

## Värdering av peroral behandling vid endokardit av SILFs arbetsgrupp för infektiös endokardit 2019-05-07

### SAMMANFATTNING OCH REKOMMENDATION

Med anledning av den nyligen publicerade POET-studien [1] har SILF:s arbetsgrupp för infektiös endokardit (IE) sammanträtt för att värdera det förändrade kunskapsunderlaget för delvis peroral antibiotikabehandling vid IE. I detta dokument ges rekommendationer som ska ses som ett komplement till de som gruppen publicerade i maj 2016 [2].

Inom IE-området har det saknats moderna jämförande kliniska behandlingsstudier och resultaten från POET-studien är därför mycket viktiga. I studien behandlas olika typer av IE med ett stort antal olika antibiotikakombinationer. Detta leder till att det är svårt att dra säkra slutsatser om specifika undergrupper trots att POET är en relativt stor studie. I en del fall har också andra tidigare publicerade studier tagits med i den förnyade värderingen [3,4].

#### Rekommendation

#### Förutsättningar för att patient ska kunna erbjudas peroral uppföljande behandling

- Inledande intravenös behandling given under minst 14 dagar.
- Afebril under två dygn.
- CRP < 25 % av max eller < 20 mg/l, LPK < 15 x 10<sup>9</sup>/l.
- Ekokardiografi med TEE, utförd inom två dygn före insättning av peroral behandling, ska vara utan tecken till operationskrävande tillstånd, såsom exempelvis abscess eller klaffläckage.
- Avsaknad av hjärtsvikt eller arytm, cerebrovaskulära symptom, eller septiska embolier.
- Förväntat god följsamhet och gott upptag<sup>1</sup>.
- Tolererar avsett antibiotikapreparat.

<sup>1</sup>Frånvaro av kraftig övervikt (BMI > 40), intravenöst missbruk och diarré eller kort tarm

**Tabell 1. Bedömning av uppföljande oral antibiotikabehandling vid endokardit**

Typ av infektion	Peroral behandling	Min tid iv antibiotika	Total behandlingstid	Preparat för peroral behandling
<b>Nativ IE</b>				
<b>Alfastreptokock<sup>1</sup></b>	Möjlig	2 v	4 v	amoxi <sup>2</sup> + rif <sup>3</sup> /moxi <sup>4</sup>
<b><i>E. faecalis</i></b>	Möjlig	2 v	6 v	amoxi <sup>2</sup> + moxi <sup>4</sup> /lin <sup>5</sup>
<b><i>S. aureus</i>, KNS</b>	Rek inte			
<b>PVE<sup>6</sup></b>	Rek inte <sup>7</sup>			
<b>CIED<sup>8</sup></b>	Rek inte <sup>7</sup>			

<sup>1</sup> Viridansstreptokocker (VGS) och *S. bovis*, men inte betastreptokocker, pneumokocker eller andra streptokocklika bakterier såsom *Abiotrophia*, *Gemella*, *Granulicatella* och *Aerococcus*.

<sup>2</sup>Amoxicillin. <sup>3</sup>Rifampicin. <sup>4</sup>Moxifloxacin. <sup>5</sup>Linezolid. <sup>6</sup> Protesklaffsendokardit (PVE). <sup>7</sup>Peroral behandling kan i undantagsfall övervägas vid IE med VGS/*S. bovis*, v.g. se Bakgrundsdokumentation nedan. <sup>8</sup>Cardiovascular Implantable Electronic Device.

**Tabell 2. Föreslagen dosering av orala antibiotika vid uppföljande behandling av endokardit**

	Dosering	MIC-krav alfastreptokock	MIC-krav <i>E. faecalis</i>
<b>Amoxicillin</b>	1gx4	≤0,25 mg/l (pcG)	≤4 mg/l (ampicillin)
<b>Rifampicin</b>	600mgx2	≤0,064 mg/l <sup>1</sup>	-
<b>Moxifloxacin</b>	400mgx1	≤0,5 mg/l <sup>1</sup>	≤0,5 mg/l <sup>1</sup>
<b>Linezolid</b>	600mgx2	-	≤4 mg/l

<sup>1</sup> Brytpunkt enligt POET. Brytpunkt från EUCAST saknas.

Vid fyrdos av exempelvis peroral betalaktamantibiotika sprids denna ut under den vakna tiden av dygnet, förslagsvis kl. 06, 12, 18, 24 med högst en timmes förflyttad dosering.

### Förslag till uppföljning

Med tanke på POET-studiens introduktion av ett stort teoretiskt skifte vid behandling av IE är det av vikt att uppföljningen under den perorala behandlingen och efter densamma är noggrann och standardiserad.

Vi rekommenderar att de patienter som följs upp med peroral behandling kontrolleras med

1. Ekokardiografi ska ha gjorts i anslutning till att peroral behandling inleds men bedöms inte behöva genomföras rutinmässigt under behandlingen eller vid behandlingens slut.
2. Kontroller 2-3 gånger per vecka under pågående peroral behandling i första hand på infektionsmottagning.
  - a. Klinisk kontroll bestående av: allmäntillstånd, symptom, vitalparametrar (temp, puls, blodtryck, andningsfrekvens, saturation och vikt).
  - b. Rutinblodprover med blodstatus, leverstatus, elstatus och CRP.
3. Övrig uppföljning med eko och återbesök enligt nuvarande rutiner. POET-studien och dessa rekommendationer ställer inga ytterligare krav på uppföljning.

I kvalitetsregistret införs nu möjlighet till anmälan av peroral behandling. Det är viktigt att anmälan, inklusive återbesöksanmälan, görs för att bedöma resultatet av denna ändring av antibiotikaregim.

### Förslag till patientinformation

V.g. se slutet av [dokumentet](#)

## BAKGRUNDSDOKUMENTATION

### Inkluderade patienter i POET-studien[1]

I POET-studien bedömdes sammanlagt 1954 patienter med misstänkt vänstersidig endokardit för eventuell inklusion. 428 av dessa patienter uppfyllde inte Dukekriterier för endokardit. 174 patienter exkluderades då de hade annan mikrobiell genes än stafylokocker, streptokocker eller *Enterococcus faecalis*. Av de kvarvarande 1352 patienterna bortföll 952 (70%) p.g.a. kontraindikationer, eller att de inte ville delta. Bland kontraindikationer fanns bl.a. ej säkerställd klinisk effekt på inledande iv-behandling (feber, förhöjt CRP, förhöjt LPK), påvisad abscess i hjärtat och andra infektioner som krävde iv-behandling. Klaffprotes, pacemaker eller genomgången akut klaffoperation var dock ingen kontraindikation för deltagande.

Det är således främst en selekterad population av okomplicerade endokarditfall. Inklusionskriterierna liknar de som gällt sedan tidigare för fall med okomplicerad alfastreptokockendokardit där man kunnat rekommendera 2 veckors iv behandling.

### Farmakokinetik och -dynamik, PK/PD och mikrobiologi

I studien har man mycket ambitiöst studerat läkemedelskoncentrationer med flera prover vid insättning och efter fem dagar, vid förmodad jämvikt. Redovisningen av detta är emellertid bristfällig och man skriver att endast ett preparat hos sju av patienterna inte uppfyller PK/PD-målen. Alla patienter har fått två preparat och därför har alla patienter fått minst ett verksamt preparat i adekvat koncentration för att uppnå effekt enligt PK/PD-målen, enligt författarnas redovisning.

PK/PD-målen kan dock ifrågasättas för några av preparaten. Målet för dikloxacillin (i huvudsak samma som för flukloxacillin som är det aktuella preparatet i Sverige) är satt till >2 mg/l mitt mellan två dostillfällen. Vildtypspopulationen sprider sig upp till MIC 0,5 mg/l och proteinbindningen är ca 95% talande för att man bör eftersträva flu-/dikloxacillinkoncentration >10 mg/l vid mittdos utifrån allmänna PK/PD-resonemang. Kunskapsläget är svagt om sambandet mellan mittdoskoncentration och effekt vid behandling av MSSA med penicillinasstabila penicilliner. Därför har RAF gjort rekommendationer om dosering endast utifrån MIC-bestämningar och Monte-Carlosimuleringar [5]. De aktuella doseringarna i studien ligger i linje med RAF:s rekommendationer.

Vidare har moxifloxacin använts i 29 fall av enterokockendokardit trots att detta preparat i Sverige inte brukar användas vid enterokockinfektion. Det sätt som studien redovisar data för moxifloxacin och MIC-värden är svår att tyda och innehåller korrekturfel. MIC-bestämningen av isolaten är inte gjord med den metod som rekommenderas av EUCAST. Vildtypspopulationen av *E. faecalis* sprider sig från 0.125 till 1 mg/l. Den MIC-gräns för behandling, som är satt i studien, 0,5 mg/l skär alltså i "svansen" av distributionen (det är ovanligt att isolat har MIC-värdet 1 mg/l – >95% av vildtypspopulationen har MIC-värde på högst 0,5 mg/l). Samtidigt är EUCAST:s gräns för farmakologiskt MIC för moxifloxacin satt till 0,25 mg/l (men detta är framtaget för infektioner med *S. aureus* och kan inte användas på enterokocker, som har en annan MIC-distribution). I denna situation har gruppen efter

diskussion med Christian Giske, som representant för Föreningen för Klinisk mikrobiologi och Referensgruppen för antibiotikafrågor kommit fram till att använda MIC  $\leq 0,5$  mg/l, som gräns (som i POET-studien) för att använda moxifloxacin för behandling *E. faecalis*. Det innebär, ur praktisk synvinkel, att vildtypspopulationen kan behandlas med moxifloxacin. Till grund för beslutet har också legat att POET-studien påbjuder behandling med två preparat där båda ska uppnå PK/PD-målen.

Linezolid har använts upp till MIC-värden på 4 mg/l. Detta gäller ca 10 patienter med infektion med ett isolat, huvudsakligen enterokocker, med MIC på 4. Det framgår inte om dessa patienter verkligen fått linezolid. Vid MIC på 4 kan det bli problem att använda linezolid då det är svårt att förena fullgod effekt med acceptabel biverkningsprofil. Man har gett dosen 600 mg x 2 till alla patienter, sammanlagt 48 stycken, och endast fått högst fyra fall av benmärgspåverkan i hela gruppen på 200 patienter. Även om alla de fyra fått linezolid är andelen med benmärgspåverkan anmärkningsvärt låg vid standarddosering. Det framgår inte av artikeln hur man definierat benmärgspåverkan. Om linezolid används bör man vara uppmärksam på benmärgspåverkan, fr a trombocytopeni och om koncentrationsbestämning för linezolid finns tillgänglig rekommenderas farmakokinetisk provtagning för att minska risken även för andra dosberoende biverkningar.

Det saknas också klinisk erfarenhet av rifampicinanvändning vid streptokock- och enterokockorsakad IE i Sverige. För enterokocker finns visst experimentellt stöd för att rifampicin kan ha effekt mot bakterier i biofilm men kliniska studier saknas. Med den föreslagna brytpunkten ( $\leq 0,064$  mg/l) kommer det sällan att bli aktuellt att välja rifampicin som tillägg vid IE-behandling i enlighet med POET-protokollet, åtminstone för enterokocker. Gruppen föreslår därför att rifampicin finns med som ett alternativ för streptokocker, men inte för enterokocker då få patienter erhöill rifampicin mot enterokocker i POET-studien.

Trots dessa tillkortakommanden har studien en låg andel av terapivikt, recidiv och biverkningar, vilket ändå talar för att de grundläggande principerna för terapin är sunda. En mycket liten andel av ordinationerna nådde inte de uppsatta PK/PD-målen. En rutinmässig koncentrationsbestämning på givna preparat anses därför inte nödvändig.

## Partiell peroral behandling av streptokockendokardit

### Bakgrund

Bakgrundsdokumentationen rör flera studier.

I den danska POET-studien [1] inkluderades 196 patienter med streptokockorsakad IE, av dessa hade 28 betastreptokocker och sju pneumokocker. 47 fall av streptokockorsakad IE hade PVE. Byte till peroral behandling skedde efter median 17 dagar (oklart med exakta tider vid varje givet agens) och behandlingen pågick i median 17 dagar till. Peroral behandling gavs oftast med amoxicillin 1gx4 och rifampicin 600mgx2 (47 patienter) och amoxicillin och moxifloxacin 400 mgx1 (12 patienter). Utfallet i den peroral gruppen och iv-gruppen var tillfredställande och skiljde sig inte åt. 76 patienter med streptokockendokardit (68 fall av native valve endocarditis (NVE), åtta fall av prosthetic valve endocarditis (PVE) i POET studien genomgick hjärklaffskirurgi. Patienter med endokardit orsakad *Granulicatella* och

*Abiotrophia* exkluderades från POET-studien, ett fall av endokardit med *Abiotrophia* ingick ändå.

I en prospektiv randomiserad studie av Stamboulian et al [4] omfattande 30 patienter jämfördes fyra veckors behandling med ceftriaxon med två veckors ceftriaxon följt av amoxicillin 1gx4 i två veckor. Endast okomplicerade fall (NVE) med alfastreptokock IE (hälften *S. bovis* och hälften VGS) inkluderades. Av de 15 som randomiserades till delvis peroral behandling botades alla, medan en patient i iv-gruppen fick recidiv.

I en retrospektiv studie från 2016 av Mbazi et al [3] redovisas erfarenheter av byte till peroral behandling vid IE. 91 patienter hade alfastreptokockorsakad IE och till dessa gavs i median 14 dagars iv behandling följt av peroral behandling, oftast amoxicillin (84/91 fall). 25 % av dessa patienter hade PVE. Prognosen var mer gynnsam för de som delvis behandlades peroralt. Ingen viktning skede avseende olikheter (som kan befaras vara stora) mellan grupperna.

### Slutsatser

Flera studier visar att det i utvalda fall är säkert att byta till peroral behandling efter en inledande intravenös behandling vid endokardit orsakad av **alfahemolytiska streptokocker** (exklusive *Granulicatella* och *Abiotrophia*) inklusive *S. bovis*. Vi bedömer att detta är säkert givet att en del ytterligare kriterier uppfylls. Motsvarande stöd för betastreptokock- eller pneumokockorsakad IE är svagare eftersom färre patienter har behandlats och det är känt att IE med beta-streptokocker och pneumokocker har ett mer aggressivt förlopp [6-8]. Vi förordar inte byte till peroral behandling vid IE orsakad av beta-streptokocker, pneumokocker, *Abiotrophia* eller *Granulicatella*.

### Rekommendation

För att kunna rekommendera byte till peroral behandling ska alfastreptokocken vara känslig för amoxicillin (MIC  $\leq 0,25$  mg/l för pcG, EUCAST brytpunkt) och för rifampicin (MIC  $\leq 0,064$  mg/l, enligt POET; inga brytpunkter satta av EUCAST) eller moxifloxacin (MIC  $\leq 0,5$  mg/l enligt POET och förenligt med EUCAST:s gräns för vildtypspopulationen). Byte till peroral behandling kan ske efter minst 14 dagars intravenös terapi. Den perorala behandlingen bör fortgå så att den totala behandlingstiden inte understiger fyra veckor och följer den rekommenderade tiden i vårdprogrammet. Okomplicerade fall med MIC  $\leq 0,125$  för PcG kan även i fortsättningen ges endast 14 dagars intravenös kombinationsbehandling med bensylpenicillin/ceftriaxon och aminoglykosid.

Peroral behandling ges med en kombination av amoxicillin och antingen rifampicin eller moxifloxacin. Vid allergi mot ampicillin avråds från peroral behandling då övriga föreslagna kombinationer i POET-protokollet får anses oprövade. Vid användning av moxifloxacin och rifampicin bör eventuella interaktioner beaktas.

För patienter med endokardit (NVE) orsakad av alfastreptokocker eller *S. bovis* som genomgått hjärtklaffskirurgi och har fått 2 veckors behandling iv, varav minst en vecka postoperativt, och är stabila (enligt ovan) kan peroral behandling övervägas.

## Partiell peroral behandling av endokardit orsakad av *E. faecalis*

### Bakgrund

Bakgrundsdokumentation för peroral behandling vid *E. faecalis* IE rör ett par studier i modern tid.

I POET studien inkluderades 97 patienter med IE orsakad av *E. faecalis* [1]. Byte till peroral behandling skedde hos 51 patienter efter median 17 (12 – 24) dagar (oavsett agens) och behandling pågick ytterligare median 17 (14 – 25) dagar. Av peroralt behandlade hade 21 patienter PVE. Peroral behandling gavs med amoxicillin och moxifloxacin (24 fall), amoxicillin och linezolid (13 fall), amoxicillin och rifampicin (6 fall), moxifloxacin och linezolid (5 fall) samt ytterligare 3 fall där amoxicillin ingick.

Kirurgi genomfördes före randomisering hos 35/97 (36%) patienter men efter randomisering uppkom inget behov av oplanerad kirurgi.

Utfallet i både den perorala gruppen och i iv-gruppen var gynnsamma och skiljde sig inte åt. Av totalt tio fall med relaps i hela studien var sex orsakade av *E. faecalis*, lika fördelat mellan peroral och iv-grupp. Fem av tio fall med relaps förekom hos patienter med PVE.

I en retrospektiv studie av Mzabi et al [3] jämfördes 49 *E. faecalis* IE patienter, där 23 patienter med låg risk fick delvis peroral behandling och 26 fick enbart iv. Man bytte till peroral behandling efter i median 28 (14–42) dagar och behandlade sedan med amoxicillin (n=21) eller amoxicillin och rifampicin (n=2). Man kan inte säkert utläsa ur studien exakt hur länge de erhöll behandling eller hur många fall som var PVE. Ett recidiv i den perorala gruppen noterades och inga dödsfall.

### Bedömning

Det finns visst stöd för att det går att byta till peroral behandling vid IE med *E. faecalis*. Stödet är svagare för PVE där vi inte finner att det är tillräckligt starkt med tanke på risk för relaps, som är relativt hög vid *E. faecalis* IE. Förutsatt att patienten uppfyller indikationer och inte har kontraindikationer finner gruppen att det är en möjlighet att byta till peroral behandling vid IE med *E. faecalis* efter minst 2 veckors iv-behandling och inga komplicerande faktorer föreligger. En förutsättning är att isolatet är känsligt för ampicillin (MIC  $\leq$  4 mg/L) och att patienten tolererar detta.

### Rekommendation

För att kunna rekommendera byte till peroral behandling ska *E. faecalis* vara känslig för amoxicillin (MIC  $\leq$  4 mg/L, EUCAST brytpunkt) och moxifloxacin (MIC  $\leq$  0,5 mg/L, POETs brytpunkt) eller linezolid (MIC  $\leq$  4 mg/L, EUCAST brytpunkt). Byte till peroral behandling kan ske efter minst 14 dagars intravenös terapi, den perorala behandlingen bör fortgå så att den totala behandlingstiden inte understiger sex veckor.

Peroral behandling ges med en kombination av amoxicillin och antingen linezolid eller moxifloxacin. Vid allergi mot ampicillin avråds från peroral behandling då övriga föreslagna

kombinationer i POET-protokollet får anses oprövade. Vid användning av moxifloxacin eller linezolid bör risken för interaktioner och biverkningar beaktas.

Dokumentationen för PVE bedöms vara svagare varför peroral behandling inte rekommenderas.

## Partiell peroral behandling av endokardit orsakad av *S. aureus*

### Bakgrund

Bakgrundsdokumentationen rör huvudsakligen POET-studien [1].

I POET-studien inkluderades 87 patienter med IE med *S. aureus*, varav 40 randomiserades till intravenös behandling och 47 till peroral uppföljning. PVE sågs hos 13 av fallen med *S. aureus*. Före inklusion genomgick 26 patienter thoraxkirurgi, varav fyra med PVE (en i den intravenöst behandlade gruppen och tre i den perorala gruppen).

Tid till byte till peroral behandling särredovisas inte för *S. aureus*, men skedde efter median 17 dagar oavsett mikrobiellt agens och behandlingen pågick i median i ytterligare 17 dagar. Peroral behandling gavs oftast med dikloxacillin 1gx4 och rifampicin 600mgx2 (n=15) och amoxicillin 1gx4 och rifampicin (n=13). Avseende de övriga perorala behandlingsepisoderna varierade behandlingen mellan flera olika behandlingskombinationer. Utfallet i den perorala gruppen och iv-gruppen var tillfredställande och skiljde sig inte åt [1].

I en retrospektiv studie av Mzabi et al [3] redovisas erfarenheter av byte till peroral behandling vid IE. Av de 81 patienter med *S. aureus* IE byttes 28 till peroral uppföljning efter median 28 dagars iv behandling. Den perorala uppföljningen bestod bl.a. av klindamycin/rifampicin/kinolon, kinolon/rifampicin, eller amoxicillin/rifampicin/kinolon/klindamycin där *S. aureus* inte särredovisas från koagulasnegativa stafylokocker (KNS). I Mzabis studie var *S. aureus* signifikant underrepresenterad i den peroralt behandlade gruppen, operationsfrekvensen var 58 % i hela studien och medianen för intravenös behandling var 28 dagar med en stor spridning (1-56 dagar), vilket tillsammans med studiens retrospektiva upplägg gör resultaten svårtolkade.

Viktiga att redovisa är även två studier som berör peroral behandling av högersidig endokardit med *S. aureus* hos intravenösa missbrukare [9,10]. I båda studierna har man kombinerat ciprofloxacin (intravenöst och/eller peroralt) med rifampicin (peroralt). Även om båda studierna redovisar goda behandlingsresultat är de små och har inte fått något genomslag i klinisk praxis.

### Bedömning

Enstaka tidigare studier antyder att peroral behandling kan övervägas vid högersidig *S. aureus* IE [9,10].

I POET-studien inkluderades enbart patienter med vänstersidig endokardit. Dominerande peroral behandling var kombinationen av dikloxacillin och rifampicin. PK/PD-målen för dikloxacillin kan ifrågasättas ([v.g. se PK/PD-avsnittet ovan](#)) och tyvärr särredovisas inte om de återfall som förekommer i studien är i denna behandlingsgrupp. Den andra dominerande

behandlingskombinationen med amoxicillin och rifampicin är inte en accepterad behandling vid infektioner med *S. aureus* i Sverige och mikrobiologisk rutinverksamhet för att bedöma känsligheten för amoxicillin vid infektioner med *S. aureus* är inte brett införd i Sverige. Avseende övriga perorala antibiotikakombinationer i POET-studien så bedöms dessa vara använda i så liten omfattning att inga slutsatser kan dras.

I förhållande till antalet inkluderade streptokockendokarditer (n=196) i POET-studien är antalet *S. aureus* IE förhållandevis lågt. Man kan därför fundera över om en stor del av dessa endokarditer har blivit exkluderade p.g.a. allvarlig sjukdom, abscedering, fortsatt högt CRP eller annan komplikation, som krävt fortsatt intravenös behandling.

### **Rekommendation**

Baserat på POET-studiens resultat bör i nuläget inte partiell peroral behandling ges vid endokardit orsakad av *S. aureus*.

## Partiell peroral behandling av endokardit orsakad av KNS

### **Bakgrund**

Bakgrundsdokumentationen rör huvudsakligen POET-studien [1].

I POET-studien inkluderades endast 23 fall med KNS-endokardit, varav tio till intravenös behandling och 13 till peroral uppföljning. Åtta av dessa var resistenta mot methicillin. Nio av fallen med KNS IE hade PVE, huvudsakligen i den peroralt behandlade gruppen. Av de 23 fallen med KNS IE genomgick 15 thoraxkirurgi innan inklusion, varav fem patienter med PVE (alla i den peroralt behandlade gruppen).

Tid till byte till peroral behandling särredovisas inte för KNS, men skedde efter median 17 dagar oavsett mikrobiellt agens och behandlingen pågick i median 17 dagar till. Peroral behandling gavs oftast med fusidinsyra 0,75gx2 och linezolid 600mgx2 (n=5) och linezolid och rifampicin 600mgx2 (n=4). Avseende de övriga fyra peroralt behandlade patienterna varierade behandlingskombinationerna. Utfallet i den perorala gruppen och iv-gruppen skiljde sig inte åt, men antalet negativa komplikationer var relativt högt (39 %). Författarna kommenterar detta i originalartikeln och funderar över om detta kan förklaras av fördröjd diagnostisk, hög ålder och hög frekvens av komorbiditet.

### **Bedömning**

Även om de dominerande perorala behandlingskombinationerna vid KNS-endokardit i POET-studien är tilltalade ur farmakokinetisk och farmakodynamisk synvinkel, bedöms patientmaterialet för litet och komplikationsfrekvensen för hög för att peroral uppföljning kan rekommenderas vid denna typ av endokardit.

### **Rekommendation**



Baserat på POET-studiens resultat bör i nuläget inte partiell peroral behandling ges vid endokardit med KNS.

## Partiell peroral behandling vid klaffprotesendokardit (Prosthetic Valve Endocarditis (PVE))

### Bakgrund

I POET-studien var 107 av 400 fall PVE (27%) [1]. Detta motsvarar ungefär frekvensen rapporterade fall till Svenska Endokarditregistret. Infektioner på aortaklaffsprotes dominerade (90 fall aortaklaff, åtta fall mitralklaff och nio fall på både aorta- och mitralisklaffar). Biologiska klaffproteser var involverade hos 76% av patienterna medan 24% hade mekanisk klaffprotes.

Vanligaste agens vid PVE i POET-studien var streptokocker (44%) följt av enterokocker (36%), *S. aureus* (11%) och KNS (8%). Detta medför en klart lägre andel av *S. aureus* IE jämfört med andelen inrapporterad till Svenska Endokarditregistret, där siffran ligger på 25% (2008-2015).

Innan randomisering genomgick 17% av patienterna med streptokock-PVE och 15% av dem med enterokock-PVE operation. Vid *S. aureus* PVE hade fyra av tolv patienter opererats och vid KNS PVE fyra av elva patienter.

Den totala operationsfrekvensen vid PVE i POET-studien var 21%, vilket är klart lägre än i Svenska Endokarditregistret [11], där 39% av alla rapporterade PVE-fall genomgick operation.

För deltagande i studien krävdes förutom minst tio dagars iv antibiotikabehandling också minst sju dagars iv behandling efter klaffkirurgi.

Det finns inte angivet att patienter med klaffproteser fick annan behandling än de med nativ klaff.

Av de patienter som fick iv behandling sågs relaps av bakteriemi hos två patienter (3,7%), medan det i den peroral gruppen blev relaps hos tre patienter (5,6%). Det kombinerade primära utfallet "primary outcome", d.v.s. död, oplanerad kirurgi, relaps av bakteriemi, kliniskt signifikanta septiska embolier var dock inte till nackdel för peroral behandling: 11/53 (20,8%) för intravenös behandling mot 6/54 (11,1%) för peroral uppföljning av behandlingen.

### Bedömning

Sammanfattningsvis gick det väl för patienter med PVE som fick peroral behandling. Andel PVE i POET-studien liknar den som rapporteras in till Svenska Endokarditregistret. Däremot var det mindre än hälften av förväntat antal *S. aureus* PVE, och även en lägre andel av PVE fallen som genomgick klaffkirurgi. Patienter med KNS-infektion var mycket få.

I studien anges inte vilken behandling som är given vid olika agens, men i studiens upplägg finns inte beskrivet att annan behandling har getts vid PVE än vid NVE.

## Rekommendation

Data är för sparsamma för att kunna ge en behandlingsrekommendation, men i noga utvalda fall skulle man kunna tänka sig uppföljande peroral behandling vid PVE orsakad av alfastreptokocker med samma behandling som vid NVE.

## Partiell peroral behandling vid Cardiac Implantable Electronic Device endokardit (CIED IE)

I POET-studien ingick totalt 35 patienter med CIED (streptokock IE 15, *E. faecalis* IE 15 och *S. aureus* IE sex, varav en patient hade växt av streptokocker och *S. aureus* i blododlingar) [1]. Femton av dessa behandlades med intravenös antibiotika och 20 med partiell peroral antibiotika. Hos 14 patienter bedömdes CIED-infektion föreligga och samtliga av dessa patienters system togs bort. Fyra av de 21 CIED:s som inte bedömdes som infekterade opererades bort i samband med klaffkirurgi. Således fick 17 patienter behålla sin CIED. Man fann ingen skillnad i utfall mellan grupperna som behandlades med partiell peroral behandling respektive med intravenös behandling. Författarna redogör inte för vilka peroral antibiotikapreparat patienter med CIED erhöll.

### Bedömning och rekommendation

Data är för sparsamma för att kunna ge en behandlingsrekommendation, men i noga utvalda fall kan partiell peroral behandling övervägas till CIED-bärare som behandlas för vänstersidig endokardit.

I studien behandlades en grupp patienter med streptokock- och *E. faecalis* IE framgångsrikt med bibehållen CIED. Beslutet att ta bort eller bibehålla patientens CIED ingick dock inte i studiens frågeställning varför vi hänvisar till vårdprogrammet i denna fråga.

## Referenser

1. Iversen, K., et al., *Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis*. N Engl J Med, 2019. **380**(5): p. 415-424.
2. SILFs arbetsgrupp för infektiös endokardit. *Vårdprogram för Infektiös Endokardit*. 2016; Available from: <http://infektion.net/vardprogram/endokardit/>.
3. 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. **22**(7): p. 607-12.
4. Stamboulian, D., et al., *Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci*. Rev Infect Dis, 1991. **13 Suppl 2**: p. S160-3.
5. Nielsen E, G.C. *Target attainment analysis to support dosing regimens of oral flucloxacillin*. Poster 23rd ECCMID, Berlin. 2013; Available from: <https://www.sls.se/globalassets/raf/kunskapsunderlag/kunskapsunderlag-flukloxacillin.pdf>.
6. Bläckberg, A., et al., *Infective endocarditis due to Streptococcus dysgalactiae: clinical presentation and microbiological features*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018. **37**(12): p. 2261-2272.
7. Daudin, M., et al., *Characteristics and prognosis of pneumococcal endocarditis: a case-control study*. Clin Microbiol Infect, 2016. **22**(6): p. 572.e5-8.

8. Ivanova-Georgieva, R., et al., *Left-sided infective endocarditis caused by Streptococcus agalactiae: rare and serious*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019. **38**(2): p. 265-275.
9. 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.
10. 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.
11. Svenska infektionsläkarföreningen. *Svenska endokarditregistret*. 2017; Available from: <http://infektion.net/kvalitetsregister/rapporter-kvalitetsregistret/>.

## Patientinformation vid tablettbehandling av endokardit

Endokardit är en infektion som drabbar hjärtats klaffar. Det behövs oftast långvarig antibiotikabehandling för att bota infektionen. Tidigare gavs alltid antibiotika intravenöst (direkt in i blodet) vid endokardit. De senaste åren har vetenskapliga studier visat att det är säkert att behandla vissa patienter med endokardit först med intravenös antibiotika och därefter med antibiotika i tablettform. Du får denna information eftersom din läkare har bedömt att det är lämpligt att erbjuda dig behandling med antibiotika i tablettform efter en inledande intravenös behandling. Vid tablettbehandling av endokardit använder man alltid två olika typer av antibiotika.

Du ska ta följande två antibiotikatabletter:

_____	_____	_____	_____	_____
Preparat och dos				klockslag

_____	_____	_____	_____	_____
Preparat och dos				klockslag

### Att tänka på vid antibiotikabehandling

- Följ doseringsschemat så noga som det går
- Ta helst antibiotika på fastande mage
- Upplever Du biverkningar, anteckna vilka dessa är och diskutera med din läkare

Under tablettbehandling med antibiotika är det viktigt att Du själv är vaksam på tecken på att infektionen inte är under kontroll. För att säkerställa att så inte sker bör Du gå på regelbundna kontroller (oftast 2-3 gånger per vecka). Vid dessa kontroller kommer man att ta blodprov samt undersöka dig.

Om Du undrar över något bör Du kontakta:

\_\_\_\_\_

Läkare

\_\_\_\_\_

Telefonnummer

\_\_\_\_\_

Sjuksköterska

\_\_\_\_\_

Telefonnummer

Du har fått tid för blodprovstagning och kontroll.

\_\_\_\_\_

Tid \_\_\_\_\_ plats

\_\_\_\_\_

Tid \_\_\_\_\_ plats

\_\_\_\_\_

Tid \_\_\_\_\_ plats

\_\_\_\_\_

Tid \_\_\_\_\_ plats

\_\_\_\_\_

Tid \_\_\_\_\_ plats

\_\_\_\_\_

Tid \_\_\_\_\_ plats

Du har fått tid för återbesök till läkare

\_\_\_\_\_

Tid \_\_\_\_\_ plats

\_\_\_\_\_

Tid \_\_\_\_\_ plats