tätt samarbete med neurolog och neurointerventionist är nödvändigt då nya behandlingsalternativ tillkommer och kännedom om lokala diagnostiska och terapeutiska flöden behövs för optimal handläggning.

Handläggning av pågående antikoagulation i frånvaro av neurologiska symtom

Vid *S. aureus*-endokardit hos patient med pågående warfarinbehandling har tidigare rekommenderats att denna ska sättas ut i 1-2 v oberoende av om CNS-komplikationer föreligger eller inte p.g.a. den höga frekvensen av såväl symptomgivande som tysta CNS-manifestationer. Under denna period kan i så fall warfarin ersättas av lågmolekylärt heparin i lämplig dos när PK/INR sjunker under rekommenderad nivå men värdet och behovet av s.k. "bridging" med lågmolekylärt heparin vid förmaksflimmer är omdiskuterat. Samråd med kardiolog bör ske. För utsättning av NOAK finns i nuläget inget underlag för att ge några rekommendationer.

Det finns begränsat vetenskapligt stöd för ovanstående handläggning, men ur praktisk synvinkel finns fördelar eftersom pågående antikoagulantia vid samtidig *S. aureus*-bakteriemi initialt ofta medför svårreglerat PK/INR och att patienter med *S. aureus*-endokardit ofta blir föremål för akut hjärtkirurgi. För patienter med stafylokockendokardit i protesklaff rekommenderas dessutom rifampicin i den fortsatta behandlingen och oral antikoagulation blir då svårstyrd. Även NOAK interagerar med rifampicin och samtidig medicinering rekommenderas inte.

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

Faktaruta 20: Antikoagulation vid IE med och utan neurologiska symtom

Vid neurologiska symtom hos endokarditpatient med pågående antikoagulation ska underliggande mekanism utredas med DT hjärna. Samråd med neurolog och koagulationsexpert tidigt.	A II
Vid ischemisk stroke utan blödningsinslag rekommenderas vanligen att warfarin ersätts av lågmolekylärt heparin i 1-2 veckor.	C III
Vid pågående behandling med NOAK finns ännu ingen erfarenhet.	
Trombolys är kontraindicerat vid IE	B II
Akut behandling (trombektomi) kan bli aktuellt i utvalda fall	C III
Vid cerebral blödning ska uppehåll i antikoagulationen göras	A I
Kompletterande behandling för att reversera warfarin- eller dabigatraneffekten ska omedelbart övervägas vid intracerebral blödning. Reversering av andra NOAK är ännu inte möjligt. Samråd med koagulationsexpert.	A I
Även i frånvaro av neurologiska symtom vid <i>S. aureus</i> -endokardit kan man överväga att ersätta warfarin med lågmolekylärt heparin i 1-2 veckor. Eventuellt behov av bridging varierar med indikation för antikoagulation.	C III
Vid pågående behandling med NOAK finns ännu ingen erfarenhet.	
Venös trombosprofylax med lågmolekylärt heparin kan ges om så bedöms indicerat.	C III

Trombocythämmande läkemedel vid IE

Vegetationer består av bakterier, fibrin och trombocyter. Möjlighet till bromsad vegetationsutvecklingen, med åtföljande minskad emboliseringsrisk, genom farmakologisk trombocythämning med t.ex. acetylsalicylsyra (ASA) har diskuterats och undersökts. Denna teori stöds av djurexperimentella data men en prospektiv randomiserad multicenterstudie visar ingen fördel med tillägg av ASA 325 mg x 1 efter diagnostiserad endokardit - däremot en signifikant ökad blödningstendens [273]. Avseende pågående behandling med trombocythämmande läkemedel vid IE-diagnos är resultaten divergerande och för/nackdelar sannolikt av mindre betydelse [274,275].

Faktaruta 21: Trombocythämmande läkemedel

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

Operationsindikationer

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 [90,276,277]. 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.

I en systematisk review av 15 populationsbaserade IE-studier från 7 länder 1969-2000, ökade andelen med akut operation, efter korrigering per land, med 7 % per årtionde [278]. I senare publicerade internationella multicenter studier genomgår c:a 50 % av NVE och PVE patienter akut kirurgi under vårdtid. Dessa studier är dock ofta baserade på remitterade fall till tertiära centra.

Sedan 2007 har flera observationsstudier av tidig kirurgi vid vänstersidig IE publicerats där resultat är korrelerade till s.k. "selection bias, confounding och survivor bias" främst med s.k. "propensity score matching analysis". Resultat är divergerande men har i en del studier kunnat påvisa association med lägre mortalitet vid tidig kirurgi i en del subgrupper som hjärtsvikt, paravalvulära komplikationer samt vid stark operationsindikation vid *S. aureus*-orsakad PVE [279-282].

I Sverige 2008-14 genomfördes akut operation under behandlingstid vid 30 % av alla IE-episoder, vid NVE 30 % och vid PVE 31 %. En successivt ökad operationsfrekvens kan noteras, främst vid PVE. Under 2014 opererades 31 % av alla NVE-fall samt 39 % av alla PVE-fall. Mortalitet under vårdtid 2008-14 för opererade resp. icke-opererade IE-fall var 8,0 % vs 12 %. Mortalitet för NVE-fall (5,8 % mot 12 %), samt för PVE-fall (11 % mot 13 %) (Svenska endokarditregistret). Vid mitralklaffsoperationer genomförs i ökande utsträckning klaffsparande kirurgi med mitralplastik. I Sverige 2008-2015 kunde mitralplastik utföras i 95 (31%) av 304 operationsfall.

Kort duration av antibiotikabehandling innan kirurgi har inte visats ha någon negativ inverkan på postoperativ mortalitet eller morbiditet [277,283-286]. Resultat från det svenska endokarditregistret 2008-14 stödjer detta, där 677 (30 %) patienter genomgick hjärtkirurgi under initial vårdtid. En tredjedel av alla patienter opererades under de första 5 dagarna, och 63 % under de första 14 dagarna. Behandlingsmortalitet var 4 % under de första 5 dagarna, 8 % vid kirurgi under de första 14 dagarna samt 8 % vid kirurgi efter 14 dagar.

En del studier har påvisat ökad risk för persisterande infektion eller relaps [287,288], medan andra inte har kunnat visa detta [289-292]. Radikal debridering samt val av rekonstruktionsmetod är viktiga för utläkning. Patienterna bör få stafylokocktäckning preoperativt om inte sådan finns i endokarditregimen.

Riskvärdering innan operation

EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) är ett scoringsystem för att beräkna risken för peroperativ mortalitet vid thoraxkirurgi [293]. Det är framtaget baserat på konsekutiv data från nästan 20 000 patienter från 128 sjukhus i åtta europeiska länder. Risken beräknas baserat på preoperativa faktorer. Scoringsystemet har blivit validerat i flera kliniska studier [294]. En kalkylator för riskvärdering finns på www.euroscore.org.

"Risk score" specifikt för IE-kirurgi i USA har framtagits från Society of Thoracic Surgeons databas 2002-08 innehållande 13617 IE-patienter som genomgått hjärtkirurgi. Dock är uppföljning enbart 30 dagar postoperativt, och mikrobiell etiologi ingick inte. Total 30-dagars mortalitet var 8,2 %, d.v.s. samma som i Sverige. Högst risk hade patienter med preoperativt svår hjärtsvikt, kardiogen chock och njursvikt [295].

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 [296]. Fördröjning medför även ökad risk för perivalvulär spridning av infektionen.

Om aortainsufficiens beror på tidigare klaffskada kan patienten behandlas konservativt så länge hjärtsvikt inte 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 inte är ökad.

Risken att utveckla en akut hjärtsvikt är ökad vid infektion med virulenta bakterier såsom *S. aureus*, betastreptokocker, samt *S. pneumoniae*. Studier från 1970- och 80-talet och framöver 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 % [297-300]. 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 % [301], samt 10 % vs 29 % [Svenska endokarditregistret 2008–2014].

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 % [302]. 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 %) [303]. Närvaro av annulär abscess medförde inte ökad tidig mortalitet i en studie, under förutsättning att abscesshålan radikalt exstirperats och någorlunda normal hemodynamik kunnat erhållas. Tidig reinfektionsfrekvens var låg (2 %), trots att mekanisk klaffprotes inopererats [304]. I nyligen publicerad studie från Göteborg av klaffbyte p.g.a. aorta-PVE 1993-2013 (87 patienter) var 30-dagars-mortalitet 10 % samt 5-års-överlevnad 80 %. Abscessbildning vid aortaklaff förelåg i 83 % av fallen. Aortahomograft användes i 64 % av fallen och inga fall med relaps förelåg i den gruppen [305].

Ett litet antal patienter kan behandlas framgångsrikt utan kirurgi, speciellt de som inte utvecklar hjärtblock, tecken på progression under behandling, klafflossning eller klaffinsufficiens. Dessa bör följas noggrant med upprepade TEE under behandling, samt minst 2 månader efter att infektionen bedömts som utläkt [296,306,307]. Utveckling av pseudoaneurysm bör följas, då sådan kan medföra senare indikation för kirurgi.

2. Fortsatt feber som tecken på terapivikt

Persisterande bakteriemi 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 ska inte automatiskt betraktas som symptom på kardiell infektion. Den måste analyseras och indelas i kvarvarande feber respektive återkommande feber. Kvarvarande feber > 1 vecka orsakades av komplicerande kardiell infektion i 56 % av fallen, medan återkommande feber i majoriteten av fallen var orsakad av allergisk/toxisk reaktion emot betalaktamantibiotika [47].

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 rekommenderat vid hjärtsvikt, PVE eller okontrollerad infektion [308].

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 stafylokok som ofta orsakar en destruktiv infektion som kräver klaffkirurgi.

Svamp: klaffkirurgi rekommenderas i de flesta fall. Dock har ett flertal patient med candidainfektion rapporterats utläkta med modern terapi med främst echocandiner [241].

C. Vegetationer och risk för embolisering

Vegetation kan påvisas i 80 % av alla fall med definitiv endokardit (Svenska endokarditregistret) men utgör *per se* inte 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 embolifänomen till andra organ är asymtomatiska och förblir odiagnostiserade. Även cerebrala embolier kan vara asymtomatiska [88].

Risken för embolier är högst vid *S. aureus*-IE medan övriga möjliga riskfaktorer (mitralklaffsengagemang, tidigare embolieepisod, kort symtomduration, kön) inte gått att fastslå. Evidens finns dock numera för att vegetationslängd och rörlighet korrelerar till risk för embolisering. En fransk studie 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 %) [309].

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 [263,310]. En mindre randomiserad studie har genomförts avseende kirurgi inom 48 timmar vid indikation stor vegetation (≥ 10 mm) vid aorta/mitral-IE med uttalad klaffinsufficiens. Ingen effekt på mortalitet (3 % vs 3 %) men signifikant lägre emboliseringsfrekvens (0 % vs 21 %) redovisades. Dock var den studerade kohorten inte representativ för en svensk situation, då det var yngre relativt friska patienter som inkluderats med åtföljande lägre perioperativa riskfaktorer [311]. I kontrollgruppen genomgick 75 % också kirurgi median 6,5 dagar efter randomisering. Hjärtklaffskirurgi med vegektomi på indikationen stor vegetation och embolirisk kan sannolikt minska risken för embolisering tidigt i förloppet, men kommer tills vidare endast ifråga på en mindre subgrupp av patienterna inom första behandlingsveckan.

Protesendokardit och kirurgi

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 stafylokokker, *S. aureus* 30 % samt KNS 20 % [287]. 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 återinläggning för klaffkirurgi och mindre senmortalitet jämfört med konservativ behandling [312-315]. 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. En femårig prospektiv studie av protesendokardit med 556 inkluderade patienter, samt en retrospektiv studie, har dock inte kunnat påvisa någon signifikant minskning av in-hospital mortalitet med kirurgi under vårdtid [316,317].

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 [306,318,319].

Faktaruta 22: Indikationer för hjärtkirurgi vid nativ vänstersidig endokardit (NVE) och protesendokardit (PVE)

Indikation för kirurgi	Timing	Evidens
A. HJÄRTSVIKT		
1. Aorta- eller mitral-IE med svår akut insufficiens eller klaffobstruktion som orsakar refraktärt lungödem eller kardiogen chock.	Akut	A III
2. Aorta- eller mitral IE med fistel till kammare eller perikard som orsakar refraktärt lungödem eller kardiogen chock.	Akut	A III
3. Aorta- eller mitral-IE med svår akut insufficiens eller klaffobstruktion och persisterande hjärtsvikt eller ekokardiografiska tecken på svår svikt (prematur stängning mitralklaff eller pulmonell hypertension)	Snabb	A II
4. Aorta- eller mitral-IE med svår insufficiens men inte akut hjärtsvikt	Elektiv	A II
B. OKONTROLLERAD INFEKTION		
1. Lokalt okontrollerad infektion (abscess, falskt aneurysm, fistel)	Snabb	A II
2. Fortsatt feber och positiv blododling > 7-10 dagar, förutsatt att icke-kardiell orsak är utesluten.	Snabb	A III
3. Protesendokardit (PVE) orsakad av stafylokokker, gramnegativa bakterier (inte HACEK) samt svamp. <i>Dock inte operationsindikation i samtliga fall, se text.</i>	Snabb/elektiv	C III
C. FÖREBYGGA EMBOLISERING		
1. Aorta- eller mitral-IE med stora vegetationer (>10 mm) + en eller fler embolieepisoder + adekvat antibiotikaterapi < 7-10 dagar.	Snabb	B III
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	B III
3. Isolerad stor, mobil vegetation (>15 mm) + adekvat antibiotikaterapi < 7-10 dagar.	Snabb	C III

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

S. aureus-orsakad PVE

PVE orsakad av *S. aureus* ger ofta upphov till övervägande om kirurgi. Mindre studier har konkluderat att kirurgi alltid bör utföras även om intrakardiella komplikationer saknas [320,321]. Liknande slutsats dras i en fransk studie där hög tidig såväl som sen mortalitet indikerar indikation för kirurgi [322]. Å andra sidan rekommenderar gruppen från Mayo-kliniken tidig kirurgi enbart vid svikt eller intrakardiella komplikationer [323]. En större studie från ICE-gruppen med 168 välkaraktäriserade fall 2000-2006 där 44 % genomgått kirurgi inom 60 dagar kunde inte finna stöd med multivariatanalys för en signifikant lägre mortalitet i den opererade gruppen efter ett års uppföljning. Slutsatsen är dock att klar operationsindikation finns vid subgrupper med hjärtsvikt, klaffdestruktion och proteslossning [324].

Neurologiska komplikationer och hjärtkirurgi

Akut hjärtkirurgi är inte 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 från diagnos mot 13 % i gruppen utan preoperativa neurologiska symtom. Åldersjusterad perioperativ mortalitet (inom 30 d från operation) var 14 % och skiljde sig inte 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 [325]. 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 [326].

CT hjärna bör utföras på endokarditpatienter med neurologiska symtom och ska alltid göras när kirurgi övervägs och neurologi föreligger (A I). Vid fynd av intrakraniell blödning rekommenderas i första hand CT angiografi för diagnostik av eventuella underliggande mykotiska/infektiösa aneurysm. MR-angio har lägre sensitivitet för denna diagnos. Konventionell angiografi kan också bli aktuell (B II). Aneurysm bör åtgärdas, vanligen endovaskulärt, innan hjärtoperation. Nära samarbete med neurokirurg och thoraxkirurg behövs.

Faktaruta 23: Utredning av neurologiska symtom vid endokardit

CT eller MR hjärna vid neurologiska symtom, obligatoriskt om operation planeras	A I
CT eller MR hjärna rekommenderas inte rutinemässigt inför hjärtoperation av neurologiskt symtomfria patienter	B II
Lumbalpunktion ska göras om kliniska tecken på meningit	B II
Vid misstanke om infektiösa aneurysm rekommenderas utredning med CT angiografi och/eller konventionell angiografi, samt tidig kontakt med neurokirurg	B II

Vid hemorragisk stroke är risken för en deletär blödning så stor att hjärtkirurgi med extrakorporeal cirkulation inte är försvarbart (A III). Några retrospektiva kohortstudier har dock visat att tidig operation efter påvisad intracerebral blödning ibland kan genomföras med gott resultat hos vissa patienter men definitionen för tidig kirurgi varierar liksom graden av preoperativa neurologiska symtom [327,328]. 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 [329].

Patienter med tyst CNS-embolisering eller TIA har låg risk för perioperativa neurologiska symtom [330]. Screening med CT hjärna eller MR hjärna på neurologiskt symtomfria patienter inför hjärtoperation har inte visats förbättra prognosen eller rekommenderas f.n. inte (C III).

Faktaruta 24: Handläggning av neurologiska komplikationer inför operation

TIA eller tyst cerebral embolisering kontraindicerar inte hjärtkirurgi	A I
Vid ischemisk infarkt ska kirurgi p.g.a. akut hjärtsvikt, okontrollerad infektion, abscess och kvarstående stor embolirisk inte skjutas upp. Om patienten har koma eller dålig neurologisk prognos bör operation avvaktas	B II
Efter cerebral blödning bör hjärtkirurgi skjutas upp i minst 4 v	B II

Endokardit hos barn

Endokardit hos barn är ovanligt och har en i Sverige beskriven incidens på 0,3-0,4 episoder/100 000 barn/år [8,331]. Högst risk löper barn med komplicerade kongenitala vitier oavsett om dessa korrigerats fullständigt eller partiellt, medan kirurgi eller annan behandling av ventrikel- och förmaksseptumdefekter och ductus arteriosus eliminerar den ökade endokarditrisken helt 6 månader postkirurgi. Alfastreptokokkgenus dominerar i de flesta studier [332] men internationella rapporter tyder på en ökande andel *S. aureus*-endokardit bland barn liksom hos vuxna i västvärlden. Publicerade serier är dock små och möjliggör ingen säker incidensvärdering [333]. Bland barn med *S. aureus*-bakteriemi är incidensen endokardit 9-12 % [334,335]. CVK-associerad nosokomial endokardit finns beskriven inom neonatalvården) men förekommer också hos barn som intensivvårdas av andra skäl [67]. Endokardit diagnosticerad under den första levnadsmånaden utgör 7 % av alla pediatriiska IE-fall och utöver en äkta incidensökning så speglar detta förbättrad diagnostik och högre klinisk vaksamhet i denna patientgrupp. En betydande andel utgörs av högersidig IE och *S. aureus*, KNS, gram-negativa bakterier och *Candida* är vanligaste agens.

Endokardit hos barn handläggs enligt samma principer som hos vuxna inklusive antibiotikaval. TTE har dock högre sensitivitet hos barn p.g.a. bättre transmissionförhållanden och är ofta tillräckligt vid endokarditfrågeställning [67]. Operation förekommer men andelen oreparerade fall är svårvärderad och beror på vilken patientpopulation som ingår i olika studier.

Vid utredning av endokarditmisstanke hos barn är det angeläget att säkra tre separata blododlingar, eftersom positiv blododling via kvarliggande katetrar riskerar att medföra överdiagnostik och -behandling. Pediatriiska blodflaskor rymmer mindre mängder blod vilket medför risk för minskad sensitivitet.

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

CIED-infektion, infektion av pacemaker- eller ICD-system

CIED-infektion – terminologi

Inopererade elektroniska system, såsom pacemaker (PM) och defibrillatorer (ICD) samlas i engelskspråkig litteratur under termen cardiovascular implantable electronic device (CIED). "CIED-infektion" är följaktligen en infektion i ett sådant system och innefattar infektion i anslutning till dosfickan med eller utan systemiska symtom, positiv blododling, vegetation på hjärtelektrod eller vegetation på klaff hos patient med CIED. Dessa olika tillstånd kan förekomma enskilt eller i kombination. När patienten har en vegetation på elektrod eller klaff benämns detta CIED-endokardit (IE).

I de tidigare versionerna av vårdprogrammet, har uttrycket pacemakerendokardit använts men benämningen har svagheten att det varken täcker infektion i dosfickan eller innefattar infektioner av andra CIED än pacemaker. Det svenska begreppet hjärtelektrodingfektion, som introducerades i den förra revisionen, har också tillkortakommanden då det inte är uppenbart att begreppet innefattar även infektioner i dosfickan. CIED-infektion är förvisso en anglicism men har fördelen att omfatta dels infektion i vävnaden i anslutning till pacemaker och ICD och dels infektioner i de olika delarna av det elektroniska systemet. I Sverige saknas ett samlingsbegrepp som motsvarar engelskans CIED varför vi i vårdprogramgruppen valt att fortsättningsvis använda begreppet CIED-infektion.

Definitioner: olika kliniska tillstånd med CIED-infektion

1. Dosfickeinfektion med eller utan systemiska symtom, positiv blododling eller förändring på trådarna eller klaffar.
2. CIED-infektion med systemiska symtom som inte uppfyller kriterierna för definitiv endokardit men som kan ha något av följande:
 - a. positiv blododling, eller
 - b. positivt resultat av diagnostik (odling/molekylär) från borttagen CIED, eller
 - c. vegetationer på trådar eller klaffar
3. CIED-endokardit. Uppfyller kriterier för endokardit med engagemang av hjärtelektrod eller klaff hos CIED-bärare.

Epidemiologi

Antalet personer som har en CIED ökar ständigt. 2013 opererades det i Sverige in 708 PM per miljon invånare och det fanns då 55 321 pacemakerbärare. Samma år lades också 137 ICD per miljon invånare och det fanns 9 081 ICD-bärare (www.pacemakerregistret.se, PMR). Incidensen för CIED-infektion är under det första året efter primär insättning 0,5-0,8 % och efter batteribyte 1-4 % [336]. I studier från olika delar av världen uppträder CIED-infektion hos 0,2-3,6 % av alla CIED-bärare per år, beroende på typ av CIED och population [336].

De senaste åren har det funnits en tydlig trend, såväl internationellt som nationellt, med en ökad relativ incidens av CIED-infektioner. Sannolikt är detta följden av att system opereras in på patienter ur en allt äldre patientgrupp med, för CIED-infektion, kända riskfaktorer, som till exempel diabetes, njursvikt och immunosuppression [337-339]. Den ökande andelen ICD, som har en högre relativ risk för infektion jämfört med pacemaker, bidrar sannolikt till att antalet infektioner ökar. Fler patienter genomgår upprepade ingrepp med större risk för infektion [340,341]. Sammantaget ser vi nu en påtaglig ökning av infektioner som inte ensamt kan tillskrivas det ökade antalet CIED-insättningar.

Patogenes

CIED-infektion antas uppstå vid implantationen av det främmande materialet eller vid senare revisioner eller dosbyten. En hypotes är att det i samband med operation förs in lågvirulenta bakterier, som bildar biofilm runt dosan eller kablarna. Denna process kan förklara det ibland mycket långa intervallet mellan senaste kirurgiskt ingrepp och klinisk infektion. Förekomst av biofilm kan även förklara svårigheten att eradikera infektionen med endast antibiotikabehandling

[342]. En postoperativ sårinfektion över dosfickan kan även leda till engagemang av CIED-systemet. Vidare kan hematogen spridning från ett annat fokus, exempelvis en sårinfektion eller bakterier från munhålan, tarmen eller urinvägarna ge upphov till CIED-infektion.

Bakteriologi

Orsakande agens vid CIED-infektion liknar de vid PVE. Stafylokocker, både *S. aureus* och KNS, är orsaken i 66-94 % av fallen [337-339,343-345]. 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 [346]. Andra studier har visat att det sambandet är svagare [345,347,348]. Andra agens som förekommer vid CIED-infektioner är alfastreptokocker, enterokocker, *Corynebacterium*, *Propionibacterium acnes*, bakterier i HACEK-gruppen, gramnegativa bakterier inklusive *Pseudomonas* och svamparter. Andelen gramnegativa bakterier har angetts till mellan 1 och 17 % i olika studier [336], t.ex. var andelen i Sohails studie från Minnesota 9 % [349]. Andelen gramnegativa bakterier är mycket större än vid NVE eller PVE, vilket påverkar vår rekommendation rörande empirisk behandling.

Symtomatologi och anamnes

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 en kombination av dessa kan även föreligga.

Vid lokala infektioner är det vanligast med 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, svullnad, ömhet eller varig infektion, som också kan vara kombinerade med feber. De lokala symtomen kan vara borta när den systemiska infektionen debuterar, men ofta funnits under det senaste året.

Symtomen på CIED-infektion är ofta otydliga och diagnosen kan vara svår att ställa. Feber utan tydligt fokus är ofta det symptom som patienten söker sjukvård för. Temperaturhöjningen kan vara mycket liten och även vid samtidig bakteriemi kan feber saknas helt. Påtagligt är att febern ofta återkommer gång på gång tills det främmande materialet avlägsnats. Lungembolism finns beskrivet hos 5-41 % av patienter med CIED-infektion [338,339,343-345]. Man bör även fråga efter sårinfektioner, tandbesvär, urinvägsinfektioner, ändrade avföringsvanor eller andra tillstånd som kan vara associerat med bakteriemi, samt om patienten nyligen har vårdats för bakteriemi.

Slutligen bör man kartlägga typ av CIED, operationsdatum, antal elektroder, tidpunkter för eventuella batteribyten/revisioner. Om dessa uppgifter är svåra att få fram kan Pacemakerregistret kontaktas för att få korrekta uppgifter, se kontaktuppgifter på hemsidan (www.pacemakerregistret.se).

Diagnostik, handläggning och behandling

Blododling ska utföras på patienter med CIED med feber, särskilt om man saknar uppenbart fokus, vid långdragna och recidiverande dosfickebesvär, eller vid feber som inte svarar på given behandling. Vid misstanke om CIED-infektion ska TEE utföras för att påvisa eventuella vegetationer på kablar eller i anslutning till dessa. TEE har en sensitivitet på 67-96 % jämfört med 18-30 % för TTE, och den senare kan inte anses tillräckligt säker för att utesluta infektion [339,343-345]. Lunge-CT bör utföras dels med frågeställning hjärtsvikt, och dels för att identifiera multipla infiltrat som tecken på septisk embolisering, som vid högersidig endokardit. CT thorax kan diagnostisera lungembolism. Det finns flera rapporter som talar för att (¹⁸F)-FDG-PET-CT kan förbättra diagnostiken av misstänkt CIED-infektion utan fastställd diagnos och det kan övervägas för att få underlag inför eventuell extraktion av CIED [350].

Vid misstanke om CIED-infektion bör allt inopererat främmande material tas bort dels för diagnostik och dels för att uppnå kontroll över källan till infektionen, s.k. "source control". Misstanke om en CIED-infektion kan uppkomma vid flera olika kliniska situationer: lokala besvär vid dosfickan, blododling med växt av en bakterie som är benägen att förorsaka CIED-infektion, patienter som uppfyller endokarditkriterierna enligt Duke [1] men även vid oklar feber utan positiv blododling men med fynd av förändringar på elektroder eller klaffar. Vidare bör CIED-infektion misstänkas vid feberutredning utan annan förklaring till febern, även i avsaknad av fynd vid TEE. Slutligen bör CIED-infektion också misstänkas vid gramnegativ bakteriemi som återkommer efter

adekvat given terapi eller som inte svarar på adekvat behandling [12] även i avsaknad av fynd vid TEE.

Rekommendation vid verifierad/misstänkt CIED-infektion:

Extraktion av allt främmande material rekommenderas vid:

1. Lokala besvär från dosfickan, med undantag för tidig och yttlig postoperativ sårinfektion.
2. Blododling med växt av bakterie som har benägenhet att ge CIED-infektion, fr.a. *S. aureus* och KNS
3. Feber utan positiv blododling men med fynd av vegetationssuspekta förändringar på klaffar eller elektroder
4. CIED-IE

Extraktion kan övervägas vid:

1. Återkommande bakteriemi med samma bakterie men med avsaknad av vegetationssuspekta förändringar på klaffar eller elektroder.
2. Feberutredning utan positiva odlings- eller ekokardiografiska fynd och utan fynd av annan genes efter utredning

Vid operation p.g.a. påvisad eller misstänkt CIED-infektion ska biopsier från dosfickan tas [351] och material från de borttagna elektroderna odlas och analyseras med 16S-RNA-sekvensbestämning eller annan metod som påvisar bakterier som inte kan odlas fram [352]. Dock ska man vara medveten om risken för kontamination av elektroden när den tas ut via en infekterad dosficka, varför växt på elektrod ska värderas i relation till eventuell dosfickainfektion, blododlingsvar, molekyllär diagnostik och TEE-resultat.

Sonikering av elektroderna före utodling har i studier visat sig ge ett högre utbyte av positiva odlingar [353-355]. Sonikering kan utgöra ett viktigt instrument för att öka utbytet av positiva odlingar hos blododlingsnegativa CIED-infektioner. Metoden används rutinmässigt i Lund och Örebro. Det finns inga studier som visar att sonikering skulle öka utbytet för 16S PCR eller annan molekyllär metod och det görs heller inte vid något laboratorium i Sverige.

Grundregeln är att extraktion av hela systemet, d.v.s. allt främmande material, krävs för att bota infektionen. Det saknas större material med patienter som behandlats konservativt, d.v.s. där systemet inte extraherats och patienten endast behandlats med antibiotika. I ett material från Göteborg överlevde endast 3 av 16 med konservativ behandling [339]. Ingen patient med CIED-IE orsakad av stafylokokker klarade sig med konservativ behandling. I enstaka fall med sen CIED-infektion orsakad av alfastreptokokker eller enterokokker, överlevde patienterna utan extraktion. Nyligen publicerades en studie av patienter med CIED och *S. aureus*-bakteriemi där överlevnaden efter 3 månader bland de patienter som behandlades med respektive utan extraktion var 68 % vs 45 % [341]. I en annan fallsammanställning av CIED-infektioner orsakade av stafylokokker, som behandlades med daptomycin i hög dos, visade det sig att infektionen läkte ut även utan extraktion i några fall [158].

Kardiologbedömning

CIED-infektioner handläggs bäst i ett tvärprofessionellt lagarbete där kardiolog och infektionsläkare skall ingå. Därtill behövs klinisk fysiolog och ofta också thoraxkirurgisk kompetens. Före planerad operation behöver patientens behov av CIED bedömas vilket sedan utgör underlag för beslut om hur extraktionen ska ske, om patienten i fortsättningen behöver pacemaker eller ICD, hur brådskande implantationen av ett nytt system ska ske och om det krävs en temporär pacemaker eller övervakning i avvaktan på ett permanent system.

Extraktion av främmande material vid misstanke om CIED-infektion

Extraktion av systemet kan utföras på flera olika sätt som medför större eller mindre ingrepp 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 och lyckas oftast om tiden är kort (upp till ett år) efter implantationen [356]. Nästa steg är "lead extraction" som innebär att man använder sig av speciell utrustning vid avlägsnande av elektroder [356]. 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 på Hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Thoraxkirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och på Kardiologkliniken, Akademiska sjukhuset. Vid CIED-infektion bör man kontakta något av dessa centra för diskussion om avlägsnande av det infekterade materialet så snart som möjligt.

De mer skonsamma extraktionsteknikerna ersätter numera den tidigare förhärskande metoden, som var thorakotomi. Numera är thorakotomi oftast förbehållen de fall av CIED-infektion där man kombinerar borttagning av elektroder med operation av någon hjärklaff eller kranskärl eller om vegetationerna på hjärtelektroden är stora. Det har blivit allt vanligare med perkutan extraktion av CIED och i två studier använde man denna metod i 60 och 85 % av fallen [338,345]. Andelen kan förväntas ha ökat sedan dessa publikationer.

Vid en explantation/extraktion ska allt främmande material tas bort och det bör ske så snart som möjligt efter diagnos [12,357]. Denna rekommendation gäller även vid infektioner som inte är orsakade av stafylokocker [358]. Odling från elektrodspetsen ska utföras och 16S rRNA 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 runt 30 % av fallen i internationella studier behöver inte någon ny PM eller ICD opereras in [349].

I internationell litteratur rapporterar man att hos 30 % av alla patienter som genomgår extraktion saknas kvarvarande behov av CIED. I den gruppen patienter som behöver en ny CIED kan man många gånger avvakta med insättning under antibiotikabehandlingen och ytterligare några veckor, ibland med stöd av frekvenshöjande läkemedel. I de fall där patienten är helt beroende av sin CIED kan en ny implanteras i samma seans på motsatt sida som det affekterade systemet. Ett alternativt är att anlägga temporär pacing via en perifer ven eller extern pacing. 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 mera tilltalande ur infektionssynpunkt, men några data på vilket sätt som är att föredra finns inte. I internationella riktlinjer förordas att man blododlar patienten 24 timmar efter extraktion och sätter in ett nytt system om blododlingen förblir negativ efter 72 timmar [12]. 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.

Faktaruta 25: Rekommendation utredning och extraktion vid misstanke om CIED-infektion

Minst tre blododlingar bör tas vid misstanke om CIED-infektion	A III
TEE ska väljas för att påvisa vegetationer på hjärtelektroder eller klaffar	A II
Lungröntgen och EKG ska göras och CT-thorax bör övervägas	C III
Allt främmande material bör extraheras så snart som möjligt	A III
Peroperativt ska vävnadsbiopsier tas från dosfickan (A II) och tillsammans med elektrodspetsarna skickas för odling och 16S-rRNA	A III
Två blododlingar bör tas dagen efter extraktion av systemet	C III

Antibiotikabehandling

Det saknas studier som kan ge tydliga direktiv angående antibiotikabehandling vid CIED-infektioner. I de studier som finns har antibiotikabehandling givits före extraktion av CIED och 2-4 veckor efter [338,345,359]. I studien av Sohail gavs intravenös antibiotikabehandling i 28 dagar efter extraktion i de fall då man fann en klaffvegetation eller då orsakande agens var *S. aureus*. Vid KNS gavs intravenös antibiotika 14 dagar efter extraktion.

Vid misstanke om CIED-infektion och om empirisk behandling bedöms indicerad bör den vara effektiv mot *S. aureus* och KNS. Den höga andelen KNS med meticillinresistens gör att vankomycin bör ingå i den initiala behandlingen. I tidigare vårdprogram har kombinationsbehandling i form av vankomycin och aminoglykosid rekommenderats som empirisk behandling. Risken för njurtoxicitet är stor med denna kombination, speciellt för de äldre patienterna med CIED-infektion.

Vårt förslag på empirisk behandling är därför cefotaxim och vankomycin. Detta behandlingsval bedöms dels ha bättre effekt mot *S. aureus*, HACEK-bakterier och andra gramnegativa bakterier än den tidigare rekommenderade kombinationen, och dels är den erfarenhetsmässigt behäftad med färre biverkningar, även om jämförande studier saknas.

Efter att blododlingssvar och resistensmönster föreligger väljs antibiotikapreparat som vid nativ endokardit (NVE).

Det är av största vikt att antibiotikabehandlingen inte ska fördröja borttagandet av allt främmande material [12,357]. Efter att kablar och dosa blivit extraherade och om man inte har kvar något främmande material, kan fortsatt behandling ske med de preparat som anges i algoritmen för NVE. Efter eller under extraktion bör TEE utföras för att visualisera eventuella vegetationer eller trombosor och utifrån den informationen avgöra behandlingstiden [12].

Även om extraktion bör utföras på de flesta patienter är det inte alltid möjligt. Dessa fall bör behandlas med antibiotika och behandlingstider som vid PVE. Rifampicin, som har god effekt på bakterier i biofilm, kan då bli aktuellt, som tilläggsbehandling vid stafylokockgenes efter fem till sju dagar vid samtidig förekomst av klaffprotes och i de få fall där CIED-systemet inte kan extraheras i sin helhet. I en 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 elektroden i några fall [158]. Daptomycin i doser på 8-12 mg/kg kan därför övervägas. Enstaka fallrapporter beskriver behandling med linezolid men underlag för en rekommendation om användning bedöms inte finnas.

Faktaruta 26: Rekommendation för antibiotikabehandling vid handläggning CIED-infektion

Antibiotikabehandling innan extraktion:

1. Empirisk behandling bör täcka stafylokocker, inklusive KNS med meticillinresistens men även gramnegativa bakterier, varför vankomycin i kombination med cefotaxim är förstahandsvalet C III
2. När odlingssvar och resistensmönster svarats ut bör man välja preparat och dos på samma sätt som vid nativ endokardit (NVE).
3. Vid kvarvarande främmande material (klaffprotes eller CIED som inte kan extraheras) bör behandlingstider och antibiotika väljas som vid protesendokardit (PVE).
4. Vid stafylokockgenes och kvarvarande främmande material bör rifampicin läggas till efter fem till sju dagar.

Antibiotikabehandling efter extraktion av allt främmande material (se även tabell 17):

1. Dosfickainfektion med eller utan systemiska symtom i kombination med negativa blododlingar och negativt eko: behandla i 14 dagar.
2. CIED-bärare med bakteriemi typisk för CIED-infektioner men med negativt eko: behandla 14 dagar efter extraktionen, 2-4 v vid *S. aureus*.
3. CIED-IE med vegetation på elektrod eller uppfyller Dukekriterierna men utan vegetation på klaff: fullfölj påbörjad endokarditbehandling med total behandlingstid minst 4 v, varav minst 2 v antibiotika efter extraktion.
4. CIED-IE med vegetation på klaff eller komplikationer såsom embolisering eller trombos i centrala vener: behandla 4-6 veckors efter extraktion.
5. Om allt främmande material tagits bort bör antibiotikapreparat väljas såsom vid endokardit på nativ klaff A III

***S. aureus*-bakteriemi (SAB) och CIED**

I en prospektiv studie på 33 patienter med SAB och CIED utvecklade 15 patienter, 45 %, infektion relaterad till CIED-systemet inklusive dosfickainfektion. Av dessa 15 patienter utvecklade 9 stycken definitiv CIED-endokardit [360]. 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. I en studie [341] studerade man förekomsten av CIED-infektion hos 131 patienter med SAB men utan kliniska tecken på dosfickainfektion. Av dessa patienter hade 45 (34 %) kliniska eller ekokardiografiska tecken på CIED-infektion. Riskfaktor för förekomst av CIED-infektion utgjordes i denna studie av växt i blododlingar tagna minst 4 dagar efter initiering av effektiv antibiotikabehandling, mer än en CIED-relaterad operation och permanent pacemaker. Gruppen rekommenderar att patienter med CIED och SAB utreds på misstanke om CIED-infektion med TEE och att extraktion av CIED bör utföras.

Tabell 17: Handläggning vid olika kliniska tillstånd med misstänkt och påvisad CIED-infektion

Klinisk bild vid inkomst	Blod-odling	Eko-fynd	Extraktion av CIED	Resultat odling /16-S elektrod	Diagnos	Antibiotika duration efter extraktion	Total antibiotika duration ¹
Rodnad postoperativt	-	-	Nej	et ²	Ytlig Postop-infektion	et ²	7-10 d ³
Infektion i dosfickan	-	-	Ja	-/+	Dosficke-infektion	10-14 d ⁴	10-14 d ⁴
Infektion i dosfickan	+	-	Ja	-/+	CIED-infektion	≥14 d	>14 d
Infektion i dosfickan	+	+	Ja	-/+	CIED-IE	2-4 v	4-6 v
Febertillstånd	-	-	Ja/(Nej) ⁵	(-)/+	CIED-infektion	2-4 v	2-4 v
Febertillstånd	+	-	Ja/(Nej) ⁶	-/+	CIED-infektion	2-4 v	2-4 v
Febertillstånd	-	+	Ja	(-)/+	CIED-IE	2-4 v	4-6 v
Febertillstånd	+	+	Ja	-/+	CIED-IE	2-4 v	4-6 v
Febertillstånd	+	+ ⁷	Ja	-/+	CIED-IE	4-6 v	4-8 v

¹ Beroende på agens och när extraktionen äger rum; se text

² Et: ej tillämpligt

³ P.o antibiotika

⁴ I.v och p.o antibiotika

⁵ Beroende på vad som framkommer vid feberutredning.

⁶ Beroende på agens. Grampositiva bakterier: extraktion. Ej extraktion vid gramnegativ bakteriemi utan fokus; extraktion vid recidiv.

⁷ Med klaffengagemang efter extraktion, eller protesklaff

Komplikationer

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 [47]. 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 [50]. 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. Ibland kan byte till annan betalaktam fungera under den aktuella behandlingen. Betalaktamfeber kontraindicerar inte mot användning av samma preparat vid senare infektioner.

Kvarstående CRP stegring

I en randomiserad holländsk studie framkom att en kvarstående CRP-stegring mot slutet av behandlingen inte motiverar förlängd iv antibiotikabehandling [361], 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 emboliföreteelser är dock asymtomatiska och förblir odiagnostiserade. Även cerebrala embolier kan vara asymtomatiska [88,262]. 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 enterokokendokardit. 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 [263]. 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 [87,88]. Endokardit ska 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 framförallt subarachnoidalblödning. Data talar för att asymtomatiska aneurysm i stor utsträckning läker under pågående antibiotikabehandling [262,362]. Andelen endokarditpatienter med rupturerade intrakraniella aneurysm är låg i nya studier och rutinmässig screening rekommenderas f.n. inte.

Njurpåverkan

Akut njursvikt anges förekomma hos ca 30 % av patienter med endokardit [363], men är ofta reversibel. Njurpåverkan kan vara en konsekvens av endokarditsjukdomen i sig till följd av hemodynamisk påverkan, immunologiska mekanismer och embolisering, men biverkan av

aminoglykosider är också vanligt [131]. Njurfunktionsförsämring under behandling får inte föranleda att antibiotikabehandlingen avslutas i förtid, utan doseringen ska anpassas efter njurfunktionen.

Uppföljning och återinsjuknande i endokardit

Uppföljning

Alla endokarditpatienter ska ha återbesök till sin ansvarige läkare, cirka en månad 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 endokarditdiagnos, med lång behandlingstid och för en del en hjärtoperation.

Faktaruta 27: Uppföljning

Genomgång av sjukdomsförloppet och allmän information om endokardit
Information om god tandvård som profylax. Under vårdtiden ska patienten ha genomgått tandläkarundersökning och rekommenderas regelbunden kontroll hos tandläkare
Patienten informeras om risk för återfall-kontakt vid feber och sårinfektion
Klinisk undersökning
Rutinprover: Hb, LPK, CRP, SR, kreatinin, urinstatus
Om kliniska tecken på svikt: Lungröntgen och TTE
Om rytmrubbning: EKG.
Anmälan till Svenska Endokarditregistret

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 % [364-366].

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 inte 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 [365].

En korrekt differentialdiagnos avseende relaps/reinfektion vid återinsjuknande kan framöver underlättas med molekylärbiologisk analys av de bakteriestammar som isoleras vid de olika episoderna [367]. Typ av klaffprotes har inte funnits korrelera till risk för ny endokarditepisod [368,369].

Faktaruta 28: Rekommendation vid relaps

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

Psykosocialt omhändertagande

Patientinformation

Patienten kan behöva återkommande information av infektionsläkare om endokardit. Patienten ska få broschyren att läsa om endokardit (nedan) och får möjlighet att ställa frågor om infektionens orsak och förlopp.

Sjukskrivning

Lämplig sjukskrivningslängd varierar beroende på infektionens svårighetsgrad. Långa sjukskrivningstider upp till 3 månader kan behövas, särskilt om patienten genomgått klaffkirurgi eller drabbats av neurologiska symtom. Om sjukdomsförloppet varit odramatiskt kan 1 månad vara tillräckligt.

Bilkörning

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

Kuratorskontakt

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

Psykiatri/beroendeenhet

Patient med missbruksrelaterad endokardit ska under vårdtiden få kontakt med psykiatriker eller läkare vid beroendeenhet och v.b. socialsekreterare. Patienten ska få information om att risken för en ny livshotande endokardit är betydande vid fortsatt intravenöst missbruk.

Referenser

1. 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.
2. Baddour, L.M., et al., *Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association*. Circulation, 2015. **132**(15): p. 1435-86.
3. Habib, G., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)*. Eur Heart J, 2015. **36**(44): p. 3075-128.
4. Kish, M.A., *Guide to development of practice guidelines*. Clin Infect Dis, 2001. **32**(6): p. 851-4.
5. Cahill, T.J. and B.D. Prendergast, *Infective endocarditis*. Lancet, 2016. **387**(10021): p. 882-93.
6. Ternhag, A., et al., *A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden*. PLoS One, 2013. **8**(7): p. e67519.
7. DeSimone, D.C., et al., *Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN*. Am Heart J, 2015. **170**(4): p. 830-6.
8. 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.
9. Miro, J.M., A. Moreno, and C.A. Mestres, *Infective Endocarditis in Intravenous Drug Abusers*. Curr Infect Dis Rep, 2003. **5**(4): p. 307-316.
10. 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.
11. Ortiz, C., et al., *Clinical classification and prognosis of isolated right-sided infective endocarditis*. Medicine (Baltimore), 2014. **93**(27): p. e137.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Cockerill, F.R., 3rd, et al., *Optimal testing parameters for blood cultures*. Clin Infect Dis, 2004. **38**(12): p. 1724-30.
18. Lee, A., et al., *Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed?* J Clin Microbiol, 2007. **45**(11): p. 3546-8.
19. 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.

20. 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.
21. Nilson, B., L. Olaison, and M. Rasmussen, *Clinical presentation of infective endocarditis caused by different groups of non-beta haemolytic streptococci.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016. **35**(2): p. 215-8.
22. Parker, M.T. and L.C. Ball, *Streptococci and aerococci associated with systemic infection in man.* J Med Microbiol, 1976. **9**(3): p. 275-302.
23. Alispahic, M., et al., *Identification of Gallibacterium species by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry evaluated by multilocus sequence analysis.* Int J Med Microbiol, 2011. **301**(6): p. 513-22.
24. Friedrichs, C., et al., *Rapid identification of viridans streptococci by mass spectrometric discrimination.* J Clin Microbiol, 2007. **45**(8): p. 2392-7.
25. Sabe, M.A., et al., *Staphylococcus lugdunensis: a rare but destructive cause of coagulase-negative staphylococcus infective endocarditis.* Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2014. **3**(3): p. 275-80.
26. Casalta, J.P., et al., *Evaluation of the LightCycler SeptiFast test in the rapid etiologic diagnostic of infectious endocarditis.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009. **28**(6): p. 569-73.
27. Laffler, T.G., et al., *Enhanced diagnostic yields of bacteremia and candidemia in blood specimens by PCR-electrospray ionization mass spectrometry.* J Clin Microbiol, 2013. **51**(11): p. 3535-41.
28. Greub, G., et al., *Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery.* Am J Med, 2005. **118**(3): p. 230-8.
29. 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.
30. Calabrese, F., E. Carturan, and G. Thiene, *Cardiac infections: focus on molecular diagnosis.* Cardiovasc Pathol, 2010. **19**(3): p. 171-82.
31. 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.
32. Rovero, C., et al., *PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis.* J Clin Microbiol, 2005. **43**(1): p. 163-7.
33. 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.
34. 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.
35. Naber, C.K. and R. Erbel, *Infective endocarditis with negative blood cultures.* Int J Antimicrob Agents, 2007. **30 Suppl 1**: p. S32-6.
36. 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.
37. Werner, M., et al., *A clinical study of culture-negative endocarditis.* Medicine (Baltimore), 2003. **82**(4): p. 263-73.
38. Houpikian, 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.

39. 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.
40. Ehrenborg, C., et al., *First known case of Bartonella quintana endocarditis in Sweden*. Scand J Infect Dis, 2009. **41**(1): p. 73-5.
41. Westling, K., et al., *Bartonella henselae antibodies after cat bite*. Emerg Infect Dis, 2008. **14**(12): p. 1943-4.
42. Ohlson, A., et al., *Surveys on Coxiella burnetii infections in Swedish cattle, sheep, goats and moose*. Acta Vet Scand, 2014. **56**: p. 39.
43. Fenollar, F., et al., *Tropheryma whippelii endocarditis*. Emerg Infect Dis, 2013. **19**(11): p. 1721-30.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Yu, C.W., et al., *Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis*. Am J Emerg Med, 2013. **31**(6): p. 935-41.
49. Snipsoyr, M.G., et al., *A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis*. Int J Cardiol, 2016. **202**: p. 564-70.
50. 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.
51. Roberts, N.K. and J. Somerville, *Pathological significance of electrocardiographic changes in aortic valve endocarditis*. Br Heart J, 1969. **31**(3): p. 395-6.
52. Wang, K., et al., *Complete heart block complicating bacterial endocarditis*. Circulation, 1972. **46**(5): p. 939-47.
53. 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.
54. Sokil, A.B., *Cardiac imaging in infective endocarditis*, in *Infective endocarditis*, D. Kaye, Editor. 1992, Raven Press: New York. p. 125-7.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Barton, T.L., et al., *Transthoracic echocardiography is still useful in the initial evaluation of patients with suspected infective endocarditis: evaluation of a large cohort at a tertiary referral center*. Mayo Clin Proc, 2014. **89**(6): p. 799-805.
59. 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.
60. Jassal, D.S., et al., *Diagnostic value of harmonic transthoracic echocardiography in native valve infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography*. *Cardiovasc Ultrasound*, 2007. **5**: p. 20.
 61. 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.
 62. Sivak, J.A., et al., *An Approach to Improve the Negative Predictive Value and Clinical Utility of Transthoracic Echocardiography in Suspected Native Valve Infective Endocarditis*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016. **29**(4): p. 315-22.
 63. 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. 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.
 67. Penk, J.S., et al., *Echocardiography in pediatric infective endocarditis*. *Pediatr Infect Dis J*, 2011. **30**(12): p. 1109-11.
 68. Fernandez-Cruz, A., et al., *The search for endocarditis in patients with candidemia: a systematic recommendation for echocardiography? A prospective cohort*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015. **34**(8): p. 1543-9.
 69. Berdejo, J., et al., *Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014. **7**(1): p. 149-54.
 70. Tanis, W., et al., *The additional value of three-dimensional transesophageal echocardiography in complex aortic prosthetic heart valve endocarditis*. *Echocardiography*, 2015. **32**(1): p. 114-25.
 71. Yong, M.S., et al., *The Preoperative Evaluation of Infective Endocarditis via 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography*. *Tex Heart Inst J*, 2015. **42**(4): p. 372-6.
 72. Thalme, A., et al., *Endocarditis: clinical outcome and benefit of trans-oesophageal echocardiography*. *Scand J Infect Dis*, 2000. **32**(3): p. 303-7.
 73. Vilacosta, I., et al., *The diagnostic ability of echocardiography for infective endocarditis and its associated complications*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015. **13**(11): p. 1225-36.
 74. Manzano, C., et al., *Evolution of vegetation size in left-sided endocarditis. Is it a prognostic factor during hospitalization?* *Rev Esp Cardiol*, 2011. **64**(8): p. 714-7.
 75. Rohmann, S., et al., *Effect of antibiotic treatment on vegetation size and complication rate in infective endocarditis*. *Clin Cardiol*, 1997. **20**(2): p. 132-40.
 76. Vuille, C., et al., *Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis*. *Am Heart J*, 1994. **128**(6 Pt 1): p. 1200-9.
 77. 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.
 78. Iwasaki, Y., et al., *Spiral CT findings in septic pulmonary emboli*. *Eur J Radiol*, 2001. **37**(3): p. 190-4.

79. 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.
80. Feuchtnner, 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.
81. Fagman, E., et al., *ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis.* Eur Radiol, 2012. **22**(11): p. 2407-14.
82. Fagman, E., *Aortic valve imaging - Towards new standards in prosthetic valve endocarditis.* 2016, Göteborg University: Sweden: Göteborg.
83. Fagman, E., et al., *(18)F-FDG PET/CT in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis.* Int J Cardiovasc Imaging, 2016. **32**(4): p. 679-86.
84. Saby, L., et al., *Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion.* J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(23): p. 2374-82.
85. Salomaki, S.P., et al., *F-FDG positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis.* J Nucl Cardiol, 2015.
86. Lockhart, P.B., et al., *Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia.* J Am Dent Assoc, 2009. **140**(10): p. 1238-44.
87. Pruitt, A.A., et al., *Neurologic complications of bacterial endocarditis.* Medicine (Baltimore), 1978. **57**(4): p. 329-43.
88. 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.
89. Bonow, R.O., et al., *ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons.* Circulation, 2006. **114**(5): p. e84-231.
90. 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.
91. Holland, T.L., C. Arnold, and V.G. Fowler, Jr., *Clinical management of Staphylococcus aureus bacteremia: a review.* Jama, 2014. **312**(13): p. 1330-41.
92. Palraj, B.R., et al., *Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT): Scoring System to Guide Use of Echocardiography in the Management of Staphylococcus aureus Bacteremia.* Clin Infect Dis, 2015. **61**(1): p. 18-28.
93. Khatib, R. and M. Sharma, *Echocardiography is dispensable in uncomplicated Staphylococcus aureus bacteremia.* Medicine (Baltimore), 2013. **92**(3): p. 182-8.
94. Kaasch, A.J. and N. Jung, *Editorial Commentary: Transesophageal Echocardiography in Staphylococcus aureus Bloodstream Infection--Always Needed?* Clin Infect Dis, 2015. **61**(1): p. 29-30.
95. Lauridsen, T.K., et al., *Echocardiographic Findings Predict In-Hospital and 1-Year Mortality in Left-Sided Native Valve Staphylococcus aureus Endocarditis:*

- Analysis From the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Echo Cohort Study*. Circ Cardiovasc Imaging, 2015. **8**(7): p. e003397.
96. Mermel, L.A., et al., *Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(1): p. 1-45.
 97. Incani, A., et al., *Staphylococcus aureus bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013. **32**(8): p. 1003-8.
 98. Chambers, S.T., et al., *HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort*. PLoS One, 2013. **8**(5): p. e63181.
 99. Yew, H.S., et al., *Association between HACEK bacteraemia and endocarditis*. J Med Microbiol, 2014. **63**(Pt 6): p. 892-5.
 100. Westling, K., et al., *Streptococcus viridans septicaemia: a comparison study in patients admitted to the departments of infectious diseases and haematology in a university hospital*. Scand J Infect Dis, 2002. **34**(4): p. 316-9.
 101. Stryjewski, M.E. and G.R. Corey, *Editorial commentary: NOVA score to predict endocarditis in patients with enterococcal bacteremia: sticking to valves or to scores?* Clin Infect Dis, 2015. **60**(4): p. 536-8.
 102. Pinholt, M., et al., *Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006-2009: a population-based cohort study*. Clin Microbiol Infect, 2014. **20**(2): p. 145-51.
 103. Bouza, E., et al., *The NOVA score: a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(4): p. 528-35.
 104. Deppisch, L.M. and A.O. Fayemi, *Non-bacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic correlations*. Am Heart J, 1976. **92**(6): p. 723-9.
 105. Llenas-Garcia, J., et al., *[Nonbacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic study of a necropsy series]*. Rev Esp Cardiol, 2007. **60**(5): p. 493-500.
 106. Gonzalez Quintela, A., et al., *Non-bacterial thrombotic endocarditis in cancer patients*. Acta Cardiol, 1991. **46**(1): p. 1-9.
 107. Moyssakis, I., et al., *Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution*. Am J Med, 2007. **120**(7): p. 636-42.
 108. Anguera, I., et al., *Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves*. Am J Cardiol, 2006. **98**(9): p. 1254-60.
 109. Anguera, I., et al., *Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves*. Am J Cardiol, 2006. **98**(9): p. 1261-8.
 110. Marti-Carvajal, A.J., et al., *A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **4**: p. Cd009880.
 111. Iversen, K., et al., *Partial oral treatment of endocarditis*. Am Heart J, 2013. **165**(2): p. 116-22.
 112. Mzabi, A., et al., *Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients*. Clin Microbiol Infect, 2016.
 113. Casalta, J.P., et al., *Treatment of Staphylococcus aureus endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin-Preliminary report*. Int J Antimicrob Agents, 2013. **42**(2): p. 190-1.
 114. Di Carlo, P., et al., *High dose of trimethoprim-sulfamethoxazole and daptomycin as a therapeutic option for MRSA endocarditis with large vegetation complicated by embolic stroke: a case report and literature review*. Infez Med, 2013. **21**(1): p. 45-9.

115. Tong, S.Y., et al., *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Microbiol Rev, 2015. **28**(3): p. 603-61.
116. 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.
117. 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.
118. Johnson, J.A., et al., *Prolonged Use of Oritavancin for Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium Prosthetic Valve Endocarditis*. Open Forum Infect Dis, 2015. **2**(4): p. ofv156.
119. Bayer, A.S., et al., *Intravegetation antimicrobial distribution in aortic endocarditis analyzed by computer-generated model. Implications for treatment*. Chest, 1990. **97**(3): p. 611-7.
120. Singh, R., et al., *Penetration of antibiotics through Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis biofilms*. J Antimicrob Chemother, 2010. **65**(9): p. 1955-8.
121. Holmberg, A., M. Morgelin, and M. Rasmussen, *Effectiveness of ciprofloxacin or linezolid in combination with rifampicin against Enterococcus faecalis in biofilms*. J Antimicrob Chemother, 2012. **67**(2): p. 433-9.
122. Saginur, R., et al., *Multiple combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated infections*. Antimicrob Agents Chemother, 2006. **50**(1): p. 55-61.
123. Snyder, R.J., C.J. Wilkowske, and J.A. Washington, 2nd, *Bactericidal activity of combinations of gentamicin with penicillin or clindamycin against Streptococcus mutans*. Antimicrob Agents Chemother, 1975. **7**(3): p. 333-5.
124. Sunnerhagen, T., P. Hammarlund, and M. Rasmussen, *A case of suspected infective endocarditis with Lactococcus garvieae: lack of in vitro synergy between ampicillin and gentamicin*. JMM case reports, 2015. **2**.
125. Sunnerhagen, T., et al., *Clinical and microbiological features of infective endocarditis caused by aerococci*. Infection, 2016. **44**(2): p. 167-73.
126. Sande, M.A. and W.M. Scheld, *Combination antibiotic therapy of bacterial endocarditis*. Ann Intern Med, 1980. **92**(3): p. 390-5.
127. Dube, L., et al., *Simulation of human gentamicin pharmacokinetics in an experimental Enterococcus faecalis endocarditis model*. Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(11): p. 3663-6.
128. Falagas, M.E., D.K. Matthaiou, and I.A. Bliziotis, *The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials*. J Antimicrob Chemother, 2006. **57**(4): p. 639-47.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. Moore, R.D., C.R. Smith, and P.S. Lietman, *Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides*. J Infect Dis, 1984. **149**(1): p. 23-30.

133. Dahl, A., et al., *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation*, 2013. **127**(17): p. 1810-7.
134. Wilson, W.R. and J.E. Geraci, *Treatment of streptococcal infective endocarditis*. *Am J Med*, 1985. **78**(6b): p. 128-37.
135. 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.
136. Huth, M.E., A.J. Ricci, and A.G. Cheng, *Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection*. *Int J Otolaryngol*, 2011. **2011**: p. 937861.
137. Hanberger, H., et al., *Rational use of aminoglycosides--review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA)*. *Scand J Infect Dis*, 2013. **45**(3): p. 161-75.
138. Rybak, M.J., et al., *Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999. **43**(7): p. 1549-55.
139. Fantin, B. and C. Carbon, *In vivo antibiotic synergism: contribution of animal models*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992. **36**(5): p. 907-12.
140. Fantin, B. and C. Carbon, *Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment of Enterococcus faecalis-induced experimental endocarditis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990. **34**(12): p. 2387-91.
141. 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.
142. Indrelie, J.A., et al., *Synergy of imipenem or penicillin G and aminoglycosides against enterococci isolated from patients with infective endocarditis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1984. **26**(6): p. 909-12.
143. Matsumoto, J.Y., et al., *Synergy of penicillin and decreasing concentration of aminoglycosides against enterococci from patients with infective endocarditis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1980. **18**(6): p. 944-7.
144. Wright, A.J., et al., *Influence of gentamicin dose size on the efficacies of combinations of gentamicin and penicillin in experimental streptomycin-resistant enterococcal endocarditis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1982. **22**(6): p. 972-5.
145. Buchholtz, K., et al., *Once versus twice daily gentamicin dosing for infective endocarditis: a randomized clinical trial*. *Cardiology*, 2011. **119**(2): p. 65-71.
146. Holmberg, A. and M. Rasmussen, *Antibiotic regimens with rifampicin for treatment of Enterococcus faecium in biofilms*. *Int J Antimicrob Agents*, 2014. **44**(1): p. 78-80.
147. Karchmer, A.W., *Staphylococcal endocarditis. Laboratory and clinical basis for antibiotic therapy*. *Am J Med*, 1985. **78**(6b): p. 116-27.
148. 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**: p. S543-8.
149. 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.
150. 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.

151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. Stevens, D.L., *The role of vancomycin in the treatment paradigm*. Clin Infect Dis, 2006. **42 Suppl 1**: p. S51-7.
156. Murray, K.P., et al., *Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: a matched cohort study*. Clin Infect Dis, 2013. **56**(11): p. 1562-9.
157. 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.
158. 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.
159. Leite, B., et al., *In vitro activity of daptomycin, linezolid and rifampicin on Staphylococcus epidermidis biofilms*. Curr Microbiol, 2011. **63**(3): p. 313-7.
160. Guleri, A., et al., *Daptomycin for the Treatment of Infective Endocarditis: Results from European Cubicin((R)) Outcomes Registry and Experience (EU-CORE)*. 2015. **4**(3): p. 283-96.
161. Hall Snyder, A., et al., *Evaluation of the novel combination of daptomycin plus ceftriaxone against vancomycin-resistant enterococci in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic simulated endocardial vegetation model*. J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(8): p. 2148-54.
162. Sakoulas, G., et al., *Treatment of high-level gentamicin-resistant Enterococcus faecalis endocarditis with daptomycin plus ceftaroline*. Antimicrob Agents Chemother, 2013. **57**(8): p. 4042-5.
163. 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, 2012. **67**(2): p. 269-89.
164. Credito, K., G. Lin, and P.C. Appelbaum, *Activity of daptomycin alone and in combination with rifampin and gentamicin against Staphylococcus aureus assessed by time-kill methodology*. Antimicrob Agents Chemother, 2007. **51**(4): p. 1504-7.
165. Jiang, J.H. and A.Y. Peleg, *Daptomycin-Nonsusceptible Staphylococcus aureus: The Role of Combination Therapy with Daptomycin and Gentamicin*. Genes (Basel), 2015. **6**(4): p. 1256-67.
166. Kullar, R., et al., *A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis*. J Antimicrob Chemother, 2013. **68**(12): p. 2921-6.
167. Dhand, A., et al., *Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant*

- Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. Clin Infect Dis, 2011. **53**(2): p. 158-63.
168. Dhand, A. and G. Sakoulas, *Daptomycin in combination with other antibiotics for the treatment of complicated methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia*. Clin Ther, 2014. **36**(10): p. 1303-16.
 169. Miro, J.M., et al., *High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis*. Antimicrob Agents Chemother, 2012. **56**(8): p. 4511-5.
 170. Carugati, M., et al., *High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis*. Antimicrob Agents Chemother, 2013. **57**(12): p. 6213-22.
 171. Preiswerk, B., et al., *Experience with daptomycin daily dosing in ICU patients undergoing continuous renal replacement therapy*. Infection, 2013. **41**(2): p. 553-7.
 172. Seaton, R.A., et al., *Evaluation of Effectiveness and Safety of High-Dose Daptomycin: Results from Patients Included in the European Cubicin((R)) Outcomes Registry and Experience*. 2015. **32**(12): p. 1192-205.
 173. Salama, N.N., et al., *Single-dose daptomycin pharmacokinetics in chronic haemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(4): p. 1279-84.
 174. Axford, K. and D.A. Shiltz, *Retrospective Comparison of Daptomycin Thrice-Weekly Versus Q48H Dosing in Hemodialysis Patients with Vancomycin-Resistant Enterococcus (VRE) or Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) Bacteremia*. Advances in Pharmacology and Pharmacy, 2014. **2**(1.1-5).
 175. Kloss, P., et al., *Resistance mutations in 23 S rRNA identify the site of action of the protein synthesis inhibitor linezolid in the ribosomal peptidyl transferase center*. J Mol Biol, 1999. **294**(1): p. 93-101.
 176. Andes, D., et al., *In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid)*. Antimicrob Agents Chemother, 2002. **46**(11): p. 3484-9.
 177. Birmingham, M.C., et al., *Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(2): p. 159-68.
 178. 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.
 179. Lauridsen, T.K., et al., *Linezolid as rescue treatment for left-sided infective endocarditis: an observational, retrospective, multicenter study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012. **31**(10): p. 2567-74.
 180. Tascini, C., et al., *Linezolid for endocarditis: a case series of 14 patients*. J Antimicrob Chemother, 2011. **66**(3): p. 679-82.
 181. Hiraki, Y., et al., *Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia*. Scand J Infect Dis, 2012. **44**(1): p. 60-4.
 182. Matsumoto, K., et al., *Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients*. Int J Antimicrob Agents, 2014. **44**(3): p. 242-7.
 183. Tangden, T., et al., *[Cross allergy between penicillins and other beta lactam antibiotics--the risk is much less than previously thought]*. Lakartidningen, 2015. **112**.
 184. Pichichero, M.E., *Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007. **57**(3 Suppl): p. 13s-18s.
 185. Cunha, B.A., et al., *Safety of meropenem in patients reporting penicillin allergy: lack of allergic cross reactions*. J Chemother, 2008. **20**(2): p. 233-7.
 186. 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.

187. 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.
188. 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.
189. Karchmer, A.W., et al., *Single-antibiotic therapy for streptococcal endocarditis*. Jama, 1979. **241**(17): p. 1801-6.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. Francioli, P., W. Ruch, and D. Stambouljan, *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.
194. Stein, D.S. and C.R. Libertain, *Antibiotics in endocarditis due to nutritionally deficient streptococci*. Jama, 1989. **262**(5): p. 618.
195. Özenci, V., *Relapsing endocarditis due to Granulicatella adaciens*, in 8th International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovasc Infections. 2009: Naples, Italy.
196. Levitz, R.E., *Prosthetic-valve endocarditis caused by penicillin-resistant Streptococcus mitis*. N Engl J Med, 1999. **340**(23): p. 1843-4.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. Moellering, R.C., Jr. and A.N. Weinberg, *Studies on antibiotic synerism against enterococci. II. Effect of various antibiotics on the uptake of 14 C-labeled streptomycin by enterococci*. J Clin Invest, 1971. **50**(12): p. 2580-4.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. Rice, L.B., et al., *Enterococcal endocarditis: a comparison of prosthetic and native valve disease*. Rev Infect Dis, 1991. **13**(1): p. 1-7.
205. Wilson, W.R., et al., *Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis*. Ann Intern Med, 1984. **100**(6): p. 816-23.
206. 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.

207. 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.
208. Fernandez-Hidalgo, N., et al., *Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcus faecalis infective endocarditis.* Clin Infect Dis, 2013. **56**(9): p. 1261-8.
209. Gavalda, J., et al., *Brief communication: treatment of Enterococcus faecalis endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone.* Ann Intern Med, 2007. **146**(8): p. 574-9.
210. Chirouze, C., et al., *Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study.* Clin Microbiol Infect, 2013. **19**(12): p. 1140-7.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. Eliopoulos, G.M., *Aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis.* Infect Dis Clin North Am, 1993. **7**(1): p. 117-33.
216. Karchmer, A.W., *Infections of prosthetic heart valves in infections associated with indwelling devices*, A.L. Bisno, Editor. 2000, ASM press. p. 145-172.
217. 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.
218. Kobasa, W.D., et al., *Therapy for experimental endocarditis due to Staphylococcus epidermidis.* Rev Infect Dis, 1983. **5 Suppl 3**: p. S533-7.
219. 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.
220. 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.
221. Yung, D., et al., *Antimicrobials for right-sided endocarditis in intravenous drug users: a systematic review.* J Antimicrob Chemother, 2007. **60**(5): p. 921-8.
222. Dworkin, R.J., et al., *Treatment of right-sided Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin.* Lancet, 1989. **2(8671)**: p. 1071-3.
223. Heldman, A.W., et al., *Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy.* Am J Med, 1996. **101**(1): p. 68-76.
224. 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.
225. Guerra, J.M., et al., *Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis.* Heart, 2001. **86**(1): p. 63-8.

226. Baumgartner, F.J., et al., *Annular abscesses in surgical endocarditis: anatomic, clinical, and operative features*. Ann Thorac Surg, 2000. **70**(2): p. 442-7.
227. 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.
228. 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.
229. Shrestha, N.K., et al., *Rifampin for Surgically Treated Staphylococcal Infective Endocarditis: A Propensity Score-Adjusted Cohort Study*. Ann Thorac Surg, 2016.
230. Stambouljian, D., et al., *Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci*. Rev Infect Dis, 1991. **13 Suppl 2**: p. S160-3.
231. 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.
232. Duncan, C.J., et al., *Risk factors for failure of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in infective endocarditis*. J Antimicrob Chemother, 2013. **68**(7): p. 1650-4.
233. Partridge, D.G., E. O'Brien, and A.L. Chapman, *Outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a review of 4 years' experience at a UK centre*. Postgrad Med J, 2012. **88**(1041): p. 377-81.
234. 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.
235. 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.
236. Monteiro, C.A. and C.G. Cobbs, *Outpatient Management of Infective Endocarditis*. Curr Infect Dis Rep, 2001. **3**(4): p. 319-327.
237. Seaton, R.A., et al., *Daptomycin for outpatient parenteral antibiotic therapy: a European registry experience*. Int J Antimicrob Agents, 2013. **41**(5): p. 468-72.
238. 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.
239. Ellis, M.E., et al., *Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995*. Clin Infect Dis, 2001. **32**(1): p. 50-62.
240. Arnold, C.J., et al., *Candida infective endocarditis: an observational cohort study with a focus on therapy*. Antimicrob Agents Chemother, 2015. **59**(4): p. 2365-73.
241. Baddley, J.W., et al., *Candida infective endocarditis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008. **27**(7): p. 519-29.
242. Pierrotti, L.C. and L.M. Baddour, *Fungal endocarditis, 1995-2000*. Chest, 2002. **122**(1): p. 302-10.
243. Kalokhe, A.S., et al., *Aspergillus endocarditis: a review of the literature*. Int J Infect Dis, 2010. **14**(12): p. e1040-7.
244. Lefort, A., et al., *Diagnosis, management and outcome of Candida endocarditis*. Clin Microbiol Infect, 2012. **18**(4): p. E99-e109.
245. Falcone, M., et al., *Candida infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study*. Medicine (Baltimore), 2009. **88**(3): p. 160-8.
246. 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.
247. Rajendram, R., et al., *Candida prosthetic valve endocarditis cured by caspofungin therapy without valve replacement*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(9): p. e72-4.

248. Kuhn, D.M., et al., *Antifungal susceptibility of Candida biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002. **46**(6): p. 1773-80.
249. Maiolo, E.M., et al., *Antifungal activity against planktonic and biofilm Candida albicans in an experimental model of foreign-body infection*. *J Infect*, 2016. **72**(3): p. 386-92.
250. 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.
251. Tacke, D., P. Koehler, and O.A. Cornely, *Fungal endocarditis*. *Curr Opin Infect Dis*, 2013. **26**(6): p. 501-7.
252. Hogevis, H. and K. Alestig, *Fungal endocarditis--a report on seven cases and a brief review*. *Infection*, 1996. **24**(1): p. 17-21.
253. Lye, D.C., et al., *Candida glabrata prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005. **24**(11): p. 753-5.
254. Reyes, H.A., et al., *Successful medical treatment of infective endocarditis caused by Candida parapsilosis in an immunocompromised patient*. *BMJ Case Rep*, 2015. **2015**.
255. 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.
256. Fleischhacker, M., et al., *Paradoxical growth effects of the echinocandins caspofungin and micafungin, but not of anidulafungin, on clinical isolates of Candida albicans and C. dubliniensis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2008. **27**(2): p. 127-31.
257. Steinbach, W.J., F. Lamothe, and P.R. Juvvadi, *Potential Microbiological Effects of Higher Dosing of Echinocandins*. *Clin Infect Dis*, 2015. **61 Suppl 6**: p. S669-77.
258. Betts, R.F., et al., *A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis*. *Clin Infect Dis*, 2009. **48**(12): p. 1676-84.
259. Delahaye, J.P., et al., *Cerebrovascular accidents in infective endocarditis: role of anticoagulation*. *Eur Heart J*, 1990. **11**(12): p. 1074-8.
260. Levitas, A., et al., *Recombinant tissue plasminogen activator as a novel treatment option for infective endocarditis: a retrospective clinical study in 32 children*. *Cardiol Young*, 2016. **26**(1): p. 110-5.
261. Heidbuchel, H., et al., *Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. *Europace*, 2015. **17**(10): p. 1467-507.
262. 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.
263. 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.
264. Garcia-Cabrera, E., et al., *Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study*. *Circulation*, 2013. **127**(23): p. 2272-84.
265. Tornos, P., et al., *Infective endocarditis due to Staphylococcus aureus: deleterious effect of anticoagulant therapy*. *Arch Intern Med*, 1999. **159**(5): p. 473-5.
266. Rasmussen, R.V., et al., *Major cerebral events in Staphylococcus aureus infective endocarditis: is anticoagulant therapy safe?* *Cardiology*, 2009. **114**(4): p. 284-91.

267. 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.
268. Snygg-Martin, U., et al., *Warfarin therapy and incidence of cerebrovascular complications in left-sided native valve endocarditis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011. **30**(2): p. 151-7.
269. Stollberger, C., E. Bonner, and J. Finsterer, *Enterococcus faecalis bacteremia and mitral valve endocarditis under dabigatran for stroke prevention*. *Int J Cardiol*, 2014. **174**(3): p. 836-8.
270. Ong, E., et al., *Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature*. *J Neurol*, 2013. **260**(5): p. 1339-42.
271. Asaithambi, G., M.M. Adil, and A.I. Qureshi, *Thrombolysis for ischemic stroke associated with infective endocarditis: results from the nationwide inpatient sample*. *Stroke*, 2013. **44**(10): p. 2917-9.
272. Toeg, H.D., et al., *Endovascular treatment for cerebral septic embolic stroke*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014. **23**(5): p. e375-7.
273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. Tleyjeh, I.M., et al., *A systematic review of population-based studies of infective endocarditis*. *Chest*, 2007. **132**(3): p. 1025-35.
279. Bannay, A., et al., *The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results?* *Eur Heart J*, 2011. **32**(16): p. 2003-15.
280. Kiefer, T., et al., *Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure*. *Jama*, 2011. **306**(20): p. 2239-47.
281. 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.
282. Lalani, T., et al., *In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis*. *JAMA Intern Med*, 2013. **173**(16): p. 1495-504.
283. 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.
284. 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.

285. d'Udekem, Y., et al., *Long-term results of surgery for active infective endocarditis*. Eur J Cardiothorac Surg, 1997. **11**(1): p. 46-52.
286. 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.
287. Chastre, J. and J.L. Trouillet, *Early infective endocarditis on prosthetic valves*. Eur Heart J, 1995. **16 Suppl B**: p. 32-8.
288. 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.
289. 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.
290. 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.
291. 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.
292. 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.
293. Nashef, S.A., et al., *European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **16**(1): p. 9-13.
294. Roques, F., et al., *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **15**(6): p. 816-22; discussion 822-3.
295. Gaca, J.G., et al., *Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **141**(1): p. 98-106.e1-2.
296. Bayer, A.S., et al., *Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications*. Circulation, 1998. **98**(25): p. 2936-48.
297. 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.
298. Griffin, F.M., Jr., G. Jones, and C.C. Cobbs, *Aortic insufficiency in bacterial endocarditis*. Ann Intern Med, 1972. **76**(1): p. 23-8.
299. Mills, J., J. Utley, and J. Abbott, *Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course, and treatment*. Chest, 1974. **66**(2): p. 151-7.
300. Richardson, J.V., et al., *Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative analysis*. Circulation, 1978. **58**(4): p. 589-97.
301. Olaison, L., et al., *Early surgery in infective endocarditis*. Qjm, 1996. **89**(4): p. 267-78.
302. Blumberg, E.A., et al., *Endocarditis-associated paravalvular abscesses. Do clinical parameters predict the presence of abscess?* Chest, 1995. **107**(4): p. 898-903.
303. 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.
304. Bauernschmitt, R., et al., *Operation for infective endocarditis: results after implantation of mechanical valves*. Ann Thorac Surg, 1998. **65**(2): p. 359-64.
305. Perrotta, S., et al., *Surgical Treatment of Aortic Prosthetic Valve Endocarditis: A 20-Year Single-Center Experience*. Ann Thorac Surg, 2016. **101**(4): p. 1426-32.
306. 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.
307. Vlessis, A.A., et al., *Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy*. Ann Thorac Surg, 1996. **61**(4): p. 1217-22.

308. Raoult, D. and T. Marrie, *Q fever*. Clin Infect Dis, 1995. **20**(3): p. 489-95; quiz 496.
309. Di Salvo, G., et al., *Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(4): p. 1069-76.
310. Olaison, L., *Infective Endocarditis. Studies on diagnostic criteria and effects of treatment*. 1997, Göteborg University: Sweden: Göteborg.
311. Kang, D.H., et al., *Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis*. N Engl J Med, 2012. **366**(26): p. 2466-73.
312. 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.
313. 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.
314. 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.
315. 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.
316. Wang, A., et al., *Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis*. Jama, 2007. **297**(12): p. 1354-61.
317. 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.
318. 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.
319. Sett, S.S., et al., *Prosthetic valve endocarditis. Experience with porcine bioprostheses*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993. **105**(3): p. 428-34.
320. Attaran, S., et al., *Do all patients with prosthetic valve endocarditis need surgery?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2012. **15**(6): p. 1057-61.
321. John, M.D., et al., *Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death*. Clin Infect Dis, 1998. **26**(6): p. 1302-9.
322. Habib, G., et al., *Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases*. Heart, 2005. **91**(7): p. 954-9.
323. Sohail, M.R., et al., *Medical versus surgical management of Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis*. Am J Med, 2006. **119**(2): p. 147-54.
324. Chirouze, C., et al., *Impact of early valve surgery on outcome of Staphylococcus aureus prosthetic valve infective endocarditis: analysis in the International Collaboration of Endocarditis-Prospective Cohort Study*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(5): p. 741-9.
325. Ruttmann, E., et al., *Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis*. Stroke, 2006. **37**(8): p. 2094-9.
326. 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, 2011. **32**(16): p. 2027-33.
327. Okita, Y., et al., *Optimal timing of surgery for active infective endocarditis with cerebral complications: a Japanese multicentre study*. Eur J Cardiothorac Surg, 2016.
328. Yoshioka, D., et al., *Valve surgery in active endocarditis patients complicated by intracranial haemorrhage: the influence of the timing of surgery on neurological outcomes*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **45**(6): p. 1082-8.
329. 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.

330. 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.
331. 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.
332. Johnson, J.A., et al., *Infective endocarditis in the pediatric patient: a 60-year single-institution review.* Mayo Clin Proc, 2012. **87**(7): p. 629-35.
333. Elder, R.W. and R.S. Baltimore, *The Changing Epidemiology of Pediatric Endocarditis.* Infect Dis Clin North Am, 2015. **29**(3): p. 513-24.
334. Engelman, D., et al., *Invasive Staphylococcus aureus Infections in Children in Tropical Northern Australia.* J Pediatric Infect Dis Soc, 2014. **3**(4): p. 304-11.
335. Valente, A.M., et al., *Frequency of infective endocarditis among infants and children with Staphylococcus aureus bacteremia.* Pediatrics, 2005. **115**(1): p. e15-9.
336. Sandoe, J.A., et al., *Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE).* J Antimicrob Chemother, 2015. **70**(2): p. 325-59.
337. Arber, N., et al., *Pacemaker endocarditis. Report of 44 cases and review of the literature.* Medicine (Baltimore), 1994. **73**(6): p. 299-305.
338. Massoure, P.L., et al., *Pacemaker endocarditis: clinical features and management of 60 consecutive cases.* Pacing Clin Electrophysiol, 2007. **30**(1): p. 12-9.
339. Rundstrom, H., et al., *Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg.* Scand J Infect Dis, 2004. **36**(9): p. 674-9.
340. Klug, D., et al., *Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study.* Circulation, 2007. **116**(12): p. 1349-55.
341. Sohail, M.R., et al., *Predicting risk of endovascular device infection in patients with Staphylococcus aureus bacteremia (PREDICT-SAB).* Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015. **8**(1): p. 137-44.
342. Nagpal, A., L.M. Baddour, and M.R. Sohail, *Microbiology and pathogenesis of cardiovascular implantable electronic device infections.* Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012. **5**(2): p. 433-41.
343. Cacoub, P., et al., *Pacemaker infective endocarditis.* Am J Cardiol, 1998. **82**(4): p. 480-4.
344. Klug, D., et al., *Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management.* Circulation, 1997. **95**(8): p. 2098-107.
345. Sohail, M.R., et al., *Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection.* Mayo Clin Proc, 2008. **83**(1): p. 46-53.
346. Sopena, B., et al., *Individualized management of bacteraemia in patients with a permanent endocardial pacemaker.* Clin Microbiol Infect, 2010. **16**(3): p. 274-80.
347. Greenspon, A.J., et al., *Timing of the most recent device procedure influences the clinical outcome of lead-associated endocarditis results of the MEDIC (Multicenter Electrophysiologic Device Infection Cohort).* J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(7): p. 681-7.
348. Tayebjee, M.H., E.R. Joy, and J.A. Sandoe, *Can implantable cardiac electronic device infections be defined as 'early' or 'late' based on the cause of infection?* J Med Microbiol, 2013. **62**(Pt 8): p. 1215-9.

349. 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.
350. Tlili, G., et al., *High performances of (18)F-fluorodeoxyglucose PET-CT in cardiac implantable device infections: A study of 40 patients*. J Nucl Cardiol, 2015. **22**(4): p. 787-98.
351. 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.
352. Pichlmaier, M., et al., *The role of cohabitant unusual bacterial species in infection of cardiovascular implantable electronic devices (CIED)*. Technol Health Care, 2013. **21**(1): p. 87-96.
353. Nagpal, A., et al., *Usefulness of sonication of cardiovascular implantable electronic devices to enhance microbial detection*. Am J Cardiol, 2015. **115**(7): p. 912-7.
354. Rohacek, M., et al., *Infection of cardiovascular implantable electronic devices: detection with sonication, swab cultures, and blood cultures*. Pacing Clin Electrophysiol, 2015. **38**(2): p. 247-53.
355. Oliva, A., et al., *Sonication of explanted cardiac implants improves microbial detection in cardiac device infections*. J Clin Microbiol, 2013. **51**(2): p. 496-502.
356. 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.
357. 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.
358. Viola, G.M., L.L. Awan, and R.O. Darouiche, *Nonstaphylococcal infections of cardiac implantable electronic devices*. Circulation, 2010. **121**(19): p. 2085-91.
359. Chambers, S.T., *Diagnosis and management of staphylococcal infections of pacemakers and cardiac defibrillators*. Intern Med J, 2005. **35 Suppl 2**: p. S63-71.
360. Chamis, A.L., et al., *Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators*. Circulation, 2001. **104**(9): p. 1029-33.
361. 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.
362. 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.
363. 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.
364. 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**: p. 49.
365. 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.
366. 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.
367. Chu, V.H., et al., *Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(3): p. 406-9.

368. David, T.E., et al., *Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(1): p. 144-9.

Patientinformation

Endokardit

Vad är en endokardit?

Endokardit är en infektion på hjärtats insida. Bakterier i blodomloppet har slagit sig ned på hjärtsklaffarna och bildat klumpar, så kallade vegetationer. Bakterierna kan skada hjärtsklaffarna som normalt fungerar som ventiler i hjärtat. Angripna hjärtsklaffar 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.

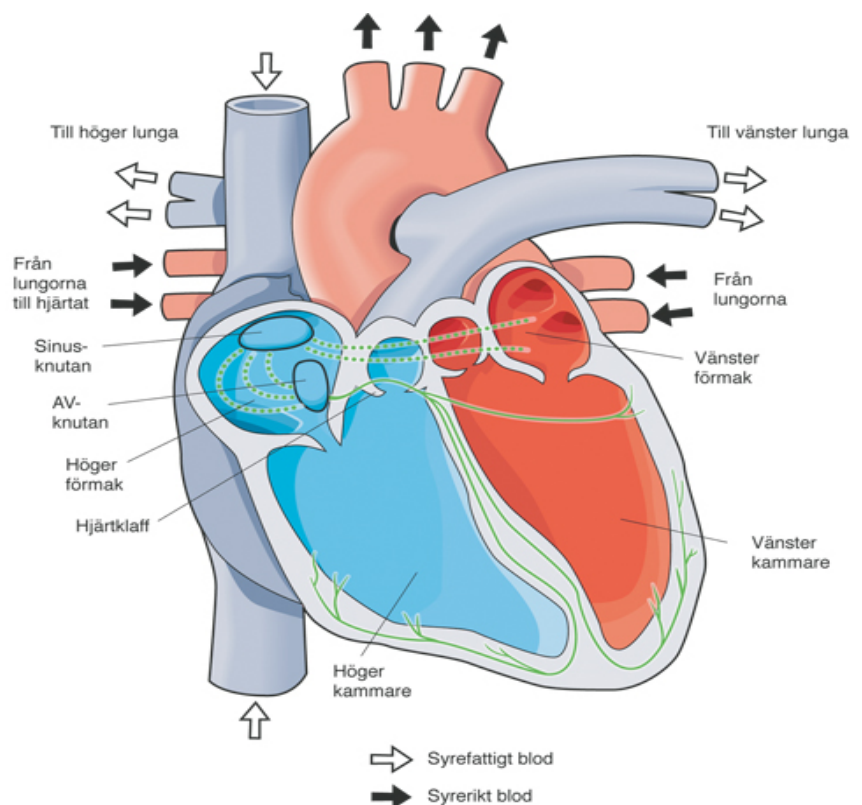
Vilka är symtomen?

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 hjärtsklaffarna 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 hjärtklaff 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 vård-tiden.

Ultraljudsundersökningen?

Med hjälp av ultraljud kan man se hjärtat på en TV-skärm och bakteriepålagringar på hjärtklaffarna kan synas. Man kan även se om hjärtklaffarna tagit skada så att läckage uppstått eller infektionen spridit sig till hjärtmuskeln. Numera görs oftast ultraljudsundersökningen inifrån matstrupen, 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 inte 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 hjärtklaffarna är omfattande eller enbart antibiotikabehandling inte 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 eventuellt 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 ofta. 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.

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.

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!