



# Vårdprogram Infektiös endokardit



# Innehållsförteckning

INNEHÅLLSFÖRTECKNING .....	2
BAKGRUND OCH PROCESS.....	4
NYHETER I REKOMMENDATIONERNA .....	5
FÖRKORTNINGAR .....	5
DIAGNOSDEFINITION .....	6
PROFYLAX MOT INFEKTÖS ENDOKARDIT .....	8
KLINISK BILD OCH HANDLÄGGNING .....	10
SYMPTOMATOLOGI .....	11
KOMPLIKATIONER .....	13
VÅRDNIVÅ OCH ANDRA ASPEKTER .....	15
DIAGNOSTIK .....	17
MIKROBIOLOGI .....	17
BIOKEMISKA LABORATORIEANALYSER .....	21
KLINISK FYSIOLOGISK DIAGNOSTIK .....	22
RADIOLOGISK DIAGNOSTIK .....	26
UTREDNINGSGÅNG OCH INITIAL HANDLÄGGNING VID MISSTÄNKT INFEKTÖS ENDOKARDIT .....	29
KLINISKA SYMPTOM SOM KAN ANGE MISSTANKE OM INFEKTÖS ENDOKARDIT .....	29
MIKROBIOLOGISKA FYND SOM KAN ANGE MISSTANKE OM INFEKTÖS ENDOKARDIT .....	30
FÖRSLAG TILL INITIAL H ANDLÄGGNING VID MISSTÄNKT INFEKTÖS ENDOKARIT .....	33
ANTIBIOTIKABEHANDLING .....	36
EMPIRISK BEHANDLING .....	36
PRINCIPER FÖR ANTIBIOTIKABEHANDLING VID KÄND ETIOLOGI .....	37
PARTIELL PERORAL ANTIBIOTIKABEHANDLING VID INFEKTÖS ENDOKARDIT .....	38
POLIKLINISK INTRAVENÖS ANTIBIOTIKABEHANDLING .....	39
KONTINUERLIG INFUSION .....	40
TERAPEUTISK LÄKEMEDELSÖVERVAKNING VID IE .....	42
ANTIBIOTIKADOSERING OCH PREPARAT .....	42
DOSERING AV ANTIBIOTIKA VID ENDOKARDIT .....	50
ÖVERKÄNSLIGHET MOT PENICILLIN .....	52
ANTIBIOTIKABEHANDLING VID ENDOKARDIT ORSAKAD AV VIRIDANSSTREPTOKOCKER .....	52
ANTIBIOTIKABEHANDLING VID ENDOKARDIT ORSAKAD AV STAFYLOKOCKER .....	55
ANTIBIOTIKABEHANDLING VID ENDOKARDIT ORSAKAD AV ENTEROKOCKER .....	59
ANTIBIOTIKABEHANDLING VID ENDOKARDIT ORSAKAD AV HACEK-GRUPPENS BAKTERIER (NVE OCH PVE) .....	60
ANNAN BEHANDLING VID IE .....	61
ANTITROMBOTISKA LÄKEMEDEL OCH NEUROLOGISK KOMPLIKATIONER VID IE .....	61
KIRURGI VID INFEKTÖS ENDOKARDIT .....	63
INDIKATIONER FÖR HJÄRTKIRURGI VID INFEKTÖS ENDOKARDIT .....	63
ANTIBIOTIKABEHANDLING EFTER HJÄRTKIRURGI UNDER AKTIV ENDOKARDIT .....	68



SPECIELLA KLINISKA SITUATIONER.....	69
OVANLIGA PATOGENER.....	69
IE ORSAKAD AV ABIOTROPHIA, GEMELLA OCH GRANULICATELLA.....	69
IE ORSAKAD AV AEROCOCCUS SPP.....	70
IE ORSAKAD AV BETAHEMOLYTISKA STREPTOKOCKER OCH PNEUMOKOCKER.....	70
IE ORSAKAD AV CORYNEBACTERIUM SPP.....	71
IE ORSAKAD AV CUTIBACTERIUM SPP.....	72
IE ORSAKAD AV CANDIDA.....	73
BLODDODLINGSNEGATIV IE.....	75
CIED-INFEKTION, INFEKTION AV PACEMAKER, ICD ELLER CRT.....	77
HANDLÄGGNING.....	79
ANTIBIOTIKABEHANDLING VID CIED INFEKTION.....	82
HÖGERENDOKARDIT.....	83
IE HOS BARN.....	86
UPPFÖLJNING OCH ÅTERINSJUKNANDE.....	87
REFERENSER.....	89
PATIENTINFORMATION.....	112
DIREKTLÄNK BEHANDLINGSTABELL:	
Behandlingstabell 1. Empirisk behandling vid stark misstanke om IE med komplikation.....	37
Behandlingstabell 2. Dosering av antibiotika vid endokardit.....	51
Behandlingstabell 3. Viridansstreptokocker, NVE och PVE.....	54
Behandlingstabell 4. Vänstersidig IE orsakad av stafylokocker.....	58
Behandlingstabell 5. Enterokocker, NVE och PVE.....	60
Behandlingstabell 6. HACEK-gruppens bakterier.....	61
Behandlingstabell 7. IE orsakad av Candida species.....	74
Behandlingstabell 8. Behandling av CIED-infektion.....	83



# Bakgrund och process

Vårdprogrammet infektiös endokardit (IE) publicerades första gången år 2002 på uppdrag av Svenska Infektionsläkarföreningen och denna version blir därmed den åttonde (2003, 2006, 2009, 2012, 2016, 2021 och 2025). Målgruppen för vårdprogrammet är i första hand läkare vid infektionskliniker men det är också av intresse för läkare inom andra specialiteter.

Rekommendationerna är baserade på litteraturstudier innefattande randomiserade behandlingsstudier men även kohortstudier och fallserier, därutöver på analys av internationella riktlinjer och på gruppens samlade kliniska erfarenheter. Uppgifter ur Svenska endokarditregistret har också 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 år 1995 och tillför värdefull information om epidemiologi, behandlingsresultat och förändringar över tid.

## Programgruppen för endokardit 2021–2025

Andreas Berge, Stockholm  
Siri Kurland, Uppsala  
Helena Lindberg, Halmstad  
Gunlög Rasmussen, Örebro  
Magnus Rasmussen, Lund (sammankallande)  
Ulrika Snygg Martin, Göteborg  
Daniel Wide, Halmstad  
Jonas Öberg, Helsingborg

Vi vill tacka de tidigare medlemmarna i gruppen Lars Olaison, Katarina Westling, Christer Ekdahl och Lars Ekspong, som lämnat sina uppdrag och samtidigt välkomna Jonas Öberg och Helena Lindberg som nya medlemmar i gruppen.

### Konsulterad extern expertis:

Ulrik Sartipy, Thoraxkirurgi, Stockholm  
Erika Fagman, Radiologi, Göteborg  
Odd Bech-Hanssen, Klinisk fysiologi, Göteborg  
David Mörtzell, Kardiologi, Lund  
Christian Giske, Klinisk mikrobiologi, Stockholm  
Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF)

*Samtliga medlemmar i vårdprogramgruppen har lämnat jävsdeklarationer. Sammakallande för vårdprogramgruppen har tillsammans med SILF:s styrelse, representerad av vice ordförande, bedömt att inget jäv föreligger som hindrar någon av medlemmarnas oberoende deltagande i vårdprogramgruppen. Jävsdeklarationerna kan tillgängliggöras i sin helhet efter förfrågan till SILF:s styrelse, via vice ordförande.*



# Nyheter i rekommendationerna

- Diagnoskriterier från Duke-ISCVID 2023 tillämpas istället för European Society of Cardiology (ESC) 2015.
- Vid känd aortarotsabscess, där kirurgi beslutats, ska telemetriövervakning övervägas.
- Jämförande beskrivning av fynd vid olika bilddiagnostiska undersökningsmodaliteter.
- Ändrade rekommendationer för empirisk behandling.
- Nya avsnitt om vårdnivå och personcentrerad vård.
- Nytt avsnitt om principer för antibiotikabehandling som betonar att individualiserad administration av antibiotika kan tillämpas i den stabila fasen av IE.
- Utvidgade indikationer för partiell peroral antibiotikabehandling.
- Nya avsnitt om kontinuerlig infusion och mätning av läkemedelskoncentration.
- Rifampicin rekommenderas endast till de med stafylokockorsakad PVE som inte genomgår operation.
- Rekommendationer för IE orsakad av vissa ovanliga agens såsom aerokocker har inkluderats.
- Nytt avsnitt om antibiotikaallergi.

## Förkortningar

AHA	American Heart Association
ACHD	Adult Congenital Heart Disease
CIED	Cardiac implantable electronic device; samlingsnamn för PM, ICD och CRT
CIED-infektion	Infektion i dosfickan eller på hjärtelektrod eller på klaff hos patient med CIED
CRT	Cardiac resynchronization therapy; sviktpacemaker
ESC	European Society of Cardiology
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
ICD	Implanterbar defibrillator
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IE	Infektiös endokardit
KNS	Koagulasnegativ stafylokock
MRSA/MRSE	Meticillinresistenta <i>Staphylococcus aureus/epidermidis</i>
MSSA/MSSE	Meticillinkänsliga <i>Staphylococcus aureus/epidermidis</i>
NVE	Endokardit på nativ klaff
OPAT	Outpatient parenteral antibiotic therapy
PM	Pacemaker
PSSA	Penicillinkänsliga <i>Staphylococcus aureus</i>
PVE	Klaffprotesendokardit
SAB	<i>Staphylococcus aureus</i> -bakteriemi
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TDM	Therapeutic drug monitoring, Terapeutisk läkemedelsövervakning
TEE	Transesofageal ekokardiografi
TTE	Transthorakal ekokardiografi



# Bevisgraderingssystem

Liksom i föregående versioner av vårdprogrammet används en äldre variant av den amerikanska infektionsläkarföreningens (IDSA) bevisgraderingssystem. Varje rekommendation består av en bokstav som anger styrkan i rådet samt en romersk siffra som anger vad rekommendationen grundas på. A innebär en stark rekommendation för användning/åtgärd medan C innebär en svag rekommendation. De ursprungliga bokstäverna D och E som innebar negativ rekommendation, har tagits bort för att ge ökad tydlighet.

Avseende beviskvalitet graderas den från I–III, där I innebär bevis från minst en adekvat randomiserad studie, vilket dock endast undantagsvis finns. Om det finns en randomiserad studie på ett material som är mycket selekterat eller inte relevant i Sverige tillmäts resultaten från den studien mindre vikt och i stället ges rekommendation grundad på gruppens kliniska erfarenhet och resultat av studier med lägre bevisvärde.

Tabell 1. Bevisgraderingssystem

Rekommendationens styrka	
A	Stark rekommendation/bra bevis för användning/åtgärd
B	Måttligt stark rekommendation/måttliga bevis för användning/åtgärd
C	Svag rekommendation/svaga bevis för användning/åtgärd
Beviskvalitet	
I	Bevis från $\geq 1$ adekvat randomiserad, kontrollerad studie
II	Bevis från $\geq 1$ väl designad klinisk studie, utan randomisering; från kohort eller fallkontroll 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 data eller i expertkommittéer

## Diagnosdefinition

Diagnos av IE bygger på förekomst av ett infektiöst/inflammatoriskt tillstånd i kombination med hållpunkter för endokardiellt infektionsengagemang. Detta återspeglas i de olika diagnostiska kriterier som använts från 1980-talet och framåt. Von Reyn kriterierna [1] användes på 1980-talet men ersattes år 1994 med Dukes kriterier [2] vilka senare modifierades av Li *et al.* år 2000 [3]. De senaste åren har de diagnostiska kriterierna från European Society of Cardiology (ESC) guidelines 2015 använts i såväl vetenskapliga sammanhang som i kliniskt bruk i Sverige [4]. År 2023 modifierade the International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) Dukes kriterierna och publicerade “the Duke-ISCVID criteria” [5]. Denna uppdatering byggde på ett internationellt samarbete mellan experter inom området, men inga nya studier låg till grund för kriterierna. Istället ville författarna att kommande studier skulle validera de nya kriterierna. Strax efter att Duke-ISCVID-kriterierna publicerades kom ESC med nya riktlinjer för utredning och behandling av IE och i dessa föreslår ESC en delvis annorlunda diagnostisk definition [6]. Vårdprogramgruppen anser att vi i Sverige bör använda Duke-ISCVID-kriterier då dessa är mer genomarbetade och bättre validerade.

Duke-ISCVID-kriterierna bygger på de tidigare modifierade Duke-kriterierna och har uppdaterat en hel del aspekter kring mikrobiologi, avbildande undersökningar och predisponerande faktorer. Bland de viktigaste förändringarna är:



- Att begreppet persisterande bakteriemi inte längre beaktas i de mikrobiologiska kriterierna.
- Att *Enterococcus faecalis* alltid ska anses vara en typisk endokarditpatogen.
- Att typiska endokarditpatogener (två positiva blododlingar utgör ett majorkriterium) har utökats med bl.a. *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* och *Gemella*.
- Att förändringar typiska för IE vid PET-DT och EKG-triggad DT-hjärta räknas som majorkriterium jämfört med ekokardiografi.
- Att nytillkommet blåsljud inte räknas som majorkriterium
- Att pacemaker/ICD/CRT räknas som predisponerande faktor
- Att det finns nya definitioner av vad som ska räknas som predisponerande klaffsjukdom

ESC 2023 diagnosdefinition bygger fortsatt på de modifierade Duke-kriterierna från 2000 [3] och överensstämmer i stort med de kriterier som ESC presenterade 2015 [4]. I ESC 2023 har man lagt till spondylodiskit som ett vaskulärt fenomen [6]. Däremot har flera uppdateringar som införts i Duke-ISCVID kriterierna inte inkluderats, vilket vårdprogramgruppen ser som en brist.

Dukes kriterier är i första hand framtagna för forskningsändamål men kan även vara användbara som analys- och beslutsstöd i klinisk verksamhet. Uppdelning enligt Duke särskiljer patologiska kriterier, som kräver fynd vid operation eller obduktion, från kliniska kriterier, vilka delas in i major- och minorkriterier. För att ställa diagnosen IE ska man påvisa infektion, oftast med positiv blododling, och strukturella förändringar i hjärtat, med ekokardiografi, hjärt-DT eller PET-DT. I avsaknad av något eller båda av dessa kan diagnosen ställas med hjälp av minorkriterierna. Dessa är feber, statusfynd talande för embolisering, immunologiska fenomen, predisponerande faktorer och blododlingsfynd som inte utgör ett majorkriterium. Genom att kombinera dessa kriterier kan varje misstänkt episod kategoriseras som definitiv, möjlig (possible) eller avskriven (rejected) IE. Kategorin möjlig IE är utmanande att hantera eftersom många fall med t.ex. bakteriemi uppfyller kriterierna för möjlig IE. I de flesta fall, efter utredning, behöver man fatta beslut om en given patient faktiskt har sjukdomen eller inte. Duke-kriterierna är utformade så att en stor andel fall klassificeras som "möjlig IE" även när ingen behandling för IE ges [7]. ESC 2023 beskriver att fall som efter noggrann utredning inte uppfyller kriterierna för definitiv ska falla i kategorin "avskriven" IE (rejected) efter utredning (se figur 5 i ESCs riktlinjer) [6].

Tabell 2. Sammanfattning av Duke-ISCVID 2023 IE-kriterier.

**Patologiska kriterier, vid operation eller obduktion**

Definitiv IE (definite IE)

- Mikroorganismer påvisade med odling eller annan metodologi eller histologi i en vegetation, i en vegetation som har emboliserat, i en intrakardiell abscess eller andra, för IE typiskt patologiskt förändrade strukturer i hjärtat, eller
- Patologisk-anatomisk/histologisk lesion i vegetation, intrakardiell abscess eller andra typiska förändringar, som visar aktiv IE

**Kliniska kriterier**

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

#### Exklusionskriterier (reject IE)

- Uppfyller inte kriterier för möjlig eller definitiv eller
- Annan diagnos förklarar symtom och tecken eller
- Inget återfall trots mindre än fyra dagars antibiotikabehandling eller
- Inga tecken till IE vid operation eller obduktion.

#### Majorkriterier

##### Positiv blododling tydande på IE

- Typiska IE-mikroorganismer från två olika blododlingar
  - o *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *viridansstreptokocker*, *Streptococcus bovis*, *Abiotrophia/Granulicatella*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Gemella*, *Enterococcus faecalis*, HACEK-gruppen eller
  - o I närvaro av intrakardieellt främmande material (CIED eller protes) också KNS, *Corynebacterium jeikeium*, *Corynebacterium striatum*, *Cutibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, icke-tuberkulösa mykobakterier, *Candida*.
- Tre positiva blododlingar med mikroorganism som inte är IE-typisk.
- Annan påvisning av mikroorganismer
  - o Påvisning av DNA i blod från *Bartonella*, *Coxiella* eller *Tropheryma*
  - o Positiv serologi för *Bartonella* eller *Coxiella*

##### Bevis på endokardieellt engagemang med ekkardiografi eller annan avbildningsteknik

- Ekokardiografi eller DT-hjärta med fynd förenliga med IE
  - o Vegetation
  - o Abscess, pseudoaneurysm, intrakardieell fistulering
  - o Klaffperforation eller aneurysm
  - o Nyttillkommen partiell avlossning av protesklaff, paravalvulärt läckage
- Abnorm aktivitet kring klaff eller inopererat material synlig med <sup>18</sup>F-FDG PET/DT (<3 månader sedan ev kirurgi) eller leukocyt SPECT/DT

#### Minorkriterier

Predisposition: predisponerande hjärtsjukdom (minst måttlig stenosis eller insufficiens, eller medfött hjärtfel), hjärklaffsprotes, hjärklaffsplastik, CIED, tidigare IE eller intravenös droganvändning

Feber >38,0 ° C

Vaskulära fenomen (inklusive radiologiskt detekterade men inte symtomgivande): arteriell emboli, septisk lunginfarkt, infektiös aneurysm, intrakraniell blödning, konjunktival blödning, Janeway-lesion

Immunologiska fenomen: glomerulonefrit, Osler knutor, Roth spots, reumatoid faktor

Mikrobiologiska bevis: positiv blododling som inte uppfyller major-kriterium

## Profylax mot IE

Detta vårdprogram innehåller inga egna rekommendationer om antibiotikaprofylax mot IE. Det är Läkemedelsverket som tidigare har gett behandlingsrekommendationer kring profylax inom tandvården. En sådan rekommendation publicerades år 2012 och kompletterades år 2016. Dessa rekommendationer avpublicerades under år 2025 och det förväntas nya rekommendationer under år 2026.



## Bakgrund

Antibiotikaprofylax inför invasiva procedurer för att förhindra uppkomst av IE har rekommenderats sedan 1950-talet, främst inför munhåleingrepp, hos patienter med predisponerande klaffsjukdom eller inopererat främmande material i hjärtat. Syftet är att minska risken för ingreppsrelaterad IE. Det saknas randomiserade studier som bekräftar att profylax minskar risken för uppkomst av IE. Observationsstudier tyder på att även vid en hypotetisk fullständig effekt av antibiotikaprofylax, skulle endast en mycket liten andel av alla fall av IE kunna förebyggas. Två svenska studier visar ingen ökad förekomst av IE efter odontologiska ingrepp hos riskindivider efter att profylaxrekommendationen ändrades i Sverige [8, 9]. I kontrast till detta fann bl a registerstudier från USA [10-12] en association mellan antibiotikaprofylax och minskad förekomst av ingreppsrelaterad IE.

En systematisk Cochrane-översikt från 2022 bedömer evidensläget som otillräckligt [13]. En systematisk översikt och metaanalys publicerad 2024 [14] kom till slutsatsen att antibiotikaprofylax inför tandingrepp var associerat med minskad förekomst av IE hos högriskpatienter. Av 30 studier i den översikten ingick fyra substudier, publicerade i två artiklar med samma författare, i metatanalysen. Båda dessa artiklar har data från amerikanska diagnosregister 2000-2015 som grund [10, 11]. Man fann i denna metaanalys att den relativa risken för IE efter tandprocedurer där profylax givits var 0,41 (0,29–0,57) jämfört med vid procedurer utan profylax [14]. Relevansen av dessa data i ett svenskt perspektiv kan ifrågasättas.

Flera studier visar att bakteriemi från munhålan är vanligt även vid vardagliga aktiviteter såsom tandborstning, användning av tandtråd och tuggning [15]. God tandvård och ett välskött tandkött är viktigt för att minska risken för IE.

Frågan om antibiotikaprofylax för att förebygga IE är kontroversiell och de flesta internationella riktlinjer rekommenderar profylax till högriskgrupper. Högriskgrupper brukar definieras som komplexa medfödda hjärtfel, förekomst av hjärtklaffsprotes, och tidigare IE. Förekomst av CIED ses inte som hög risk. Det är endast i Sverige och Storbritannien som rekommendation om generell profylax har tagits bort. Indikation och omfattning av profylaxen har tvärtom snarast utökats i ESC 2023 till att bl.a. inkludera även endoskopiska undersökningar och åtgärder utan att ny evidens presenteras [6].

## Svenska rekommendationer

De svenska rekommendationerna publicerades av Läkemedelsverket och Folkhälsomyndigheten (dåvarande Smittskyddsinstitutet) i oktober 2012 [16]. I dessa rekommenderas god munhygien och förebyggande tandvård för riskpatienter, medan generell IE-profylax inte bedöms motiverad. En tilläggsrekommendation från mars 2016 betonar att individuell risk-nytta värdering kan övervägas för patienter med hög risk för IE och där en IE skulle kunna få särskilt allvarliga konsekvenser [16].

Vid individuell bedömning kan tidigare genomgången IE och/eller förekomst av hjärtklaffprotes eller komplexa medfödda hjärtfel anses utgöra särskilt hög risk. Om ansvarig läkare bedömer att antibiotikaprofylax är indicerad i ett enskilt fall ska både patienten och dennes tandläkare informeras om detta. Ingrepp där antibiotikaprofylax kan vara aktuellt är tandextraktion, dentoalveolär kirurgi men även tandstensskrapning (deposition).

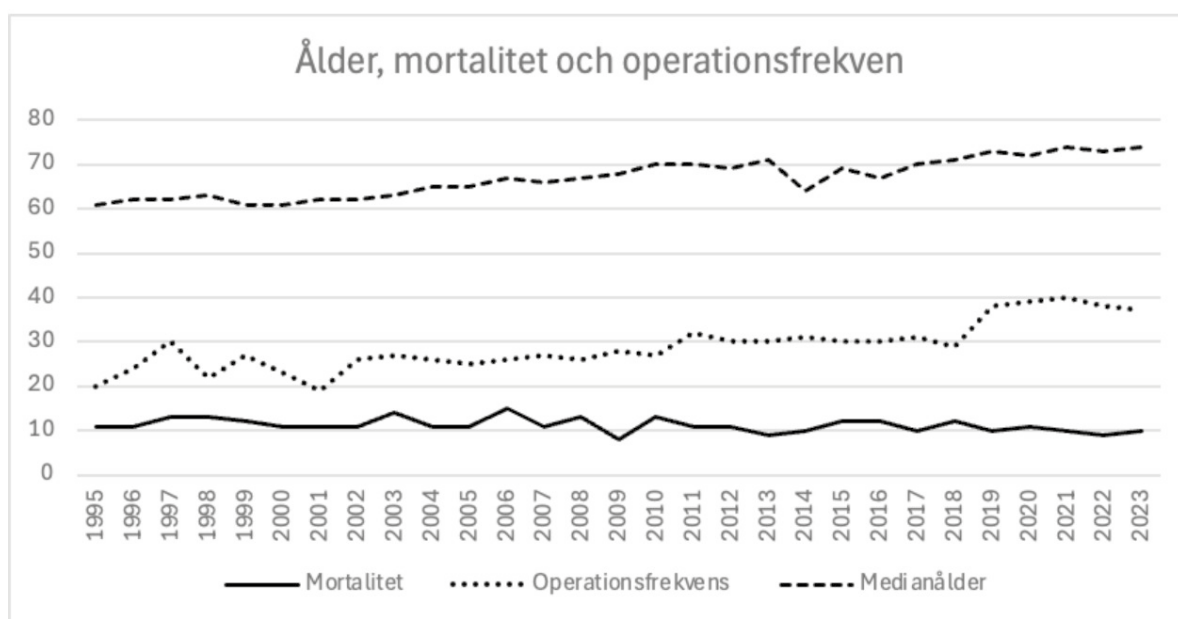
Om profylax bedömts indicerad rekommenderas amoxicillin 2 g (barn 50 mg/kg) som peroral engångsdos 30–60 minuter före ingrepp. Vid pc-allergi rekommenderas istället klindamycin 600 mg (barn 15 mg/kg), medan man i ESC frångått detta preparat.

Uppdatering av de svenska riktlinjerna pågår inom Nationellt programområde (NPO) Tandvård med representanter för Svensk Kardiologisk förening och Svenska Infektionsläkarföreningen som adjungerade experter. Detta kliniska kunskapsstöd förväntas bli publicerat under år 2026.



# Klinisk bild och handläggning

IE är en allvarlig infektion med ca 10% mortalitet i Sverige, lång vårdtid på sjukhus (median 34 dagar) och operationsfrekvens på drygt 35% under aktiv sjukdomsfas (Svenska endokarditregistret 1995–2023) (Figur 1). Svenska endokarditregistret utgör en viktig källa till kunskap om IE i Sverige och till det registret rapporterar alla infektionskliniker sina fall av IE. Majoriteten av patienter med IE vårdas på infektionsklinik men också fall hos personer vårdade på annan klinik bör rapporteras till kvalitetsregistret.



Figur 1. Utveckling av mortalitet, operationsfrekvens och medianålder 1995–2023 bland fall rapporterade till svenska endokarditregistret

IE är en infektion som drabbar det inre hjärtbladet, endokardiet. Sjukdomsbilden varierar beroende på vilken patogen som orsakar infektionen, lokalisering i hjärtat och eventuell förekomst av främmande material. Vänstersidiga hjärtklaffar drabbas oftast men även högersidiga hjärtklaffar, muralt endokardium och hjärtelektroder kan vara involverade.

Diagnosen IE är ofta svår att ställa, då sjukdomen kan presentera sig med många olika symtom. Kännedom om epidemiologi och riskfaktorer är avgörande för att undvika fördröjd diagnos. Incidensen i Sverige är 4–8/100 000 invånare och år [8, 17] vilket motsvarar drygt 650 rapporterade fall årligen till Svenska endokarditregistret. Internationellt varierar den rapporterade incidensen mellan 1,5 och upp till 12/100 000 invånare och år [18]. Trots att incidensen av IE tros ha ökat över tid är det svårt att avgöra hur mycket på grund av förändrade rutiner för diagnostik och rapportering [19]. Incidens korrelerar starkt till ålder och medianålder vid insjuknande i Sverige är runt 74 år idag, jämfört med 65 år i mitten på 1990-talet [20].

Andelen fall av IE som orsakas av viridansstreptokocker har minskat i medel- och höginkomstländer och *S. aureus* är idag den vanligast rapporterade bakteriella etiologin. Även i nordiska och svenska studier ses *S. aureus* i 29–38% av fallen, följt av viridansstreptokocker i 26–31% och enterokocker i 12–18% [16, 21, 22] [20].



Klassiska riskfaktorer för IE är medfödda eller förvärvade klaffel, hjärtklaffprotes, tidigare IE samt inopererade kardiella elektroniska enheter (cardiac implantable electrical device, CIED). En ökande andel patienter saknar dock kardiell predisposition. Så är det ofta vid *S. aureus*-IE som kan ge en akut sjukdomsbild även hos hjärtfriska. Riskfaktorer för *S. aureus*-bakteriemi (SAB) gäller också för IE. Intravenös droganvändning är en annan väldokumenterad riskfaktor med 60 gånger ökad risk jämfört med jämnåriga kontroller [23]. Män drabbas av IE oftare än kvinnor och utgör cirka två tredjedelar av patienterna i de flesta studier. Kvinnor insjuknar i högre ålder, opereras mer sällan och har högre mortalitet [23-27].

Det är viktigt att infektionsläkare har kunskap om skillnader i prognos och handläggning vid olika typer av IE samt arbetar för att säkerställa tillgång till vårdplatser, utredning och kirurgi för dessa patienter.

## Symtomatologi

IE indelas efter lokalisation i hjärtat (vänster- eller högersidig), om nativa klaffar eller klaffproteser är engagerade, samt efter förekomst av infektion i CIED. Symtombilden skiljer sig delvis åt mellan dessa former. Vid vänstersidig IE på nativ klaff (NVE), den vanligaste formen, ses två huvudsakliga förlopp: subakut IE (tidigare *endocarditis lenta*), ofta orsakad av viridansstreptokocker, med ett långsammare och mildare förlopp, samt akut IE med sepsisliknande bild och kort anamnes, oftast orsakad av *S. aureus*.

Feber är det vanligaste symtomet vid IE oavsett lokalisation och typ. Embolisering från vegetationer är vanligt och kan ge upphov till olika symtom och kliniska fynd eller vara asymtomatiska (tysta). Neurologiska symtom ses hos 15–25% av patienterna. Klassiska hudfynd vid IE inkluderar splinterblödningar i nagelbäddar. Andra hudmanifestationer förekommer också, såsom petekier/echymer, mikroabscesser och immunologiskt betingade lesioner. Janeway lesions orsakas av mikroembolisering och brukar vara oömma, medan Oslers knutor utgörs av ömmande, upphöjd rodnade lesioner med typisk lokalisation på fingertoppar och tår och anses vara ett immunologiskt fenomen.

Blåsljud förekommer ofta vid IE men är inte obligat. Vanligast är att patienten har ett känt blåsljud till följd av ett klaffel, vilket då utgör en predisposition för IE. Nyttillkommet blåsljud orsakat av klaffinsufficiens till följd av klaffdestruktion har hög specificitet för IE hos en febril patient men kan saknas initialt och sedan uppkomma under vårdperioden. Insufficiensblåsljud kan vara svåra att upptäcka och döljs ibland av ett kraftigare stenos- eller strömningsbetingat blåsljud. Daglig hjärtauskultation på patienter med grampositiv sepsis rekommenderas. Nyttillkommet insufficiensblåsljud har tidigare varit ett majoriterium för IE men är inte med i de uppdaterade Duke-ISCVID kriterierna.

Utifrån klinisk bild och viktiga skillnader i handläggning har vi i detta vårdprogram valt att dela upp IE i grupperna vänstersidig IE på nativ klaff, protes-IE, högersidig IE samt infektion som engagerar implanterade elektroniska enheter, CIED-infektioner.

### Vänstersidig nativ IE

Vänstersidig NVE utgör 57–67% av alla fall av IE [22]. Dessa patienter kan ha systemisk embolisering, inklusive till CNS, samt riskerar att utveckla hjärtsvikt till följd av klaffdestruktion. Aortaklaffsengagemang ger ofta hjärtsvikt medan IE på mitralisklaffen har en något större tendens att embolisera. Utöver *S. aureus*, viridansstreptokocker och enterokocker kan vänstersidig NVE orsakas av en rad olika bakterier såsom betastreptokocker, HACEK (*Haemophilus* spp, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* och *Kingella*) och svamp.

Patienter med IE orsakad av *S. aureus* och betastreptokocker har i allmänhet sepsisinsjuknande med kort anamnes, akut IE, medan viridansstreptokocker, enterokocker och HACEK ger subakut IE. Ett betydande överlapp i klinisk bild finns dock. Prognosen är sämre för IE orsakad av *S. aureus* än vid övriga agens [28, 29].



## Högersidig IE

Isolerad högersidig IE (utan förekomst av CIED eller vänstersidigt engagemang) drabbar framförallt personer som injicerar droger. Vanligaste etiologin är *S. aureus*. Andelen högersidig IE anges vara 5–10% av alla fall [4] men både högre och lägre siffror förekommer [22, 30]. En studie från Stockholm rapporterade 249 fall av IE per 100 000 personår (2004–2013) hos individer med intravenös droganvändning, varav två tredjedelar var strikt högersidiga [31]. I en annan studie baserad på Svenska endokarditregistret (1995–2015) orsakades 85% av fallen med högersidig IE hos personer som injicerar droger av *S. aureus*. Övriga fall orsakades av viridansstreptokocker, enterokocker, betastreptokocker, KNS, pneumokocker och gramnegativa bakterier [32]. Isolerat högersidigt engagemang utan samtidigt intravenös droganvändning förekommer hos ca en tredjedel av patienterna med högersidig IE i Svenska endokarditregistret. Bland dessa patienter återfinns bl a individer med andra typer av medfödda hjärtfel.

Vid högersidig IE är tricuspidalisengagemang vanligast, med undantag för individer med medfödda hjärtfel där pulmonalisklaffen kan drabbas. Septisk embolisering till lungorna är vanligt förekommande. Ibland ses också embolisering vidare till det stora kretsloppet utan att det säkert behöver betyda att det finns kommunikation mellan höger- och vänstersidan eller att de vänstersidiga klaffarna är drabbade [32]. Förloppet vid högersidig IE kan vara utdraget med kvarstående feber och tillkomst av nya septiska lungembolier med abscessbildning trots adekvat antibiotikabehandling. Korttidsprognosen är dock god med låg sjukhusmortalitet [31]. Spridning till vänstra sidan av hjärtat kan också komplicera förloppet och dessa fall räknas då till gruppen vänstersidig IE.

## Protes-IE

Protes-IE (prosthetic valve endocarditis, PVE) indelas klassiskt i tidig och sen PVE beroende på tidsintervall från föregående klaffkirurgi. Tidsgränserna varierar mellan olika källor (60 dagar, tre månader och ett år), men i aktuella internationella riktlinjer definieras tidig PVE som uppkommen inom ett år efter operationen [6, 33]. Vid peroperativt etablerad infektion anses stafylokocker dominera, men andra hudbakterier förekommer liksom mer virulenta agens som gram-negativa bakterier och svamp. Sena PVE-episoder uppvisar en bakterieflora som liknar den vid NVE, även om KNS också förekommer [6]. *S. aureus* är en vanlig patogen oavsett tidpunkt efter operation och har associerats starkare med PVE i mekanisk klaffprotes medan viridansstreptokocker, enterokocker och KNS var vanligare vid biologisk klaffprotes i en studie baserad på Svenska endokarditregistret. Cutibakterier förekom hos 6% av PVE fallen utan association till tidpunkt [34].

Ett tecken på PVE är tilltagande paravalvulärt läckage eftersom infektionen vanligen etablerar sig i den insydda klaffringen och i lägre utsträckning ger upphov till vegetationer. Små paravalvulära läckage är dock vanliga efter klaffkirurgi, särskilt efter TAVI (transcatheter aortic valve implantation), vilket gör jämförelse med tidigare ultraljud viktig för korrekt tolkning. Symtomen vid PVE är ofta diskreta och ospecifika, vilket kan fördröja diagnosen. PVE har generellt högre mortalitet än NVE [35,36]. Kirurgisk behandling under aktiv infektion är oftare indicerad vid PVE även om konservativ behandling är möjlig. Snabb utredning vid misstanke om IE hos individer med hjärtklaffprotes eller CIED är avgörande och får inte fördröjas. Det är särskilt viktigt att säkerställa blododlingar innan antibiotikabehandling påbörjas, både intravenös och peroral, vid oklar feber i denna patientgrupp.

Ett specialfall av PVE är IE som drabbar TAVI-klaffproteser. Dessa klaffar har använts i knappt 20 år och introducerades ursprungligen för behandling av aortastenosis hos patienter med mycket hög operationsrisk. Eftersom resultaten visat god funktion har indikationen successivt utvidgats [37] och fler individer med förekomst av TAVI kan förväntas framöver. Trots att det finns omfattande stentmaterial i en TAVI-klaff så är risken för dåligt utfall av IE inte påtagligt högre än vid andra proteser [38].



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

Misstanke om infektion i en CIED kan uppkomma i olika kliniska situationer, med såväl lokala som systemiska infektionssymtom eller andra fynd som talar för elektrodengagemang [39]. Incidensen av CIED-infektion ökar, dels i absoluta tal, dels i relation till antal implanterade system. Bidragande orsak till detta är att olika typer av CIED implanteras hos äldre och mer sårbara patienter med kända riskfaktorer för infektion, såsom diabetes, njursvikt, kroniskt obstruktiv lungsjukdom och immunsuppression.

Mikrobiologiskt spektrum vid CIED-infektion liknar det vid PVE. Stafylokokker (*S. aureus* och KNS) är orsaken i 66–94% av fallen [39-41].

## Komplikationer vid IE

### Hjärtsvikt

Den vanligaste komplikationen till IE är hjärtsvikt, vilket beroende på definition anges uppträda hos ca 40% av patienterna i äldre studier [42, 43]. I moderna sammanställningar [44-46] och i Svenska endokarditregistret [20] rapporteras runt 30% medan andelen är avsevärt lägre i studier där man använt en striktare definition av hjärtsvikt [21, 22]. IE-relaterad hjärtsvikt kan orsakas av ny eller förvärrad klaffinsufficiens, chordaeruptur, klaffperforation eller paravalvulärt läckage vid PVE. Även sepsisrelaterad myokardpåverkan samt infektionsrelaterad exacerbation av kronisk hjärtsvikt kan bidra till den kliniska bilden. Nyttillkommen hjärtsvikt till följd av klaffdestruktion och ökat läckage är den vanligaste operationsindikationen vid IE (se kapitlet om operationsindikationer).

### Embolier

Många extrakardiella komplikationer vid IE orsakas av embolisering från vegetationer. Andelen patienter med IE som drabbas av symptomgivande embolier varierar mellan studier och beror på vilken population som studerats samt definition och diagnostik. Vanligen rapporteras förekomsten ligga på omkring en tredjedel av patienterna [47-50]. I Svenska endokarditregistret (2008–23) anges en andel på 27%.

Cirka hälften av alla embolier engagerar centrala nervsystemet (CNS), men alla organsystem kan drabbas. Samtidig spondylit ses hos upp till 15% och även andra osteoartikulära infektioner förekommer [51-53]. Lungembolisering är mycket vanligt vid högersidig IE [32]. Många embolier är asymtomatiska och upptäcks enbart vid systematisk bilddiagnostik, t.ex. till CNS [54, 55] eller bukorgan [56, 57]. Embolier inträffar vanligen tidigt i förloppet [58]. Hög embolirisk ses vid *S. aureus*-IE, mitralengagemang och vid stora, rörliga vegetationer [58-61].

Tidig diagnos av IE och snabbt insatt, effektiv antibiotikabehandling är enda säkerställda sättet att medikamentellt minska embolirisk. Embolirisk avtar markant under den första behandlingsveckan [58, 61, 356]. Hjärtklaffkirurgi i syfte att avlägsna vegetationer och därigenom minska risken för embolisering rekommenderas tidigt i förloppet vid stora vegetationer, särskilt om embolisering redan har inträffat. Tidsfönstret för kirurgi vid indikation embolirisk, liksom tröskelvärdet för vegetationsstorlek som motiverar kirurgi, har successivt justerats i riktlinjer och kommenteras vidare i avsnittet om operationsindikationer. En sydkoreansk studie visade minskad embolirisk vid operation inom tre dygn, dock utan påverkan på mortalitet. Det bör också noteras att den studerade populationen skiljer sig från en svensk endokarditpopulation [62]. En nordisk öppen randomiserad studie av operation vid IE pågår.

### Neurologiska komplikationer

Neurologiska manifestationer vid IE leder till varierande symtom och det är vanligt att flera patofysiologiska mekanismer och kliniska manifestationer förekommer parallellt. En kombination av diskreta fokala symtom, påverkat sensorium och huvudvärk är inte ovanligt. Ischemiska infarkter är vanligaste skadetypen. Infektiösa



manifestationer (meningit, abscess, infektiösa aneurysm) och hemorragiska komplikationer (intracerebral blödning, sekundär hemorragisk omvandling av ischemisk stroke, ruptur av infektiösa aneurysm) ses också. Det finns argument som stödjer att olika CNS-manifestationer vid IE är ett kontinuum från mikro- till makroembolisering [63].

I en sammanställning anges ischemiska infarkter förekomma hos 20–40% av patienter med IE och intracerebral blödning hos 4–27%, där de flesta studier anger siffror i nedre delen av detta spann [64]. Vidare ses infektiösa (tidigare benämnt mykotiska) aneurysm hos 2–4% av patienterna, hjärnabscess hos 1–7% och meningit hos 1–20%. Incidens i det högre intervallet återfinns i äldre studier då LP var en vanligare undersökning vid oklara neurologiska symtom. Utöver symptomgivande cerebrala komplikationer förekommer asymtomatiska CNS-lesioner hos ca 30% av patienter med IE som undersöks systematiskt i prospektiva studier [54, 55, 65].

Risken för neurologiska komplikationer är speciellt hög vid vänstersidig *S. aureus*-IE, där upp till hälften av patienterna kan drabbas av symptomgivande CNS-engagemang. Vid meningit orsakad av *S. aureus* eller enterokocker bör underliggande IE misstänkas. Även om risken för nya neurologiska händelser minskar snabbt efter insatt antibiotikabehandling kvarstår en förhöjd risk för ischemisk stroke i upp till två år efter infektionen [66, 67]. Mortalitet är högre hos patienter med symptomgivande neurologiska händelser [48] medan tyst cerebral embolisering inte tycks påverka mortaliteten [65, 68].

### Infektiösa aneurysm

Infektiösa (mykotiska) aneurysm anses uppstå genom septisk embolisering till vasa vasorum i artärernas kärlvägg, vilket leder till destruktion av kärlväggens struktur. De kan förekomma i kroppens samtliga större artärer och lokaliseras vanligen vid kärlbifurkationer. Infektiösa aneurysm ger sällan symtom om de inte rupturerar, vilket, om en cerebral artär engagerats, oftast orsakar en subarachnoidalblödning. Data talar för att asymtomatiska aneurysm i stor utsträckning läker under pågående antibiotikabehandling [69]. Infektiösa aneurysm anses vanligare vid viridansstreptokokk-IE än vid *S. aureus*-genes [70]. Andelen patienter med IE som drabbas av ruptur av intracerebrala aneurysm är låg men förekomst av tysta infektiösa aneurysm är inte ovanligt när systematisk MR angiografi görs [55]. Rutinmässig screening för intracerebrala eller andra visceral infektiösa aneurysm rekommenderas inte. Däremot bör underliggande aneurysm efterforskas vid intracerebral blödning.

### Immunologiska och mikroemboliska komplikationer

Bland immunologiska manifestationer karaktäristiska för IE inkluderas i nuvarande diagnostiska kriterier glomerulonefrit, Oslers knutor, Roth spots och förekomst av reumatoid faktor. Oslers knutor utgörs av ömmande röda förändringar, främst på fingertoppar och tår, och anses bero på vaskulit. Roth spots är hemorragiska fläckar med blekt centrum lokaliserade i retina. Subunguala splinterblödningar anses också vara immunologiskt betingade men är mindre specifika för IE.

Janeway-lesioner, oömma makulopapulära förändringar i hand- och fotsulor, innehåller histologiskt mikroabscesser och räknas som vaskulära fenomen. Även petekier och purpura har embolisk eller mikrovaskulär genes, och dessa termers används sannolikt oftare i svenskt kliniskt språkbruk idag. Hudmanifestationer (exklusive splinterblödningar men inklusive purpura) förekom hos 12 % av patienterna i en studie [71].

Glomerulonefrit vid IE är sannolikt ovanligt (<2%) men också potentiellt underdiagnostiserat. I en fransk studie av biopsiverifierad glomerulonefrit hos 50 patienter med IE 2001–2011 var akut njursvikt och hematuri vanligaste fynden. Komplementdeposition var vanligare än förekomst av IgG deposition [72].

Förekomst av reumatoid faktor och andra ospecifika autoantikroppar är inte ovanligt vid subakut IE [73], liksom laboratorieavvikelser såsom sänkta komplementnivåer och polyklonal IgG-ökning [74]. Immunologiskt betingade organmanifestationer som reaktiv artrit och splenomegali förekommer. I en japansk studie rapporterades



immunologiska manifestationer hos 32% av patienterna och dessa var associerade med lägre sjukhusmortalitet [75]. I svenska registerdata är rapporterad förekomst betydligt lägre, vilket kan bero på både verklig skillnad, olika definitioner och bristande klinisk uppmärksamhet.

### Feber under behandling

Feber under pågående behandling är vanligt och kan ha varierande genes. Okontrollerad kardiell infektion behöver övervägas i första hand, men extrakardiellt infektionsfokus, nosokomial infektionskomplikation (t.ex. nosokomial pneumoni, CVK-relaterad infektion eller kateterrelaterad urinvägsinfektion), allergisk/toxisk reaktion mot betalaktamantibiotika och trombos är viktiga differentialdiagnoser. I en svensk studie rapporterades kvarstående (> 1 vecka) eller återkommande feber senare i förloppet hos 57 % av patienterna [76]. Hos dem med kvarvarande feber >1 vecka var orsaken vanligen fortsatt kardiell infektion (60%), medan återkommande feber i 70 % av fallen berodde på en toxisk eller allergisk reaktion mot antibiotika, så kallad betalaktamfeber [77].

Betalaktamfeber kommer typiskt efter 2–3 veckors behandling med högdos parenteral betalaktamantibiotika och kan förutom feber ge upphov till utslag, leuko- och trombocytopeni, eosinofili, CRP-stegring och injektionsrelaterade obehag [78]. Korrelation mellan plasmakoncentration och risk för betalaktamfeber förelåg inte i en svensk studie där detta undersöktes [78]. Ibland kan byte från penicillin till annan betalaktam fungera under den aktuella behandlingen. Betalaktamfeber kontraindicerar inte mot användning av samma preparat vid senare infektioner.

I en holländsk studie framkom att en kvarstående CRP-stegring mot slutet av behandlingen inte motiverar förlängd iv antibiotikabehandling [79], utan sannolikt oftast speglar kvarvarande inflammatorisk aktivitet av annan genes.

### Njurpåverkan

Akut njursvikt anges förekomma hos knappt hälften av patienter med IE [80, 81] och är främst associerat med patientfaktorer som inte går att påverka, men även med agens, förekomst av embolisering, immunologiska komplikationer och grad av hemodynamisk påverkan. Njurpåverkan kan också vara en biverkan av antibiotikabehandlingen, där detta finns visat för aminoglykosid och vankomycin [82]. Retrospektiva data talar även för att isoxazolympenicilliner har en åtminstone akut påverkan på njurfunktionen, vilket också visats i en öppen randomiserad studie avseende SAB under det senaste året [83].

## Vårdnivå och andra aspekter

### Var ska patienten vårdas?

IE-sjukdomens komplexitet i diagnostik, behandling och uppföljning ställer stora krav på kompetens från omvårdnadsnivå till spetskompetenser i högspecialiserad vård. Enheter som handlägger och behandlar IE bör därför ha en god erfarenhet och intresse för sjukdomen som genomsyrar hela vårdkedjan [6]. Nya behandlingsriktlinjer med polikliniserad behandling ställer krav på utveckling av sjukvårdsorganisationen och innebär nya utmaningar för behandlande vårdteam kring individuella risk- och nyttabedömningar [84, 85]. Det finns många utmaningar med att ge optimal vård och samtidigt ha en resursmedvetenhet för att göra kloka kliniska val [86, 87].

I Sverige vårdas merparten av patienter med IE huvudsakligen på infektionskliniker medan de i vissa andra länder omhändertas på kardiologiska eller internmedicinska enheter. Ett nära och gott samarbete med kardiologisk enhet behövs under utredningen samt då patienter har behov av telemetriövervakning under sin vårdtid. Data från endokarditregistret visar goda resultat på utläkning och överlevnad i Sverige i jämförelse med



internationella rapporter [16, 88]. ESC23 rekommenderar centralisering av vården vid IE till lokala centra som har en upparbetad väg för tidig, och upprepad, kommunikation med högspecialiserad vård med operationskompetens [6]. Infektionskliniker i Sverige kan ses som sådana lokala centra och patienter med IE bör helst vårdas på infektionsklinik om den kliniska bilden inte motsäger det.

### Multidisciplinär handläggning av patienter med IE

I takt med tillkomst av nya terapeutiska och diagnostiska möjligheter ger ett multidisciplinärt förhållningssätt förutsättningar för mer välavvägda bedömningar. Sådana kan gälla indikation för kirurgisk behandling men även behov av kompletterande utredning. I internationella riktlinjer förordas etablerande av IE-team, centraliserade till specialiserade enheter med thoraxkirurgisk kompetens [6, 33]. I en kanadensisk metaanalys har resultaten av ett införande av IE-team sammanfattats med att tid till kirurgi har kortats och den tidiga mortaliteten har minskat. Det gick inte att värdera långtidsresultaten. De ingående studierna redovisar inte vilka patienter som förflyttas till specialenheter eller hur det sker [89].

IE-team har etablerats på flera håll i Sverige men utvärdering av resultat saknas ännu [90]. Det finns ett värde i att samarbetet sker i definierade team för att erfarenhet och kommunikationsstrukturer ska byggas upp. Det finns ett behov av att regionerna har goda samarbetsformer mellan vårdande och opererande kliniker för att erbjuda en jämlik vård över landet. IE-konferens är ett exempel på en sådan samarbetsform och kan ge möjlighet till fördjupad multidisciplinär bedömning av utredningsgång och behandling i komplexa fall.

### Multiprofessionellt omhändertagande med patienten i centrum

Det finns en ökad medvetenhet och strävan inom hälso- och sjukvården att vård ska bedrivas på ett personcentrerat sätt och det anses bidra till god och säker vård. Personcentrerad vård och delat beslutsfattande är begrepp som innebär att personen som vårdas sätts i centrum och behandlas som en unik individ. Kärnelementen i delat beslutsfattande inkluderar informationsutbyte där behandlingsalternativens för- och nackdelar förklaras och patienten delar sina preferenser och värderingar i en gemensam diskussion som leder fram till ett beslut som sedan dokumenteras. Skriftlig information kan med fördel komplettera informationen för att hjälpa patienten att förstå. Fattade beslut följs sedan upp och justeras efter behov [91].

Vid IE är personcentrerad vård och delat beslutsfattande särskilt viktiga på grund av sjukdomens allvarliga prognos och komplexa behandling. Aspekter att beakta i vården av personer med IE rör respekten för patienten så att vården anpassas efter patientens behov, att patientens närstående involveras i vårdprocessen, att kontinuitet och samordning av vården eftersträvas med minimering av antal vårdgivare och överföringar mellan vårdenheter samt att tydlig information och utbildning om sjukdomstillståndet, behandlingsalternativen och prognosen prioriteras. Att stötta patientens välbefinnande och minska obehag bör också vara centralt. För att åstadkomma detta behöver sjukdomens olika aspekter vara välkända bland alla professioner som vårdar patienten [6, 92].

Ett delat beslutsfattande är särskilt viktigt i samband med beslut kring poliklinisering av antibiotikabehandlingen. Patient och närstående ska involveras och hänsyn bör tas till deras förutsättningar med hänsyn till exempelvis transport och egenvårdsförmåga. För att övervaka möjliga komplikationer är det viktigt att informera och utbilda patienter och vårdgivare om tecken och symtom på sjukdomsprogression eller återfall både på kort och lång sikt. Den hälsorelaterade livskvaliteten är ofta nedsatt hos personer som genomgått IE och många utvecklar ångest, depression eller posttraumatiskt stressyndrom efter behandling. Detta kan kräva insatser från andra professioner eller enheter.

Utgången vid IE är ofta oviss och IE kan inte alltid botas. Ett palliativt förhållningssätt syftar till lindring genom att förbättra livskvaliteten för patienter och deras familjer som står inför problem associerade med



livshotande sjukdom i form av IE. Detta förhållningssätt inkluderar ett holistiskt, behovsbaserat perspektiv med målen att bedöma och förbättra symtomhantering, kommunikation, avancerad vårdplanering samt såväl psykosociala som andliga behov [93].

#### Faktaruta 1. Vårdnivå och andra aspekter av vård vid IE

Vård av patient med IE bör ges på enhet med kunskap om IE såsom en infektionsklinik.	B II
Rutiner för tidigt och vid behov upprepat multidisciplinärt samarbete såsom IE-team bör finnas.	B II
Personcentrerad vård och delat beslutsfattande bör vara ledord i vårdutveckling mot god vårdkvalitet.	B II

## Diagnostik

### Mikrobiologi

#### Volym blod

Blodvolymen är den enskilt viktigaste faktorn för att påvisa mikroorganismer vid blododling [94]. Vid klinisk misstanke om IE rekommenderas tre blododlingar à 20 ml innan empirisk behandling [95]. Vid bakteriemi kan etiologiskt agens påvisas i de första två blododlingarna i 90% av fallen [95, 96]. *S. aureus* kan påvisas redan vid en odling i 90% av fallen, medan enterokocker och viridansstreptokocker kan kräva fler blododlingar [97]. Vid klinisk misstanke om IE där blododlingar tagits och ännu inte svarats ut kan upprepad blododling vara av värde förutsatt att behandling inte påbörjats. Blododlingarna kan tas med ett stick enligt klinisk rutin [5, 98].

#### Odlingsmetodik

Andelen positiva odlingar minskar om patienten fått antibiotika inom två veckor före blododling. Viridansstreptokocker växer sällan vid blododling första veckan efter given betalaktamantibiotikum, medan t.ex. *S. aureus* har större benägenhet att växa fram [23]. Inkubation av blododlingar vid misstänkt IE ska pågå i minst fem dagar [96, 99, 100], men bör ökas till tio dagar vid förekomst av främmande material i hjärtat eller misstanke om långsamväxande bakterier såsom cutibakterier eller *Brucella*. Misstanke om brucellos ska anges på odlingsremiss, då framodlad *Brucella* innebär risk för laboratoriesmitta. IE-patogener såsom *S. aureus*, viridansstreptokocker och *E. faecalis* har samtliga en mediantid till blododlingspositivitet kring 12 timmar [101-103].

Kontrollodling 72 (48–96) timmar efter insatt behandling rekommenderas vid bakteriemi med *S. aureus* och kan även övervägas vid enterokockbakteriemi [104, 105]. Sådan kontrollodling bör tas före nästa antibiotikados då koncentrationen av antibiotika är som lägst. Förekomst av bakterier vid upprepad blododling är en riskfaktor för IE vid *S. aureus*-bakteriemi [104, 106]. Omslagstiden i blododlingen som ofta benämns ”tid till positivitet” är ett indirekt mått på mängden bakterier i blodet. En kort omslagstid är förknippad med ökad risk för IE vid bakteriemi med *S. aureus* [101]. Omslagstiden påverkas av faktorer såsom blododlingssystem, logistik vid transport av blododlingar till inkubator, eventuell pågående antibiotikabehandling och blodvolym/flaska och därför kan resultat från studier vara svåra att generalisera.



Riktlinjer för hur laboratorerna ska svara ut resistensbesked för IE-orsakande bakterier har förändrats över tid, vilket styrs av EUCAST och anpassas till nordiska behandlingstraditioner av NordicAST. Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF) publicerar årligen en rekommendation om vilka preparat som bör ingå och svaras ut vid resistensbestämning av blodisolat [107], vilken utgör grunden för resistensbesked vid bakteremi. Rekommendationen tar hänsyn till behandlingsmässiga och Strama-relaterade behov samt till kraven på epidemiologisk övervakning. Eftersom misstanke om IE ofta inte kommuniceras genom blododlingsremisserna är personlig kontakt mellan behandlande läkare och det mikrobiologiska laboratoriet viktig när behov av tillägganalyser, kopplat till IE, krävs. Av denna anledning fryses blodisolat på laboratoriet så att ytterligare testning kan genomföras om behov för det uppkommer. Som ett stöd i det lokala arbetet mellan infektionsklinikerna och de mikrobiologiska laboratorerna har nedanstående tabell tagits fram för de antibiotikapreparat som det bör ges ett resistensbesked för hos patienter med IE (i samråd med RAFs representanter för Föreningen för Klinisk Mikrobiologi). Förslag på ytterligare testning vid behov anges också. För flera preparat, aktuella vid tex peroral behandling av IE, saknas SIR-gränser och besvaras därför med kommentar om förvärvad resistens föreligger eller inte. Om isolatet saknar resistensmekanismer benämns det som att isolatet tillhör vildtypspopulationen. Metoder för att resistentesta för vissa preparat (som t ex daptomycin, dalbavancin och penicillin för *S. aureus*) finns inte tillgängliga på alla laboratorier. Överväg därför noga indikationen för testning och för en lokal dialog.

Tabell 3. Resistentestning av isolat vid IE

Bakterieart	Lämplig testning på alla isolat vid stark misstanke om IE	Möjliga tillägg efter speciellt önskemål
<b>Viridansstreptokocker</b>	Bensyl-pc/amoxicillin (SIR) Aminoglykosid (HLAR <sup>1</sup> eller inte) Moxifloxacin (wt <sup>2</sup> eller inte)	Vankomycin (SIR) Rifampicin (wt eller inte)
<b><i>S. aureus</i></b>	Isoxazolyl-penicillin (SIR) Bensyl-pc <sup>3</sup> (SIR) Rifampicin (SIR) Kinolon (SIR) Linezolid (SIR)	Aminoglykosid (wt eller inte) Daptomycin (SIR) Vankomycin (SIR) Dalbavancin (SIR)
<b>KNS</b>	Isoxazolyl-penicillin (SIR) Bensyl-pc (SIR, bara <i>S. lugdunensis</i> ) Rifampicin (SIR) Kinolon (SIR) Linezolid (SIR) Daptomycin (wt eller inte) Vankomycin (SIR)	Aminoglykosid (wt eller inte) Dalbavancin (SIR)
<b><i>E. faecalis</i></b>	Ampicillin (SIR) Aminoglykosid (HLAR <sup>1</sup> eller inte) Moxifloxacin (wt <sup>2</sup> eller inte) Linezolid (SIR)	Daptomycin (SIR) Vankomycin (SIR)

<sup>1</sup>High level of aminoglycoside resistance    <sup>2</sup>Wild type    <sup>3</sup> Alla laboratorier har inte satt upp metodiken



Viridansstreptokocker med nedsatt känslighet för penicillin som klassificeras som I (MIC 0,5-1) svaras vid IE ut med kommentar om att det behövs kombinationsterapi med annat aktivt preparat. Detta beror på att EUCAST infört diagnosspecifika brytpunkter för vissa diagnoser, bakterier och antibiotika. Vid andra infektioner besvaras sådana viridansstreptokocker med nedsatt känslighet som I, utan kommentar, liksom tidigare.

En så noggrann artbestämning som möjligt av alla bakterier som identifieras i blodet vid misstänkt IE är önskvärd, då risken för IE varierar med bakterieart. I begreppet viridansstreptokocker, som används på många ställen i vårdprogrammet, avser vi de grupper och arter som anges i tabell 4 nedan. Exakt artbestämning av viridansstreptokocker, särskilt inom bovisgruppen, är svår men bestämning till gruppnivå är oftast möjlig och tillräcklig. I tabell 4 redogörs för grupper, arter av bakterier och risk för att vara förknippade med IE [108-115].

Vid växt av KNS i mer än en blododlingsflaska hos patient med misstänkt IE är det viktigt att beakta om alla flaskor innehåller samma bakterieart eller om det kan vara frågan om polymikrobiell bakteriemi, vilket talar emot IE (B III). Vidare är det av betydelse att identifiera *S. lugdunensis* (också en KNS) som kan orsaka IE med en klinisk bild som mer liknar *S. aureus* [116-118]. En generell rekommendation är att alltid spara blodisolat vid IE för eventuella senare tester.

Tabell 4. Artindelning av viridansstreptokocker och andra endokarditagens och risk för IE

Grupp	Art	Risk för IE	Kommentar
<b>Streptokocker</b>			
<b>Anginosus (tid milleri)</b>	<i>S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius</i>	Låg <sup>1</sup>	Ofta bukfokus, abscesser
<b>Bovis</b>	<i>S. gallolyticus (subspecies gallolyticus/pasteurianus/macedonicus), S. infantarius, S. alactolyticus, S. lutetiensis och S. equinus</i>	Hög	Risk för tarmmalignitet, framförallt <i>S. gallolyticus ssp. gallolyticus</i> . Svårt att artbestämma.
<b>Mitis</b>	<i>S. mitis, S. cristatus, S. peroris, S. australis, S. infantis, S. sinensis, S. parasanguinis och S. oralis</i>	Medel	Vanligaste viridansstreptokockgruppen vid bakteriemi
<b>Mutans</b>	<i>S. mutans, S. sobrinus, S. criceti, S. rattus, S. downei och S. macace</i>	Hög	<i>S. downei</i> räknas ibland som egen grupp
<b>Salivarius</b>	<i>S. salivarius, S. vestibularis, S. thermophilus</i>	Låg	
<b>Sanguinis (tid sanguis)</b>	<i>S. sanguinis, och S. gordonii</i>	Hög	Tidigare del av mitisgruppen
<b>Andra streptokocker och streptokocklika</b>	<i>S. agalactiae, S. dysgalactiae, Abiotrophia, Granulicatella, Aerococcus urinae, Aerococcus sanguinicola, Gemella</i>	Låg Mycket låg Hög Medel Medel Låg Medel	Mjukdelsinfektion
<b>Stafylokocker</b>			
<b>Koagulaspositiva</b>	<i>S. aureus, S. argenteus</i>	Medel	Vanligaste agens.
<b>Koagulasnegativa</b>	<i>S. epidermidis, S. hominis, S. capitis, S. caprae, S. pettenkoferi, S. lugdunensis</i>	Låg Hög	Framförallt PVE Ofta akut IE

<sup>1</sup>Denna indelning ska inte ses som absolut, men som riktmärke innebär "låg risk" någon enstaka procent, "medelhög risk" mellan 5 och 10 % och "hög risk" >10 %



<b>Enterokocker</b>			
	<i>E. faecalis</i>	Hög	Okänt primärfokus särskilt hög risk
	<i>E. faecium, E. durans, E. cassiliflavus, E. gallinarum</i>	Låg	Ofta fokus i buk eller gallvägar
<b>HACEK</b>			
	<i>Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium</i>	Hög	<i>H. influenzae</i> räknas inte till HACEK-gruppen.
	<i>Eikenella, Kingella</i>	Medel	

## Serologisk diagnostik

Serologisk diagnostik bör övervägas vid blododlingsnegativ IE med misstanke om *Brucella spp*, *Bartonella spp* och *Coxiella burnetii* (Q-feber). I Sverige är dessa agens extremt ovanliga orsaker till IE. Möjlighet att påvisa signifikant titerstegring från akut- till konvalescentserum saknas i regel, då serologi ofta tas relativt sent i sjukdoms-förloppet. Allmänt kan sägas att serologisk diagnostik kan avstås vid blododlingsnegativ IE hos patienter som erhållit antibiotika innan blododling och som svarar på given behandling.

*Bartonella spp.* orsakar 3% av IE i Frankrike [119], men inget fall av IE kunde påvisas med serologi i en svensk studie från 80–90 talet i Göteborg [120]. *Bartonella quintana* överförs till människa från loppor och har orsakat utbrott av femdagarsfeber i samband med krig (skyttegravsfeber) eller hos hemlösa. IE med denna bakterie drabbar typiskt personer med nedsatt immunförsvar och kronisk alkoholism [119]. *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 [121]. Serologi utförs för närvarande på klinisk mikrobiologi i Uppsala.

*Brucella* överförs från djur framförallt via kontaminerade opastöriserade mjölkprodukter i endemiska områden (Mellanöstern, Turkiet, Syd- och Centralamerika, Centralasien, Nordafrika och Karibien). *Brucella* kan växa ut i blododlingar men kräver oftast förlängd inkubation till 10 dagar. Observera att framodlad *Brucella* innebär risk för laboratoriesmitta varför misstanke om brucellos ska anges på odlingsremissen. Serologisk undersökning för *Brucella* görs på Folkhälsomyndigheten.

*Coxiella burnetii* som orsakar Q-feber är en vanlig orsak till blododlingsnegativ IE i många länder men är mycket ovanlig i Sverige [120]. *C. burnetii* antikroppar återfinns framförallt hos kor i södra Sverige och på Gotland medan seroprevalensen hos andra djur är låg [122]. Ett större utbrott av Q-feber skedde i södra Holland mellan 2007 och 2010 med 4000 rapporterade fall kring gårdar med smittade getter. Bakterien kan genom sin förmåga till sporbildning överleva lång tid i miljön och spridas långa sträckor med vinden och på så sätt ge upphov till nya fall. Serologi för *Coxiella* utförs på Folkhälsomyndigheten.

## Molekylärbiologisk diagnostik

Det finns molekylärbiologiska metoder för identifiering av bakterier och jästsvampar i blod men ingen sådan teknik har nått bred klinisk användning. I utvalda fall av blododlingsnegativ IE kan molekylära metoder användas för att upptäcka relevanta IE-patogener i blod [123, 124]. Generellt kan sägas att riktade molekylära analyser för specifika patogener har högre känslighet än generella metoder såsom PCR för 16S rRNA eller ITS (svamp). Molekylär analys för specifika patogener eller 16S rDNA på färskt EDTA-blod kan i undantagsfall övervägas. Metagenomisk sekvensering av DNA i blod har också använts i forskningssammanhang och lett fram till etiologisk diagnos i vissa fall av blododlingsnegativ IE. Sådana metoder finns inte i klinisk rutin och är kostsamma. Val av molekylärbiologisk metod sker i samråd med respektive mikrobiologiska enhet, som bör kontaktas före provtagning.



# Diagnostik av hjärklaffar

Växt i klaffodling ger möjlighet att få etiologiskt agens identifierat och resistensbestämt och är av störst värde vid samstämmighet med tidigare blododlingar eller molekylärbiologisk metod. Positiv klaffodling utgör också ett patologiskt kriterium och definierar IE-diagnosen. Odlingsfynd från hjärklaff kan påverka längden av postoperativ antibiotikabehandling.

Molekylärbiologisk metod har högre sensitivitet och specificitet än klaffodling [125, 126]. För diagnostik av patienter med misstänkt blododlingsnegativ IE rekommenderas därför 16S rDNA (bakterier) och ITS (svamp) sekvensering. Observera att bakterie-DNA kan hittas flera år efter utläkt IE [127].

Histopatologi har hög specificitet och är referensmetod men har relativt låg sensitivitet [128]. Det är av vikt att vävnaden som analyseras kommer från de mest skadade områdena. Patologi behöver inte utföras rutinmässigt men kan ha värde vid blododlingsnegativ IE.

Det är av stor vikt att man på operationsavdelningar utvecklar rutiner så att rätt klaffanalyser blir utförda på ett korrekt och standardiserat sätt.

## Faktaruta 2. Mikrobiologi

Tre blododlingar på vardera 20 ml (en blododling utgörs av en aerob och en anaerob flaska) initialt.	A II
Inkubering av blododlingar ska pågå i minst 5 dygn.	A II
Inkubering av blododlingar i minst 10 dygn vid främmande material.	B III
Upprepad blododling efter 72-timmars behandling vid <i>S. aureus</i> bakteriemi för riskvärdering.	A II
Rutin för resistensbestämning anpassad för isolat som misstänks orsaka IE.	B II
Serologi vid IE med negativ blododling utan föregående antibiotikabehandling.	B II
Molekylär analys av hjärklaff för diagnos vid negativ blododling.	A II
Odlingsfynd från hjärklaff kan påverka längden av postoperativ antibiotikabehandling.	B II

## Biokemiska laboratorieanalyser

Inga rutinlaborationer är specifika för IE och här kommenteras biokemiska analyser som används rutinmässigt i Sverige. Det är viktigt att beakta dynamiken vid värderingen av analysernas resultat. I flera studier har man verifierat att såväl CRP-stegring kan användas som del i diagnostik och uppföljning av behandlingssvar vid IE. I en studie från Göteborg påvisades CRP stegring hos 96% av patienterna [129]. Högre CRP-värden sågs vid NVE än vid PVE samt vid IE orsakad av *S. aureus* jämfört med andra etiologier. IE utan biologiskt inflammationssyndrom är ovanligt och <3% av patienter med IE uppvisade CRP <20 i en retrospektiv fransk studie [130].

Procalcitonin som markör för IE har inte visats ha högre specificitet jämfört med CRP [131]. Andra inflammations- eller hjärtspecifika markörer har undersökts i mindre studier utan adekvata kontrollgrupper men NT-pro-BNP kan vara en prognostisk markör vid IE [132].



Mot bakgrund av ovanstående föreslås att CRP följs regelbundet som ett mått på behandlingsvar. Blodstatus bör följas 1–2 gånger per vecka p.g.a. risk för betalaktamreaktion med neutropeni [77]. Risk för myelosuppression föreligger också vid behandling med linezolid. Regelbunden kontroll av kreatinin är viktig då potentiellt njurtoxiska läkemedel ges. Vid behandling med daptomycin finns risk för myosit, myoglobinemi och rbdomyolys varför CK ska följas 1–2 ggr per vecka. Eosinofil pneumoni ses också och differentialräkning av leukocyter bör göras liberalt, även om eosinofili inte är obligat vid detta tillstånd. När rifampicin ingår i behandlingen bör leverstatus följas 1–2 ggr per vecka. Samtidig behandling med warfarin innebär stor risk för interaktioner varför PK/INR då måste följas noga.

#### Faktaruta 3. Rutinblodprovstagnning vid IE

CRP, blodstatus och kreatinin 1–2 gånger per vecka.	A II
Vid rifampicin leverstatus och vid daptomycin CK 1–2 ggr per vecka.	AII
Vid samtidig behandling med vissa antibiotika (framförallt rifampicin) och warfarin ska PK/INR följas noga.	A III

## Klinisk fysiologisk diagnostik

### Elektrokardiogram (EKG)

EKG bör tas på alla patienter med IE. Ett nytillkommet eller progredierande retledningshinder tyder på engagemang av retledningssystemet och kan ses vid aortarotsabscess, ibland som första symtom [133]. EKG-undersökning bör upprepas under behandling, tätare vid aortaklaffsengagemang. EKG har god specificitet men låg sensitivitet avseende abscessutveckling [134-136] Vid känd aortarotsabscess, där kirurgi beslutats, ska telemetriövervakning övervägas. Utöver abscessutveckling med retledningshinder kan EKG visa på hjärtinfarkt sekundärt till septisk embolisering från vänstersidig IE eller på perikardit.

#### Faktaruta 4. EKG

EKG som inkomstprov på samtliga patienter med IE.	A II
Upprepade EKG vid aorta-IE för att upptäcka abscessutveckling.	B II
Överväg telemetri i avvaktan på kirurgi vid känd aortarotsabscess.	C III

## Ekokardiografi

Ekokardiografi (UCG/UKG) är den viktigaste bilddiagnostiska metoden för att påvisa och karaktärisera IE-relaterade hjärtförändringar. Den ger både strukturell och funktionell information samt används för att bedöma komplikationer och prognos. När Duke kriterierna infördes 1994 [2] blev ekokardiografiska fynd ett av två kliniska huvudkriterier, vilket har bibehållits i senare uppdateringar [3-6]. Det vanligaste fyndet vid IE är vegetationer, men även andra lesioner är typiska. En sammanställning över möjliga fynd med olika bildgivningsmetoder finns i tabell 5.

Ekokardiografi har begränsningar då ljudvågor endast passerar vätskefyllda vävnader, vilket kan försvåra undersökning vid exempelvis mellanliggande lungvävnad. Klaffproteser reflekterar ultraljudet och skapar ekoskuggor som döljer bakomliggande strukturer. Upplösningen beror på ultraljudets frekvens – högre frekvenser ger bättre detaljrikedom men kortare penetrationsdjup. Vid transesofageal ekokardiografi (TEE) placeras sändaren närmare hjärtat, vilket möjliggör högre frekvens och bättre bildkvalitet, särskilt vid undersökning av klaffproteser.



### Transthorakal ekokardiografi (TTE)

TTE är förstahandsundersökning vid misstänkt IE. Undersökningen är bra för att diagnostisera och gradera klaffinsufficienser och kan vid goda förhållanden upptäcka vegetationer ner till några millimeter.

**Fördelar:** enkel metod för patienten, i regel god tillgänglighet. Bedömer större klaffinsufficienser och hjärtsvikt utmärkt.

**Nackdelar:** lägre sensitivitet för abscess vid nativ klaff samt osäker metod vid förekomst av klaffproteser eller andra främmande intrakardiella material.

### Transesofageal ekokardiografi (TEE)

Rekommenderas vid de flesta fall av IE-diagnostik då undersökningen har högre sensitivitet och är mindre känslig för störningar. Vid klaffproteser är TEE överlägset TTE med en sensitivitet för IE på ca 90% mot ca 60% för TTE [137]. TEE är även bättre för att upptäcka intrakardiella abscesser och pseudoaneurysm.

**Fördelar:** hög sensitivitet, ger tekniskt bra bilder, fungerar även vid förekomst av protesmaterial.

**Nackdelar:** obehagligt för patienten och mer resurskrävande. Kontraindicerad för vissa patienter, t.ex. vid påtaglig blödningsrisk såsom esofagusvaricer, trombocytopeni eller vid oförmåga att medverka vid undersökningen, (exempelvis svårigheter att ligga på sidan). Sederling kan behövas.

Tabell 5. Påvisbara fynd/lesioner vid olika bildgivningsmetoder samt vid kirurgi

	Ekokardiografi	EKG-triggad DT	PET-DT	Kirurgi
<b>Klafflesioner</b>				
<b>Vegetation</b>	Oscillerande intrakardiell massa på en klaff eller andra endokardiella strukturer, elektrod eller annat implanterat intrakardiellt material.	Låg/medelhögt attenuerade rörliga mjukdelsförändringar på klaffar, endokardium eller protesmaterial.	Vanligtvis inte detekterbar. Ibland fokalt upptag på/i klaffen eller vid klaffprotesring.	Infekterad massa på endokardiell struktur eller implanterat intrakardiellt material.
<b>Klaffperforation</b>	Defekt i klaffblad med flöde genom (färgdoppler).	Defekt i klaffblad i mer än en dimension.	Vanligtvis inte detekterbar .	Klaffbladsdefekt
<b>Nytt klaffläckage (endast Duke-ISCVID)</b>	Betydande nytt klaffläckage, ffa paravalvulärt. Ökat läckage inte tillräckligt.	Vanligtvis inte detekterbart.	Vanligtvis inte detekterbart.	Inte aktuellt
<b>Förtjockad klaff (inte major kriterium, endast ESC 2023)</b>	Diffus förtjockning av klaffblad, utan vegetationer.	Diffus förtjockning av klaffblad, utan vegetationer.	Inget synligt eller endast milt upptag vid klaffbladen.	Diffus eller nodulär förtjockning av klaffbladen.



<b>Perivalvulär eller periprotetisk komplikation</b>				
<b>Abscess</b>	Perivalvulär icke-homogen mjukdelslesion, varierande ekogenicitet.	Förtjockning av mjukvävnad runt klaff, protes eller graft med varierande grad av hypodensitet.	Ökat perivalvulärt upptag (fokalt eller heterogent) längs klaffring/stödstruktur.	Perivalvulär kavitet med nekros och/eller purulent material.
<b>Förtjockad aortarot (inte major kriterium)</b>	Förtjockning av mjukvävnad i aortaroten.	Förtjockning av mjukvävnad runt klaff/protes utan likvifiering.		
<b>Infekterad ansamling (endast ESC 2023)</b>	Välavgränsad vätskeansamling med ekolucent utseende och en organiserad vägg (ofta kring aortagraft).	Välavgränsad hypodens lesion omgiven av en iso-/hyperdens vägg (vanligen kring aortagraft).	Ökat perivalvulärt upptag vid anatomisk lesion med hypodens innehåll, vanligen vid väggen.	Perivalvulär svullnad eller infekterad vätska
<b>Pseudoaneurysm</b>	Pulserande perivalvulärt ekofritt område med flöde i (färgdoppler). Kan också ses i en klaff.	Kontrastfyllt hålrum utgående från hjärtstruktur. Pulserande rörelse vid multifasisk hjärt-DT (cine-bilder).	Ökat perivalvulärt upptag vid klaffprotesringen.	Perivalvulär kavitet som kommunicerar med kardiovaskulära lumen.
<b>Fistel</b>	Kommunikation mellan två angränsande hålrum genom en perforation.	Onormal kontrastfylld fokal kommunikation mellan vaskulära strukturer/hjärtrum.	Inget synligt upptag eller ökat perivalvulärt upptag.	Kommunikation mellan två angränsande hålrum via perforation.
<b>Proteslossning</b>	Paravalvulärt läckage med/utan vaggande protesrörelse.	Periprotetisk vävnadsdefekt eller avbrott i syringen. Vaggande protesrörelse kan ses vid multifasisk hjärt-DT (cine-bilder).	Ökat periprotetiskt upptag (fokalt, multifokalt, heterogent mönster).	Separation av protesens suturring från omgivande vävnad.

## TTE eller TEE?

De ultraljudsmaskiner som används idag har bättre prestanda jämfört med äldre apparatur och det finns numera studier som visar jämförbar förmåga att utesluta IE vid nativ klaff med TTE som med TEE [138-140]. Om misstanke om IE kvarstår efter TTE bör TEE utföras. Även vid konstaterad IE bör TEE genomföras på grund av dess högre sensitivitet för att upptäcka komplikationer. TEE rekommenderas alltid vid misstänkt IE hos patienter med implanterat främmande material i hjärtat (t.ex. klaffprotes och förekomst av hjärtelektroder) [137].



Vid undersökning av barn är dock TTE jämförelsevis bättre än hos vuxna och TEE behöver sällan göras [141]. Likaså ger TTE ofta tillfredställande avbildning av högersidiga hjärtklaffar.

Ekokardiografisk bedömning vid IE-frågeställning inleds oftast med TTE och följs vid behov upp i samma eller i en snar senare seans med TEE, då undersökningarna kompletterar varandra. Om diagnostisk information erhållits med TTE och fynd av eventuella komplikationer inte bedöms påverka handläggningen av den enskilde patienten kan TTE vara tillfyllest, särskilt vid bra terapivar. Vårdprogramgruppen anser också att TTE med hög kvalitet kan räcka för att utesluta IE vid nativ klaff och låg IE-misstanke. I figur 2 föreslås en algoritm för användande av TTE och TEE vid misstanke om IE.

### Intrakardiell ekokardiografi

Intrakardiell ekokardiografi har använts vid IE men är endast undersökt i ett fåtal studier. Man har då sett vinster vid svårdiagnostiserad PVE [142], när det finns svårigheter att genomföra TEE, DT-hjärta och/eller PET-DT [143], eller för att bedöma risk för embolisering vid vegetationer på hjärtklaffar eller CIED-kablar [144]. Accessen sker oftast via vensidan till högerhjärtat och kan därför lämpa sig för att visualisera t ex pulmonalisklaffproteser. Med tanke på höga kostnader och risken för komplikationer bör dock intrakardiell ekokardiografi tills vidare endast användas på ett fåtal noggrant utvalda patienter.

### Upprepad ekokardiografi under vårdtiden

Klinisk försämring eller uteblivet behandlingssvar bör föranleda upprepad ekokardiografisk undersökning. Vid försämring med cirkulatorisk påverkan bör ny ekokardiografi utföras snarast.

Patienter med komplicerad IE bör följas ekokardiografiskt under vårdtiden, hur ofta måste bedömas individuellt för varje patient. Däremot behöver patienter med okomplicerad nativ IE och snabbt behandlingssvar inte följas med upprepade TEE [145]. Ett avslutande TTE kan vara av värde inför framtida uppföljning men är inte obligatoriskt. Vanligen minskar vegetationsstorleken vid behandling av IE men den kan också förbli oförändrad eller till och med tillväxa lite under pågående behandling [146]. En ökning av vegetationsstorleken under pågående behandling har associerats med ökad användning av kirurgi och sämre prognos [147]. Äldre studier har dock visat det motsatta [148, 149].

Inför övergång till peroral behandling förordas, baserat på studieprotokollet i den prospektiva randomiserade POET-studien, att ett nytt TEE görs för att verifiera avsaknad av komplikationer och nytillkomna indikationer för kirurgi [84]. Detta rekommenderas även i ESC riktlinjer 2023 [6], men rekommendationen är internationellt omdiskuterad och data saknas som visar att detta är en säkrare strategi än klinisk bedömning i kombination med TTE. Vårdprogramgruppen anser i nuläget att det vid okomplicerad nativ IE med kliniskt glatt förlopp i de flesta fall räcker med TTE inför byte till peroral antibiotika. När peroral behandling övervägs vid PVE eller CIED IE är indikationen för att genomföra ett nytt TEE starkare i enlighet med ovanstående resonemang.



## Faktaruta 5. Ekokardiografi

TTE är första utredning vid misstänkt IE för att detektera läckage och större vegetationer, samt att utvärdera hjärtfunktion.	A II
Komplettering med TEE görs vid fortsatt IE-misstanke och alltid vid protesklaff eller CIED.	A II
TEE bör även göras vid konstaterad IE på grund av dess högre sensitivitet för att detektera komplikationer, under förutsättning att denna information kan påverka handläggningen.	AII
TTE med bra bildkvalitet kan vara tillfyllest för att utesluta IE vid nativ klaff med låg IE-misstanke.	B II
Vid klinisk försämring eller utebliven klinisk effekt bör ny ekokardiografi utföras.	A III
Patienter med komplicerad IE följs ekokardiografiskt under vårdtiden och inför behandlingsavslut.	B III

## Radiologisk diagnostik

### Lungröntgen

Lungröntgen ingår i basal utredning vid IE bl.a. för att bedöma tecken till hjärtsvikt och eventuella lungförändringar orsakade av septiska lungembolier vid högersidig IE eller CIED-infektion. Abscesser och pleuraempyem kan också ses.

### DT

DT av lungorna är känsligare än lungröntgen för att detektera septiska lungembolier tidigt [150]. Det är framförallt vid högersidig IE eller misstanke om det som denna undersökning är av värde. DT lungor och buk bör övervägas vid långsamt behandlingssvar för att utesluta kliniskt tyst eller lågsymtomatisk embolisering, exv mjältinfarkt/abscess. DT hjärnan ska genomföras vid neurologiska symtom, även ospecifika sådana, och kan avslöja blödning eller infarkt.

### Koronarangiografi

Preoperativ koronarangiografi för att kartlägga eventuell kranskärlspatologi hos patienter som ska genomgå kirurgi på grund av IE bör som regel utföras hos patienter med hög risk för kranskärlssjukdom [151]. Konventionell angiografi ersätts i allt större utsträckning av EKG-styrd datortomografi (DT) av kranskärlen som bör övervägas framförallt när sannolikheten för kranskärlssjukdom är låg samt när invasiv koronarangiografi bedöms som riskfylld. Beslut kring metod och indikation fattas i samråd med kardiolog och thoraxkirurg. Förekomst av en stor rörlig aortavegetation utgör en relativ kontraindikation för invasiv koronarangiografi [4].

### EKG-styrd DT-hjärta

EKG-styrd DT av hjärtat har utvecklats till en viktig icke-invasiv undersökningsmetod vid utredning av misstänkt kranskärlssjukdom. Metoden kan med hög säkerhet utesluta kranskärlssjukdom vid låg till intermediär sannolikhet [152]. EKG-styrd DT-hjärta är också av värde i diagnostiken av PVE, där en del av klaffomfånget ligger i ekoskugga vid TEE. Flera studier har visat metodens värde som komplement till TEE [153, 154] och fynd av paravalvulära lesioner vid DT hjärta både vid misstänkt NVE och PVE är ett majorkriterium i Duke-ISCVID samt ESC:s endokarditkriterier 2023 [5, 6].



TEE och TTE har ansetts mest känsliga för att påvisa vegetationer och tecken på proteslossning medan DT-hjärta framför allt varit värdefullt för att identifiera paravalvulärt engagemang såsom mjukdelssvullnad kring aortaroten, paravalvulära abscesser eller pseudoaneurysm [155, 156]. I nyare studier har EKG-triggad DT kunnat uppvisa relativt hög sensitivitet även för vegetationer [157, 158]. Undersökningen kan därför också vara ett komplement till TTE i de fall TEE är kontraindicerat eller svårbedömt.

DT-hjärta har starkast indikation vid aorta-PVE, men används allt mer också vid andra typer av IE då operation övervägs och en kranskärlsbedömning ändå behöver göras preoperativt [159, 160]. Ett observandum är att det under de första tre månaderna postoperativt förekommer falskt positiva fynd med svullnad kring klaffprotesen och dess syring, vilket kan vara svårtolkat [153].

Numera finns i allmänhet radiologisk kapacitet (minst 64-slice DT) och programvara att genomföra EKG-styrd DT-hjärta med endokarditfrågeställning på sjukhus som vårdar patienter med IE, men vana att genomföra och tolka undersökningen varierar. Så kallad retrospektiv EKG-styrning skall användas, vilket ger bilder från hela hjärtcykeln och möjliggör bedömning av klaffrörlighet och mobila vegetationer [153]. Intravenös jodkontrast är en förutsättning för att bedöma klaffen. Vid nedsatt njurfunktion kan mängden kontrastmedel anpassas och minskas i samråd med radiolog. Vid förmaksflimmer och takykardi kan det vara svårt att få EKG-triggningen att fungera och undersökningens kvalitet påverkas då negativt. DT-hjärta utförd med endokarditfrågeställning kan också användas för att bedöma kranskärlen men förutsättningarna för att undersökningen ska bli av med god kvalitet även med denna frågeställning ökar om det framgår av remissen.

## MR

Magnetisk resonanstomografi (MR) av hjärtat har betydligt mindre dokumentation än DT-hjärta vid IE. Undersökningen har lägre tidsupplösning och kan inte riktas om efter att undersökningen är avslutad, vilket ställer höga krav på radiologisk specialisering och kompetens vid planering och utförande av undersökningen liksom vid tolkning av resultat. MR-hjärta rekommenderas inte för IE-diagnostik men kan användas vid ekokardiografiskt svårbedömd insufficiens som led i utredning inför eventuell operation. MR-hjärta är väletablerat vid myokardit och vid kartläggning av patienter med komplexa medfödda hjärtfel.

MR har också sin plats för att utreda eventuella nedslag i kotpelaren, spondylodiskit eller epiduralabscess [161], och har hög känslighet att detektera embolisering till hjärnan [54, 162].



## PET-DT

Positronemissionstomografi med radioaktivt fluorodeoxyglukos kombinerad med datortomografi (<sup>18</sup>F-FDG PET-DT) har sedan 2015 ingått som en del av den rekommenderade utredningen vid misstanke om IE, framförallt efter negativt TEE om patienten har protesklaff [4]. PET-DT-fynd förenliga med IE, utgör också ett strukturellt majorkriterium för att ställa diagnosen [5]. Om klaffprotesen implanterats inom 3 månader utgör ett positivt PET-DT fynd endast ett minor-kriterium enligt Duke-ISCVID [5]. Vid NVE är sensitiviteten för vegetationer och andra förändringar i hjärtat låg.

Flera studier har visat att PET-DT är användbart i diagnostiken av PVE [163-165] med skillnader i sensitivitet, specificitet, och positivt och negativt prediktivt värde för diagnosen IE i olika situationer [166]. Vid NVE har undersökningen lägre sensitivitet (kring 36%) [163, 166, 167]. Vid PVE och dosfickinfektion är sensitiviteten mycket hög och vid infektion på CIED-kablar intermediär (kring 65%). Utvärdering av PET-DT:s roll i diagnostiken av IE har gjorts av flera grupper. De som visar att PET-DT har betydelse för handläggning av misstänkt IE i allt från ett fåtal fall upp till mer än 20% [168, 169]. De första månaderna efter en klaffoperation anses det finnas risk för falskt positiva resultat och metoden rekommenderas inte under denna tidsperiod av ESC medan Europeiska Föreningen för Nuklearmedicin (EANM) sätter gränsen vid en månad [170] och kopplar senare upptag till olika fabrikat av kirurgiskt material (BioGlue och mitralisklaffen Medtronic Mosaic). Tidsgränserna har dock ifrågasatts då normalt postoperativt upptagsmönster ofta skiljer sig från upptag till följd av lokaliserad inflammation orsakad av infektion i anslutning till klaffprotesen och det postoperativa upptaget dessutom kvarstår minst ett år [171, 172].

Med PET-DT kan också extrakardiella foci, orsakade av såväl kliniskt uppenbar som tyst embolisering [168] påvisas inom de fält som inkluderas i undersökningen. PET-DT kan inte användas för infektionsfoci cerebralt pga glukosupptaget i hjärna även vid adekvata förberedelser.

När PET-DT utförs med frågeställning IE krävs ett speciellt förberedelseprotokoll med 48 timmar med intag av lågkolhydratkost och 12 timmar fasta för att släcka ut hjärtats fysiologiska glukosupptag, och därigenom upptaget av FDG. Vidare är PET-DT en dyr och resurskrävande undersökning som inte finns tillgänglig på alla sjukhus. Värdet av utfallet av undersökningen måste vägas mot dess resursåtgång. Angående PET-DT vid CIED-infektion hänvisas till det avsnittet.

### Faktaruta 6. Radiologisk diagnostik

Lungröntgen ingår i basal utredning vid IE.	C III
DT lungor detekterar septiska embolier till lungorna med hög känslighet.	B III
Koronarangiografi preoperativt utförs hos patienter med hög risk för kranskärslsjukdom.	A II
DT koronarangiografi kan utesluta kranskärslsjukdom vid låg och intermediär risk.	A III
EKG-styrd DT hjärta har hög känslighet att påvisa paravalvulärt engagemang vid PVE.	A II
PET-DT har hög känslighet att påvisa paravalvulärt engagemang vid PVE och för att finna extrakardiella foci.	B II
PET-DT rekommenderas inte för diagnostik av hjärtengagemang vid NVE.	B III
MR hjärta rekommenderas inte för diagnostik av hjärtengagemang vid IE.	C III



# Misstänkt IE - utredningsgång och initial handläggning

Misstanke om IE uppstår i huvudsak i tre situationer: vid utredning av misstänkta kliniska symtom, vid oväntade radiologiska eller ekokardiografiska fynd eller vid fynd av bakterier i blododling. Riskfaktorer för IE kan delas upp i patientfaktorer, såsom känd klaffsjukdom eller klaffprotes, CIED, intravenös droganvändning, hemodialys; och bakteriefaktorer, där olika bakteriearter har olika benägenhet att orsaka sjukdomen. IE är ur flera aspekter en syndromdiagnos med ett spektrum av manifestationer av olika valör beroende på den disseminerade infektionen, den emboliska potentialen och även immunologiska mekanismer utöver den kardiella påverkan.

## Kliniska symtom som kan inge misstanke om IE

Misstanke om IE kan uppstå då en patient söker vård för akuta symtom såsom feber, hjärtsvikt eller stroke eller i samband med en utredning av viktnedgång, förhöjda inflammationsparametrar och subfebrilitet. Ett flertal kliniska tillstånd bör föra tankarna till bakomliggande IE. Misstanken kan uppkomma vid andra tillstånd än de som nedan anges och beskrivningen är inte en heltäckande sammanfattning.

### Oklar feber/frossa hos patient med nytillkommet blåsljud:

Ett nytillkommet insufficiensblåsljud vid febersjukdom var tidigare ett majorkriterium för IE-diagnos [3] och bör alltid föranleda fortsatt IE-utredning. Det vanligaste fyndet vid hjärtauskultation är dock ett oförändrat blåsljud. Det rör sig då om patienter med en känd klaffskada där klaffen kan ha blivit infekterad. Vid *S. aureus*-IE, framförallt högersidig, saknas ofta blåsljud initialt. Fysiologiska blåsljud är vanligt vid feber och bara en mindre andel av personer med feber och blåsljud har IE.

### Oklar feber/frossa och samtidig klaffprotes, CIED, tidigare IE eller ACHD-patient:

Allt fler patienter med genomgången IE och främmande material i anslutning till endokardiet förekommer i vår population. Dessutom ökar antalet patienter med medfödda hjärtfel som når vuxen ålder, s.k. ACHD (Adult Congenital Heart Disease, tidigare GUCH). Det är väl visat att dessa patienter har en ökad risk för IE [173, 174] och man bör vara liberal med utredning för IE vid febersjukdom utan annat tydligt fokus i denna grupp.

### Oklar feber/frossa hos patient med intravenös droganvändning:

Personer som använder intravenösa droger har en markant ökad risk för framför allt högersidig IE med *S. aureus*. Debuten är oftast inte urakut och patienterna kan ha luftvägssymtom på grund av septisk embolisering till lungorna. Blododling är den viktigaste utredningen som typiskt sett visar växt *S. aureus*. Vegetationerna sitter oftast på tricuspidalklaffen och septisk lungembolisering, abscess- och empyembildning är vanligt förekommande [32, 175].



Embolisk stroke hos patient som har feber eller generaliserad inflammation:

Kombinationen stroke och feber bör föranleda utredning med blododling och ekokardiografi på misstanke om IE. 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) föreligger något oftare, liksom att flera skademekanismer förekommer parallellt [54, 176]. IE ska också misstänkas vid meningit orsakad av *S. aureus*, viridansstreptokocker eller enterokocker. En orsak till blödning är utvecklingen av infekterade aneurysm sekundärt till embolisering till artärens vasa vasorum och utveckling av fusiforma pseudoaneurysm. Dessa ses vanligen intracerebralt men kan också uppkomma utanför CNS.

Annan embolisering eller immunologiska fenomen:

Embolisering och immunologisk påverkan på andra organ, exempelvis infarkter i lunga, mjälte eller njure, eller glomerulonefrit, retinala blödningar (Roth spots), splinterblödningar i nagelbädden och hudförändringar (Oslers knutor, Janewaylesioner) ska föra tankarna till IE. För ytterligare information se ”Komplikationer” i detta vårdprogram.

## Ekokardiografiska och radiologiska fynd som kan inge misstanke om IE

Misstanke om IE kan uppstå genom oväntade utredningsfynd vid hjärtundersökning. Dessa fynd bör i första hand föranleda blododling, noggrann anamnes och undersökning avseende förekomst av ovan beskrivna kliniska symtom och fynd. Det är ofta av värde att bilddiagnostiken eftergranskas och efter värdering, möjligen upprepas.

## Mikrobiologiska fynd som kan inge misstanke om IE

I många fall uppstår misstanke om IE i samband med att en blododling visar förekomst av en IE-benägen patogen. Växt i blododling av specifika bakterier har länge varit ett huvudkriterium vid IE [2, 3] och listan med patogener som anses typiska för IE har utökats [5]. Se diagnoskriterier och mikrobiologiavsnittet. Bakteriemi, framförallt med grampositiva bakterier, bör därför alltid föra tankarna till eventuell bakomliggande IE och vidare utredning med ekokardiografi bör övervägas.

Beslutsstöd som skattar risken för IE vid bakteriemi med Grampositiva bakterier har föreslagits som en hjälp för att värdera behov av vidare utredning med framförallt ekokardiografi. Vårdprogramgruppen anser att de olika beslutsstöden sammanfattar viktiga riskfaktorer för IE och att de kan användas som verktyg i riskbedömningen. Slutgiltigt beslut om ekokardiografisk undersökning ska också inkludera värdering av det kliniska förloppet.

Patienter som bedöms ha en högre sannolikhet för IE efter individuell klinisk bedömning, till exempel dåligt kliniskt svar, nytillkomna undersökningsfynd eller symtom, bör genomgå ekokardiografi oavsett utfallet av beslutsstöden. Strukturerad riskvärdering ska således ses som ett komplement som inte ersätter annan klinisk värdering.



## HANDOC för viridansstreptokocker och DENOVA för *E. faecalis*

HANDOC och DENOVA är beslutsstöd som kan användas för att framför allt skilja ut patienter med låg risk för IE i det tidiga skedet och erbjuder ett gott stöd i att kunna avstå ekokardiografi vid låg poäng genom sina höga negativa prediktiva värden.

Tabell 6. Riskstratifieringssystemet HANDOC för viridansstreptokocker

Akronym		Definition	Poäng
H	Heart murmur	Blåsljud, klaffsjukdom eller klaffprotes	1
A	Aetiology	<i>S. bovis</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. sanguinis</i>	1
		<i>S. mitis</i>	0
		<i>S. anginosus</i>	-1
N	Number of cultures	≥ 2 positiva bl ododlingar	1
D	Duration	Symtom ≥ 7 d	1
O	Only species	Monobakteriell blododling	1
C	Community acquisition	Samhällsförvärd	1
			S ≥ 3p-gör ekokardiografi

Riskvärderingsinstrumentet HANDOC (tabell 6) har visat god förmåga till riskstratifiering avseende vilka patienter som har låg respektive hög risk för att ha IE genom att använda faktorer i anamnes och status vid insjuknandet samt kända bakterieegenskaper hos olika typer av viridansstreptokocker

I studien som låg till grund för HANDOC hade 7,7% av de 339 patienterna, med viridansstreptokocker i blododling, IE [100]. Riskvärderingsinstrumentet har hög sensitivitet (100%) och relativt hög specificitet (73%) och har senare validerats med likartade resultat [168, 169].

Vid bakteriemi med viridansstreptokocker hos patienter med neutropeni anses risken för IE vara mycket låg [170] och TEE anses därför sällan indicerat hos neutropena patienter med bakteriemi.

Monomikrobiell bakteriemi med *E. faecalis* är förknippad med hög risk för IE. Studier från Norden har visat att det är vanligare med IE vid bakteriemi med *E. faecalis* än vid bakteriemi med *S. aureus* eller viridansstreptokocker [171-173].

En svensk retrospektiv studie visade att riskvärderingsinstrumentet DENOVA kan identifiera IE bland patienter med monomikrobiell *E. faecalis* bakteriemi med hög sensitivitet (100%) och specificitet (83%) [174] (Tabell 7). DENOVA har validerats med liknande resultat som i den ursprungliga studien [175].

Tabell 7. Riskstratifieringssystemet DENOVA för bakteriemi för *E. faecalis*

Akronym		Definition	Poäng
D	Duration	Symtom ≥ 7d	1
E	Embolization	Emboli	1
N	Number	≥ 2 positiva blododlingar	1
O	Origin unknown	Okänd infektkälla	1
V	Valve disease	Klaffsjukdom eller klaffprotes	1
A	Auscultation	Blåsljud	1
			Σ ≥ 3p gör ekokardiografi



Flera streptokocklika bakteriesläkten såsom *Abiotrophia*, *Aerococcus*, *Gemella* och *Granulicatella* och är associerade med en ökad risk för IE och riskfaktorer för IE var liknande de som sågs för viridansstreptokocker. HANDOC såväl som DENOVA fungerade bra för att identifiera patienter med IE även med dessa arter [104].

PREDICT, VIRSTA, POSITIVE eller LAUSTAPHEN för *S. aureus*

Värderingen av risken för IE vid SAB och är svår och genomförda studier har inte kunnat bringa tillräcklig klarhet. En överrepresentation av IE har setts i grupper med kardiell predisposition i form av klaffsjukdom eller främmande material intrakardiellt, vid samhällsförvärvad infektion, förlängd bakteriemi, fynd av disseminerad infektion och vid hemodialys [97, 176]. Utifrån dessa resultat har flera riskvärderingsinstrument utformats för att vägleda val av utredning (Tabell 8).

Beslutsstöden vid SAB ger ett gott stöd i värderingen av vilka som har en högre risk för IE och snarast bör genomgå TEE. Endast PREDICT dag 1 och POSITIVE kan användas som vägledning i beslutet om TEE ska göras initialt eller om man kan avvakta TEE till uppföljande odlingar tagits. Grundregeln vid SAB är fortsatt att åtminstone TTE bör göras på alla patienter under vårdtiden men att patienter med låg risk för IE inte alltid behöver genomgå TEE.

Tabell 8. Riskstratifieringssystem för bakteriemi med *S. aureus*

	PREDICT1	PREDICT5	VIRSTA	POSITIVE	LAUSTAPHEN
Kardiell predisposition <sup>1</sup>	2 <sup>2</sup>	3	4 <sup>2</sup>	5	1
Nativ klaffsjukdom			3 <sup>2</sup>		
CIED	2-3 <sup>3</sup>	2-3 <sup>3</sup>	4 <sup>2</sup>		1
Samhälls-förvärvad	2	2	2		
Vårdförvärvad	1	1	2		
PWID <sup>4</sup>			4	3	
Förlängd bakteriemi		2	3		1
Emboli			5	6	1
Meningit			5		
Ledinfektion					1 <sup>1</sup>
Spondylodiskit			2		1 <sup>1</sup>
Septisk chock			1		
CRP>190			1		
TTP <9h				5	
TTP 9-11h				3	
TTP 11-13h				2	
	Σ >=4p gör TEE	Σ >=2p gör TEE	Σ >=3p gör TEE	Σ >=4p gör TEE	Σ >=1p gör TEE

<sup>1</sup>Exakt definition skiljer mellan de olika systemen. Klaffprotes utgör alltid predisposition

<sup>2</sup>Endast en av variablerna ger poäng

<sup>3</sup>ICD ger 2 poäng, pacemaker 3 poäng.

<sup>4</sup>Förkortningar är; PWID- persons who inject drugs, TTP- time to positivity (of blood cultures)



**PREDICT.** Riskvärderingsinstrumentet är tänkt att användas dag 1 och dag 5 i sjukdomsförloppet [97]. IE kunde uteslutas med ett negativt prediktivt värde på 98,5 % hos de patienter som varken hade riskfaktorer eller förlängd bakteriemer dag 5. PREDICT har utvärderats prospektivt av samma författare i en oberoende kohort och befanns då ha en 100% sensitivitet dag 5 [177].

**VIRSTA.** Riskvärderingsinstrumentet utformades i en stor prospektiv fransk studie [99]. Flera olika faktorer som påverkade risken för IE identifierades och ett omfattande poängsystem för att bedöma risken för IE föreslogs. VIRSTA har hög sensitivitet (95%) men lägre specificitet (45%) för IE i den kohort som den genererats i. Flera valideringsstudier har senare bekräftat den höga sensitiviteten [178]. En nackdel med både VIRSTA och PREDICT är att dessa inte går att tillämpa förrän resultatet av kontrollblododlingen efter 72-timmars antibiotikabehandling är känt.

**POSITIVE.** Riskvärderingssystemet baseras på en svensk retrospektiv kohort, och bygger till stor del på att tiden till blododlingspositivitet (TTP) är kortare vid SAB med IE än vid SAB utan IE [94]. POSITIVE hade en sensitivitet på 93% och specificitet på 70% i sin valideringskohort och hade likartad sensitivitet som VIRSTA och PREDICT i den populationen [94]. Uppföljande valideringar visar en svaghet i jämförelse med VIRSTA med lägre sensitivitet hos POSITIVE [178, 179].

**LAUSTAPHEN** är det senaste tillskottet bland riskvärderingsverktyg vid SAB [179]. Sensitiviteten i studiens valideringskohort var 97% och specificiteten 54% och den första externa valideringen bekräftar dessa resultat [177].

## Förslag till initial handläggning vid misstänkt IE

Den kliniska presentationen och handläggningen skiljer sig mellan subakut och akut IE. Vid misstanke om subakut IE, är den viktigaste diagnostiska åtgärden, utöver noggrann anamnes och status inkluderande neurologiskt status, att genomföra blododlingar. Därefter behöver man ta ställning till empirisk antibiotikabehandling, vilken är indicerad vid tecken till nytillkommen hjärtsvikt eller embolisering (se avsnitt om empirisk antibiotikabehandling). I väntan på svar på blododlingen läggs patienten vanligen in för observation och eventuell behandling. Ekokardiografi kan i frånvaro av tecken på embolisering eller hjärtsvikt anstå tills blododlingssvaret har kommit.

Vid misstanke om akut IE ska blododlingar först säkras och empirisk behandling därefter direkt inledas. En sådan empirisk terapi ska i flertalet fall rikta sig mot vanliga orsaker till sepsis eftersom akut IE sällan är den enda differentialdiagnosen. Vid riktad misstanke om akut IE är det viktigt att tidigt i förloppet, till exempel nästföljande dag, genomföra ekokardiografi.

### Ekokardiografi - utredningsgång

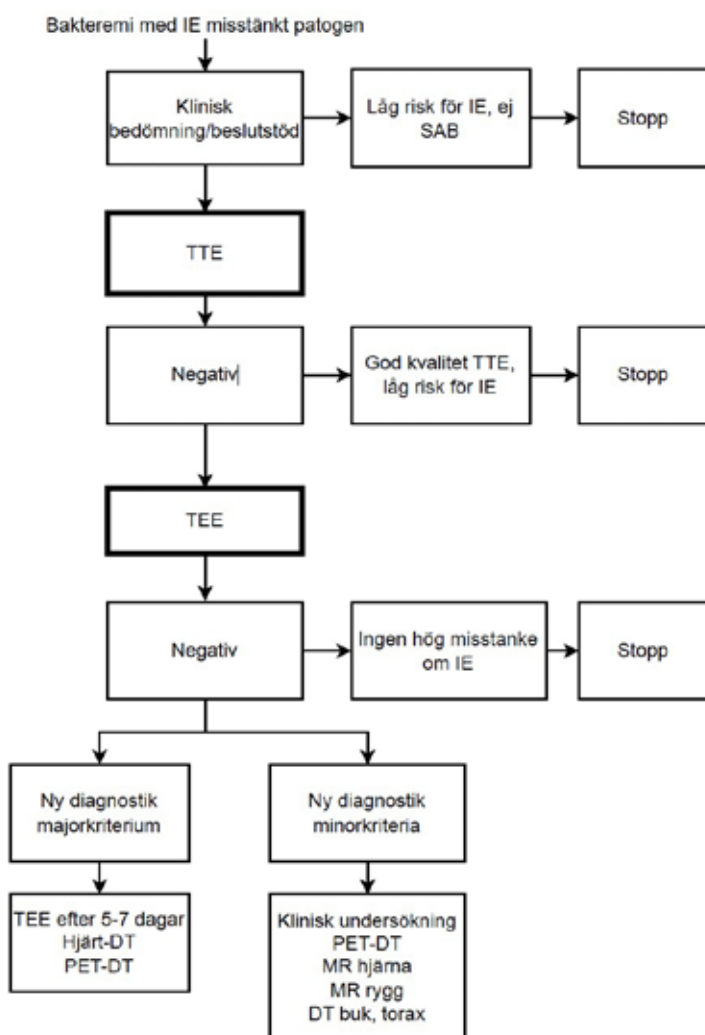
Vid misstanke om IE genomförs initialt TTE som kan bedöma eventuella insufficienser, hjärtsvikt och större vegetationer. För patienter där misstanken om IE är mycket stark kan TEE göras i samma seans. Om den inledande TTE-undersökningen inte visar tecken till IE behöver man genomföra en riskvärdering. Om risken för IE bedöms som låg, tex genom att föreslagna riskvärderingssystem utfaller negativt eller genom bedömning av andra faktorer i den kliniska bilden, och TTE-undersökningen är av god kvalitet kan man avstå vidare utredning.



Ett beslut om att avstå vidare utredning behöver givetvis omprövas om de kliniska premisserna förändras till exempel genom en embolisering, hjärtsvikt eller dåligt svar på insatt terapi. I figur 2 ger vårdprogramgruppen ett förslag på möjlig utredningsgång vid misstänkt IE.

Om den initiala TTE-undersökningen är negativ men misstanken om IE är stark bör patienten genomgå TEE. TEE ska som regel ingå i utredningen av misstänkt PVE eller CIED-infektion då TEE har betydligt högre känslighet än TTE i dessa situationer.

Om ekokardiografen vid SAB görs tidigt i sjukdomsförloppet kan ekokardiografiskt synliga IE-förändringar teoretiskt uppstå efter undersökningen och diagnosen kan då missas [104, 178]. Mermel *et al.* rekommenderar att TEE utförs minst 5–7 dagar efter bakteriemistart om inte kliniken tydligt talar emot denna handläggning, exempelvis vid misstanke om IE som kan behöva kirurgisk åtgärd [179]. Vår rekommendation är att inte fördröja TEE-undersökning vid starkt misstänkt IE [180]. Det är av vikt att snabbt diagnostisera såväl abscesser som stora vegetationer, då båda är potentiella operationsindikationer (se operationsavsnittet). Om TEE initialt är negativt och IE-misstanken kvarstår bör istället undersökningen upprepas efter 5–7 dagar. Vid misstanke om subakut IE är det mindre sannolikt att förnyad TEE undersökning tillför ny information eftersom förloppet är långsammare och ofta inte progredierar efter insatt antibiotikabehandling.



Figur 2. Förslag till utredningsgång hos patient med bakteriem och misstänkt IE



## Vidare utredning vid negativ ekokardiografi

Ibland kvarstår misstanken om IE trots negativ TEE-undersökning. En vanlig situation är en patient med bakteriemi med en typisk IE-patogen, feber och förekomst av klaffprotes. I detta läge där patienten enligt Duke-ISCVID kriterier har en möjlig IE finns flera olika möjligheter. I klinisk praxis behandlas sådana patienter ibland som om de har IE och ibland som om de inte har det. I svenska retrospektiva genomgångar har det visats att risken för recidiv om patienter med möjlig *S. aureus* IE på klaffprotes erhåller antibiotikabehandling under mindre än två veckor är låg (1 av 27) [181]. Risken för recidiv var däremot högre vid bakteriemi med viridansstreptokocker och förekomst av klaffprotes när kort behandling gavs (4 av 28) [182]. Ett alternativ är att behandla patienter med möjlig IE utan ekokardiografiska fynd såsom att de har IE. Konsekvenserna av att ge en lång behandling mot ett tillstånd som inte kan verifieras behöver då vägas mot möjligheten att med vidare utredning kunna avfärda diagnosen.

Särskilt vid misstanke om akut IE är upprepad TEE efter 5–7 dagar av värde. Vid misstanke om PVE kan PET-DT vara av värde i vart fall för att bekräfta diagnosen. I en del fall kan misstanken avskrivas efter PET-DT undersökning men i vissa fall blir resultatet inkonklusivt. PET-DT bör inte genomföras för detektion av kardiellt engagemang vid misstänkt NVE. EKG-triggad DT kan också vara av värde vid misstänkt PVE framförallt för att upptäcka paravalvulära komplikationer som rotabscess men det är tveksamt om undersökningen tillför viktig information vid NVE. Se figur 2 ovan.

I frånvaro av säkra tecken på endokardiellt engagemang kan IE-diagnosen stärkas genom att embolier (vaskulärt fenomen - minorkriterie) konstateras. Flera olika undersökningar kan företas och lämpligen börjar man med noggrant kliniskt status. Därefter kan DT av thorax och buk användas för att identifiera embolier till parenkymatösa organ, eller till lungan vid högersidig IE. Embolier till hjärnan kan detekteras med DT eller MR. Spondylodiskit kan verifieras med MR och ögonengagemang kan bedömas genom konsultation av oftalmolog. PET-DT kan användas för att upptäcka extrakardiella infektionsmanifestationer. Tilläggsvärdet av PET-DT i denna situation är sannolikt relativt begränsad och det finns risk att sidofynd drar uppmärksamheten från IE-utredningen.

Eftersom utredningen av patienter med initialt negativ TEE och fortsatt IE-misstanke är komplex förordas kontakt med IE-team på universitetsklinik för diskussion.

## Faktaruta 7. Ekokardiografi vid misstanke om IE

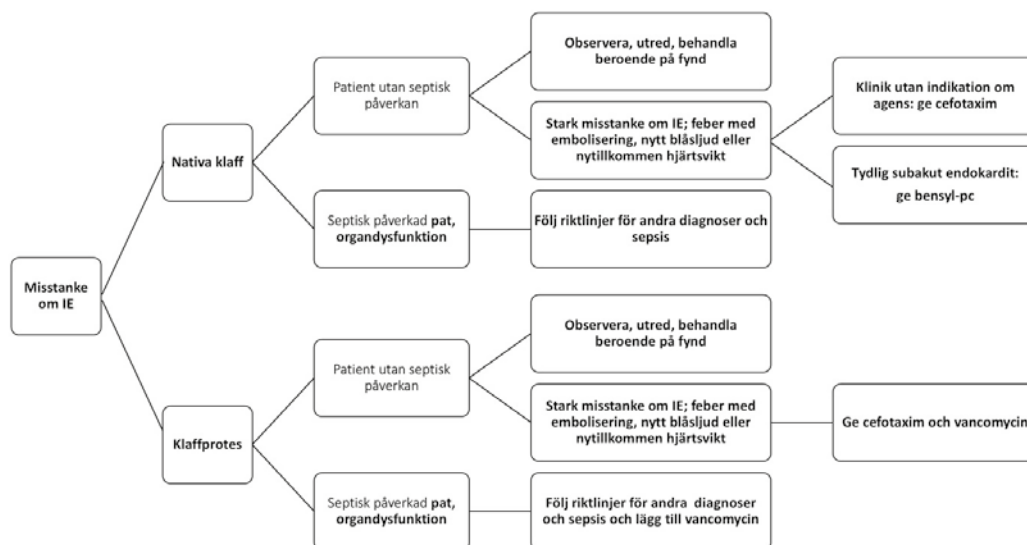
Klinisk undersökning, blododling och eventuell behandling genomförs innan beslut om ekokardiografi.	B II
Vid bakteriemi - bedöm risk för IE genom riskstratifieringssystem och annan klinisk värdering.	B II
Ekokardiografisk utredning rekommenderas alltid vid SAB.	B II
Vid IE-misstanke görs först TTE för bedömning av läckage, svikt och stora vegetationer.	A II
TEE genomförs vid negativt TTE vid fortsatt misstanke om IE eller vid inkonklusivt TTE.	A II
Vid SAB med negativt TEE och fortsatt IE-misstanke, görs ny undersökning efter 5–7 dagar.	B III
Vid fortsatt IE-misstanke efter negativt TEE förordas individualiserad handläggning. Överväg PET-DT eller DT-hjärta vid misstänkt PVE och emboliodiagnostik vid all IE samt kontakt med IE-team.	B II



# Antibiotikabehandling vid IE

## Empirisk behandling

Endast hos en liten del av patienterna som senare diagnosticerats med IE, är IE en av de preliminära inläggningsdiagnoserna [183]. Diagnosen ställs ännu mera sällan på akutmottagningen. Däremot bör IE finnas med som en möjlig diagnos bland andra infektioner och även andra diagnoser vid inläggning. Ett förslag på hur man kan förhålla sig till empirisk antibiotikabehandling vid misstanke om IE sammanfattas i figur 3.



Figur 3. Handläggning vid misstanke om IE beroende på förekomst av klaffprotes, systemisk påverkan av infektionen och grad av misstanke.

Patienter, som längre fram i förloppet visar sig ha IE, kan delas upp i två grupper. Den första kategorin, akut IE, blir snabbt svårt sjuka och orsakande agens är då oftast *S. aureus*. Dessa patienter har vanligen kort symtomduration och är vid ankomst till sjukhuset ofta påverkade med organdysfunktion, sviktande cirkulation och uppfyller kriterier för sepsis.

Den andra gruppen utgörs av de flesta, övriga, vanliga agens vid IE, viridansstreptokocker, enterokocker, HACEK och KNS, och går under beteckningen subakut endokardit (tidigare *endocarditis lenta*). Symtomen har ofta uppkommit och varat under veckor till månader och omfattar feber, viktnedgång, nattsvevningar, andnöd eller hjärtsviktsbesvär. Inte heller i denna grupp är det vanligt att IE är den primära misstanken, då dessa symtom inger misstanke om många olika tillstånd. Samtidigt bör IE vara ett diagnostiskt alternativ hos en inte obetydlig andel av patienterna på en akutmottagning, och blododling bör tas på vida indikationer, men misstanke behöver däremot inte innebära att man sätter in empirisk behandling till en stabil patient.

Patienter där IE misstänks och som uppfyller sepsiskriterier bör få empirisk behandling, förslagsvis med betalaktam med god effekt på *S. aureus*, t ex cefotaxim, i hög dos. Om patienten dessutom har protesklaff kan man överväga att lägga till vankomycin för att täcka KNS, enterokocker och sällsynta fall av MRSA. I rekommendationerna i de europeiska riktlinjerna bedöms det inte nödvändigt om operationen ligger mer än tolv månader tillbaka [6].



Opåverkade patienter, med misstanke om subakut IE, bör blododlas och utredas beroende på presentationen. Hos dessa patienter kan det vara motiverat att avvakta med behandling i väntan på blododlings svar om ingen diagnos ställts, även vid protesklaff.

Vid stark misstanke om IE med komplikationer, t. ex. vid feber tillsammans med embolisering eller nydebuterad hjärtsvikt bör empirisk behandling också sättas in. Riskfaktorer för IE orsakad av *S. aureus* är hudinfektioner, intravenös droganvändning och centrala infarter. Utan dessa riskfaktorer och med stark misstanke om subakut IE, kan bensylpenicillin ges, vilket har bra effekt mot streptokocker och viss effekt även på *E. faecalis*. Om den kliniska presentationen inte självklart pekar på någon av de beskrivna presentationerna föreslås insättning av cefotaxim. I fall med stark misstanke om IE med komplikation hos patient med protesklaff eller CIED bör empirisk behandling riktad mot *S. aureus* initieras. Rekommendationen är då att sätta in cefotaxim i hög dos eventuellt tillsammans med vankomycin. Denna empiriska dubbelterapi vid PVE har acceptabel effekt även på MRSA och KNS samt en god effekt på viridansstreptokocker, enterokocker och HACEK-gruppens bakterier.

Aminoglykosider, som traditionellt använts vid IE, behöver inte ges som empirisk behandling vid misstanke om IE. Preparatval och doser vid empirisk behandling av IE ges i behandlingstabell 1.

Behandlingstabell 1. Empirisk behandling vid stark misstanke om IE med komplikationer

	Preparat	Totaldos/dygn	Antal doser/dygn	Evidens
<b>Nativ klaff</b>				
Förstahandsval	Cefotaxim	9 g (6–12)	3	C III
<b>Om <i>S. aureus</i> är osannolikt</b>	Bensylpenicillin	12 g (8–16)	4	A III
<b>Pc allergi</b>	Cefotaxim	9 g (6–12)	3	C III
<b>Protesklaff</b>				
Förstahandsval	Cefotaxim och vankomycin	9 g (6–12) 45 mg/kg (30–60)	3 3	C III

## Principer för antibiotikabehandling vid känd etiologi

Antibiotikabehandling till patienter med IE har traditionellt givits med intravenös antibiotika under lång tid till patienter som ligger inlagda på sjukhus. Behandlingen har oftast givits med betalaktamantibiotika och man har ansett att det har betydelse att använda baktericida preparat. Det har också ansetts att speciell hänsyn behöver tas till att bakterierna befinner sig i ett speciellt tillstånd i vegetationen. Det har dessutom framförts att IE skulle kunna vara en infektion där bakterierna bildar biofilm, men det saknas tydliga belägg för att detta skulle ha betydelse.

De senaste åren har alternativa sätt för antibiotikaadministration börjat att användas och resultaten från POET-studien har varit avgörande i denna utveckling [84]. ESC2023 föreslog en ny princip för IE-behandling där man delar upp denna i en inledande ”kritisk fas” och en ”fortsättningsfas” [6]. Under den kritiska inledande fasen ges antibiotikabehandling på sjukhuset, intravenöst och i höga doser såsom tidigare. Under denna inledande kritiska fas genomförs dessutom adekvat utredning samt eventuella kirurgiska åtgärder. Efter ungefär tio dagar uppnår en del patienter stabilitet och dessa kan få den fortsatta behandlingen på ett mer individualiserat sätt.

Tablettbehandling, intravenös behandling i hemmet eller på sjukhus avgörs med hänsyn till den orsakande



bakterien, infektionens beskaffenhet och patientens förutsättningar och preferenser. Alla patienter uppnår inte stabilitet och dessa patienter bör fortsatt behandlas inom slutenvård med intravenös antibiotika.

Stabilitet är ett viktigt begrepp för uppdelningen av behandlingen i två faser och innebär att det förväntade förloppet för patienten är gott och att sjukhusets resurser för övervakning inte längre behövs. I POET-studien angavs tydliga sådana kriterier [84] och i faktaruta 8 anger vi förslag till kriterier att tillämpa vid bedömning av stabilitet. I POET-studien fanns krav på genomförande av TEE inför byte till peroral behandling. Vårdprogramgruppen anser att TEE fortsatt behövs för stabilitetsbedömning vid PVE och om det inte går att få TTE av tillräcklig kvalitet. I många andra fall är det dock tillräckligt med TTE.

#### Faktaruta 8. Kriterier för stabilitet

Inledande intravenös behandling given under minst 10 dagar
Afebril under minst två dygn
CRP <25% av max eller <20 mg/L
Ekokardiografi i samband med bedömningen utan tecken till operationskrävande tillstånd
Välinformerad patient med förväntad god följsamhet

Under fortsättningsfasen ska patienten följas av läkare/sjuksköterska med erfarenhet av att behandla IE så att eventuella komplikationer kan upptäckas och åtgärdas. Formerna för uppföljningen måste anpassas till typen av behandling, lokala förutsättningar och till patientens behov. Förslagsvis bör patienten följas minst två gånger per vecka med kontroll av vitalparametrar, varav ett läkarbesök inklusive blodprover. Vid aortaklaffsendokardit bör även EKG tas för att upptäcka eventuell nyttillkommen AV-blockering. Det är av yttersta vikt att patienten är helt införstådd med hur hen ska kontakta sjukvården vid problem med behandlingen som kan antyda komplikation. Kontrollerna ska fortsätta under hela behandlingstiden.

## Partiell peroral antibiotikabehandling vid IE

POET-studien, den uppföljande studien POETry och den farmakokinetiska delen av POET-studien ligger till huvudsaklig grund för rekommendationer om peroral behandling vid IE [84, 184, 185]. Det finns dock tidigare och senare mindre studier som också ger visst stöd till att peroral behandling vid IE är möjlig [186-188].

Åtminstone två stora franska studier inom området pågår och förväntas presenteras inom de närmsta åren.

I den förra versionen av vårdprogrammet rekommenderades peroral behandling endast vid NVE med streptokocker och enterokocker. Utifrån den ökade erfarenhet av peroral behandling som finns även för andra etiologier samt vid protesklaff anser vårdprogramgruppen att partiell peroral behandling kan bli aktuell vid IE orsakad av streptokocker, enterokocker och stafylokocker på såväl nativ- som protesklaff, även efter klaffkirurgi.

POET-studien baserades på principen att två olika peroral läkemedel administreras, så att adekvata nivåer av åtminstone ett av preparaten skulle uppnås. Varje specifik kombination av läkemedel användes endast på ett begränsat antal patienter, varför det är svårt att fastslå vilken som är den optimala kombinationen av antibiotika mot en viss patogen. Evidens om alternativa behandlingskombinationer är också att vänta med de studier som pågår. För streptokocker och enterokocker studeras även singelbehandling.

Utifrån ovanstående resonemang är det svårt att ge exakta rekommendationer för olika patientgrupper, men i tabell 9 anger vi lämpliga tänkbara kombinationer av peroral antibiotika att använda i olika situationer. Det finns övertygande data om att amoxicillin i dosen 1g x 4 ger adekvata koncentrationer i blodet hos patienter med IE med enterokocker, streptokocker och penicillinkänsliga stafylokocker [184]. Amoxicillin föreslås därför vara den



huvudsakliga behandlingen i de flesta situationer. Detta gäller även för *E. faecalis*. För systemiska infektioner som IE föreslår EUCAST att SIR-rapportering inte ska ges för peroralt amoxicillin. Istället utgår det en kommentar om att preparatet kan användas vid kombinationsbehandling i avsaknad av förvärvad resistens. Moxifloxacin föreslås som tilläggsbehandling i många situationer.

Tabell 9. Föreslagna perorala kombinationsbehandlingar till stabila patienter med IE

Orsakande bakterie	Huvudbehandling	Tilläggsbehandling
viridansstreptokocker	amoxicillin	moxifloxacin
<i>E. faecalis</i>	amoxicillin	moxifloxacin eller linezolid
Penicillinkänsliga stafylokocker- NVE och opererade med PVE	amoxicillin	moxifloxacin eller linezolid
Meticillinkänsliga stafylokocker- NVE och opererade med PVE	flukloxacillin	moxifloxacin eller linezolid
Meticillinkänsliga stafylokocker- PVE utan operation <sup>1</sup>	levofloxacin	rifampicin
Meticillinresistenta stafylokocker <sup>1</sup>	levofloxacin	rifampicin

<sup>1</sup>I dessa situationer är kunskapsunderlaget extra svagt och peroral behandling bör användas med försiktighet efter beaktande av andra antibiotikaadministrations sätt

Behandling av IE orsakad av penicillinresistenta stafylokocker erbjuder en utmaning eftersom POET-studien inte visade på plasmanivåer av dikloxacillin som bedömdes tillräckliga [184]. Vårdprogramgruppen föreslår ändå att flukloxacillin kan användas som peroral behandling av NVE i kombination med moxifloxacin eller linezolid. För behandling av PVE med stafylokocker föreslås, i de fall man vill ge peroral behandling, kombination av levofloxacin och rifampicin i de fall patienten inte opereras. Argumentet är att använda rifampicin för effekt mot eventuell biofilm och eftersom rifampicin påverkar metabolismen av linezolid och moxifloxacin så bedöms kombinationen med levofloxacin som mer lämplig. I de fall patienten genomgår operation för PVE med stafylokocker rekommenderas samma behandling som vid NVE. Den bristande dokumentationen för specifika kombinationer av peroral behandling av stafylokok-IE gör att intravenösa alternativ också bör beaktas för stabila patienter som passar för behandling utanför sjukhuset.

Behandlingen med perorala preparat förutsätter att patienten når stabilitetskriterier, att bakterien är känslig (S eller I) för föreslaget antibiotikum, eller tillhör vildtypspopulationen i de fall artspecifika brytpunkter saknas. Det förväntade upptaget av antibiotika bör vara gott och extrem övervikt kan göra att tillräcklig exponering inte kan uppnås med peroral behandling.

## Poliklinisk intravenös antibiotikabehandling

Poliklinisk intravenös antibiotikabehandling (outpatient parenteral antibiotic treatment, OPAT) av okomplicerad viridansstreptokok-NVE är sedan länge vedertaget. Stöd för detta finns i ett antal mindre randomiserade studier och numera även omfattande klinisk erfarenhet [189-191]. Till skillnad från i Sverige har OPAT använts i stor omfattning internationellt vid andra etiologier till IE, trots avsaknaden av välgjorda studier. Evidensläget är nu bättre genom ett antal större observationsstudier där man genomfört poliklinisk behandling av patienter med såväl NVE som PVE orsakade av en rad olika bakterier, däribland *S. aureus* och enterokocker, utan någon tydlig ökad förekomst av komplikationer eller dödsfall [192, 193]. Dessa studier har dock svagheter i design med heterogenitet beträffande urval av patienter, typ av IE, agens, terapival och administrationsformer. Antibiotikaregimerna i dessa studier varierar stort, t.ex. endosregimer av ceftriaxon eller daptomycin administrerade på mottagning, cefalosporiner och penicilliner i flerdosregim eller betalaktamantibiotika som kontinuerlig infusion. Formerna för poliklinisk behandling har i andra länder utvecklats och ges mottagningsbaserat, av hemsjukvårdsteam eller genom egenadministrering [194, 195]. I Sverige har OPAT generellt varit mottagningsbaserad men det finns en ökande erfarenhet från svenska kliniker av att ge behandling i hemmet, via



hemsjukvårdsteam eller som egenadministrering. För att intravenös behandling utanför sjukhuset ska fungera krävs en bra kärlaccess genom i första hand PICC-line eller midline och i andra hand en central infart. Det behövs också utarbetade strukturer och rutiner för fortlöpande uppföljning av patienten och tydliga instruktioner hur en patient som får infartsrelaterade problem skyndsamt ska kunna komma i kontakt med sin vårdgivare. Intravenös droganvändning är generellt en kontraindikation till parenteral poliklinisk antibiotikabehandling eftersom det finns risk att personen injicerar droger genom sin intravenösa infart. Efter individuell bedömning kan dalbavancin utgöra ett alternativ t.ex. i slutfasen av behandlingen till intravenösa droganvändare.

## Antibiotikaval

I praktiken blir det oftast aktuellt med intravenösa preparat som kan administreras i en- eller tvådosregim när behandlingen ges polikliniskt på en sjukvårdsinrättning. Ceftriaxon i engångsdos är lämpligt vid behandling av viridansstreptokock-IE. Daptomycin ges vid ett dostillfälle per dygn och kan användas vid IE orsakat av stafylokocker. Dalbavancin är ett alternativ vid vissa grampositiva etiologier. Preparatets långa halveringstid möjliggör dosering en gång/vecka eller mer sällan, men det är mindre studerat vid IE-behandling (se avsnitt om dalbavancin).

När antibiotikabehandlingen ges i hemmet av hemsjukvårdsteam eller genom självadministrering kan ofta flerdosregim eller kontinuerlig infusion användas (se vidare avsnittet om kontinuerlig infusion).

Antibiotikapreparat, dosering (dos per dygn) och behandlingens längd bör i möjligaste mån vara densamma för respektive patogen som vid slutenvårdsbehandling. Varje preparats hållbarhet påverkar dock vilka som kan väljas för egenadministrering respektive kontinuerlig infusion.

## Kontinuerlig infusion

Kontinuerlig infusion av antibiotika med tidsberoende avdödning, som betalaktamantibiotika, är teoretiskt tilltalande då tid över MIC kan förlängas. Kontinuerlig infusion har tidigare givits med konventionella infusionspumpar, men på senare tid har kontinuerlig infusion med elastomeriska infusionspumpar blivit allt vanligare såväl på som utanför sjukhus. De elastomeriska infusionspumparna kan möjliggöra poliklinisk intravenös antibiotikabehandling av IE då de även kan användas i hemmet med byte av pump en gång dagligen av hemsjukvård eller av patienten själv.

### Behandlingsstudier

Det saknas jämförande studier kring användandet av kontinuerlig infusion vid behandling av IE. Det finns fallserier som visar liknande utläkning vid användande av kontinuerlig infusion i hemmet som sedvanlig behandling på sjukhus, men samtliga studier är retrospektiva [196-205]. En majoritet av studierna är heterogena avseende etiologier och infektionsdiagnoser samt saknar jämförbara kontrollgrupper. Ofta redovisas inte huruvida kontinuerlig infusionsbehandling givits med konventionell eller elastomerisk pump eller om behandlingen har föregåtts av behandling med konventionella intermittenta injektioner. Det är därför svårt att värdera evidensen för behandling med olika infusionspumpar vid IE.

Mest välstuderat är behandling av IE orsakad av *E. faecalis* med kombinationsbehandling med bensylpenicillin och aminoglykosid eller ceftriaxon [196, 197, 201-203]. Behandling med ampicillin har beskrivits i enstaka fallbeskrivningar men är inte tillgängligt i samma omfattning i elastomeriska infusionspumpar på grund av att stabilitetsproblem i nuläget förhindrar 24-timmarsinfusioner [206-208]. Vårdprogramgruppen förordar att behandlingsregimer mot IE orsakad av enterokocker i första hand ska baseras på ampicillin.



I en studie från Nya Zeeland erhöll 115 patienter med IE orsakad av *S. aureus*, viridansstreptokocker, *E. faecalis* partiell poliklinisk behandling, med tre fall av relaps (3 %) och 11 dödsfall (10 %) inom ett år [198]. De flesta behandlades med elastomerisk infusionspump om inte en-dosregim var möjligt. En studie i England jämförde behandling med konventionell kontinuerlig infusionspump med intermittent injektion vid IE orsakad av *S. aureus* hos 107 patienter utan påvisbar skillnad i mortalitet, men med bättre mikrobiologisk utläkning i gruppen som behandlades med kontinuerlig infusion [200]. En fallserie, också från England, beskrev sju patienter med IE orsakad av *S. aureus* som alla behandlades med kontinuerlig infusion av flukloxacillin utan relaps [204]. En fransk fallserie jämförde therapeutic drug monitoring i totalt 206 fall av IE (140 viridansstreptokocker och 66 enterokocker) där majoriteten erhållit kontinuerlig infusion med amoxicillin (ibland kombinationsbehandling med aminoglykosid eller ceftriaxon) varav 5 (2 %) fick relaps, 17 (8 %) avled på sjukhus och 39 (19 %) inom ett år [199].

Enstaka fallserier beskriver behandling given med elastomeriska infusionspumpar vid blandade infektionsdiagnoser, varav enstaka patienter hade IE, och olika agens med generellt acceptabla till bra utfall [209-211]. Det finns vidare erfarenhet av att använda elastomeriska infusionspumpar vid behandling av IE i bl.a. Finland och Frankrike samt vid vissa infektionskliniker i Sverige. I europeiska riktlinjer anges kontinuerlig infusion som ett alternativ vid poliklinisk behandling [6].

### Praktiska aspekter

Vilka antibiotika som finns tillgängliga i 24h-infusion med elastomerisk infusionspump begränsas av respektive antibiotikas hållbarhet i rumstemperatur och maximal tillåtna koncentration, samt respektive tillverkarens infusionspumpars storlek [206]. Flera praktiska faktorer vid användning av elastomerisk infusionspump kan påverka infusionens hastighet hos den enskilde patienten såsom känslighet för låga och höga temperaturer, pumpens höjd i relation till infart (särskilt hos sängliggande patienter) och infartens storlek – tillverkarens instruktioner bör följas och patienten behöver instrueras om dessa [206]. Vid dosglapp bör injektion med bolusdos övervägas inför byte till ny infusionspump för att undvika subterapeutiska koncentrationer, men tydliga riktlinjer för detta saknas i nuläget. En tumregel kan vara att man ger bolusdos vid dosglapp på mer än tre timmar.

Kostnad- och tidsbesparande aspekter vid behandling med kontinuerlig infusion med elastomeriska infusionspumpar vid blandade infektionsdiagnoser har utvärderats i Finland [212]. Man fann att behandling med elastomeriska infusionspumpar var tidsbesparande jämfört med intermittenta infusioner i slutenvård och vid poliklinisk behandling. Poliklinisk behandling med elastomeriska infusionspumpar var också kostnadsbesparande jämfört med behandling i slutenvård, och liknande, som vid konventionell poliklinisk behandling med intermittenta infusioner.

### Rekommendation

Antibiotikaadministrering genom kontinuerlig infusion med konventionell eller elastomerisk infusionspump kan vara ett alternativ vid behandling av IE, framförallt för att möjliggöra poliklinisk antibiotikabehandling (se separat avsnitt) i de fall då partiell per oral antibiotikabehandling eller endos intravenös antibiotikabehandling inte är lämplig. Erfarenheten och evidensen för användning av kontinuerlig infusion med elastomerisk infusionspump vid behandling av svårt sjuka patienter (ex. septisk patient eller om operationsindikationer föreligger) är dock begränsad.

Användande av elastomeriska infusionspumpar kräver etablerade rutiner för inledning och uppföljning av behandling. Inför uppstart av poliklinisk behandling behöver patienten och ofta anhöriga läras upp i praktiskt



handhavande under ineliggande vårdtillfälle. Endast ett fåtal patienter kan förväntas kunna hantera elastomeriska infusionspumpar helt självständigt i hemmet.

## Terapeutisk läkemedelsövervakning vid IE

Terapeutisk läkemedelsövervakning (therapeutic drug monitoring, TDM) syftar till att individualisera läkemedelsdoseringen för att uppnå optimal terapeutisk effekt samtidigt som risken för biverkningar minimeras. Vid behandling av IE kan TDM vara ett potentiellt värdefullt verktyg, dels med hänsyn till sjukdomens allvarlighetsgrad och behovet av optimerad antibiotikabehandling, dels på grund av risken för biverkningar vid långvarig behandling med höga doser. TDM används rutinmässigt vid behandling med vankomycin och aminoglykosider, men kunskapsläget är begränsat avseende TDM för betalaktamantibiotika vid IE. Betalaktamer ges ofta i standarddosering utan närmare hänsyn till individuella patientfaktorer som kan påverka läkemedlets farmakokinetik (PK), såsom kroppsvikt, ålder eller nedsatt njurfunktion.

De farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) målen för betalaktamantibiotika är väl beskrivna, där tiden som den fria läkemedelskoncentrationen överstiger MIC ( $fT > MIC$ ) bäst korrelerar med behandlingseffekt. Studier på IE är främst baserade på djurmodeller och *in vitro*-studier, medan data från kliniska studier med relevanta behandlingsutfall är begränsade [213]. En utmaning vid IE är att plasmakoncentrationer inte nödvändigtvis speglar läkemedelsnivåerna i vegetationen [214]. I de få kliniska studier som finns angående PK/PD-mål vid IE anges ofta 50–100 %  $fT > 1-4 \times MIC$  [213].

I en prospektiv studie med 36 patienter med IE orsakad av streptokocker och pencillin känsliga stafylokker uppnådde samtliga PK/PD-målet 50%  $fT > MIC$  med endokarditdos bensylpenicillin. En majoritet uppnådde även 100%  $fT > MIC$  [215]. I två retrospektiva studier från Frankrike, med framför allt patienter med streptokock- och enterokock-IE, resulterade TDM av betalaktampreparat till dosjusteringar i upp till hälften av behandlingsfallen, ofta i form av dossänkningar, framför allt vid nedsatt njurfunktion [199, 216]. Vidare har en svensk studie visat relativt stor spridning av plasmakoncentrationer hos patienter med IE som behandlas med endokarditdosering av bensylpenicillin och kloxacillin – vilket belyser ett möjligt behov av TDM [78].

Trots att det saknas större prospektiva studier som kan koppla PK/PD-mål till behandlingsutfall är det vårdprogramsgruppens bedömning att TDM kan ha potential som ett verktyg för optimerad betalaktambehandling vid IE, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller som är kritiskt sjuka. Vid intermitterande dosering rekommenderas att prov för koncentrationsbestämning tas efter halva dosintervallet och före nästa dos med målet 50-100 %  $fT > MIC$  beroende på frågeställning. Vid kontinuerlig infusion anges ofta 100 %  $fT > 4-8 \times MIC$  som PK/PD-mål. För att TDM ska vara kliniskt relevant krävs korta svarstider. I dagsläget analyseras ett urval av betalaktamantibiotikakoncentrationer vid flera universitetssjukhus, se sammanställning på RAF:s hemsida: (<https://www.sls.se/raf/lakemedel/tdm-analyser-i-sverige/>). Fri kloxacillinkoncentration kan bestämmas i Huddinge men provet måste transporteras kylt eller fruset.

## Antibiotikapreparat och dosering

### Penicilliner

Effekten av betalaktamantibiotika korrelerar bäst till tiden över MIC. Halveringstiden för penicilliner är kort (30–60 minuter) och bensylpenicillin, ampicillin, amoxicillin och flukloxacillin doseras därför fyra gånger per dygn vid IE. Vid behandling med bensylpenicillin i dosen 3 g x 4 uppnås en koncentration över MIC för streptokocker och



penicillinkänsliga stafylokocker under hela doseringsintervallet [215]. Kloxacillin har hög plasmaproteinbindning och vid svår *S. aureus*-IE kan 6 doser/dygn övervägas för att i ökad grad nå en fri plasmakoncentration över MIC under mer än 50% av doseringsintervallet.

I Sverige utgör andelen penicillinkänsliga *S. aureus* (PSSA) i blododling uppskattningsvis 25–35% [217-219]. I dessa fall finns teoretiska fördelar att behandla med bensylpenicillin jämfört med kloxacillin utifrån lägre proteinbindningsgrad (65% jämfört med 94–98%), lägre MIC-distribution av vildtypen (0,008–0,125 jämfört med 0,064–0,5) och möjligen även lägre biverkningsfrekvens. Hittills publicerade studier är retrospektiva och heterogena till sin karaktär, men visar sammantaget att det är säkert att behandla PSSA IE med bensylpenicillin [220-224].

Ampicillin är förstahandsbehandling vid IE med *E. faecalis* och ges i kombination med ceftriaxon (dubbel betalaktam) alternativt aminoglykosid för synergistisk effekt. Vid partiell peroral behandling för patienter med IE orsakade av enterokocker, streptokocker och PSSA föreslås amoxicillin som huvudsaklig behandling, medan flukloxacillin är föreslaget som huvudpreparat vid NVE med meticillinkänslig stafylokok.

Eftersom penicilliner används i höga doser under lång tid, uppkommer relativt ofta biverkningar såsom hudutslag, läkemedelsutlöst feber eller benmärgspåverkan, s.k. betalaktamreaktion. Dessa reaktioner är inte allergiska och byte till annan betalaktam räcker i de flesta fall.

## Cefalosporiner

Cefalosporiner är studerat vid behandling av IE orsakad av viridansstreptokocker, HACEK och enterokocker (endast i kombination med ampicillin). Användning av cefalosporiner vid *S. aureus*-IE har inte studerats specifikt, men en del patienter har ingått i studier avseende SAB, exempelvis som del av kombinationsbehandling vid bakteriemi orsakad av MRSA [225] och bakteriemi med MSSA [226]. Prospektiva studier med cefalosporin som singelbehandling vid streptokok-IE gjorde i början på 1990-talet [189, 190]. Cefazolin, en första generationens cefalosporin, som in nuläget inte finns registrerad i Sverige, har en omfattande användning internationellt vid SAB med meticillinkänsliga stammar. Cefazolin har i retrospektiva studier rapporterats ha likvärdig effekt som isoxazolylicinlinier vid *S. aureus*-IE och i vissa fall mindre biverkningar [227, 228].

Prospektiva behandlingsstudier för IE saknas men data från två prospektiva öppna randomiserade studier visar att cefazolin är non-inferior jämfört med isoxazolylicinlinier vid SAB och att akut njurpåverkan är mindre med cefazolin [83]. I CloCeBa ökade P-kreatinin från baseline till dag 7 med i medeltal 8,9 mikromol/L hos patienter som fick isoxazolylicinlinier, medan värdet sjönk med medel 13,0 mikromol/L i cefazolingruppen. Uppföljning av njurfunktion efter avslutad behandling saknas och 90 dagars mortalitet skiljde inte mellan grupperna. Vissa grupper var underrepresenterade i studien, exempelvis ingick enbart 14 patienter med IE av 292 utvärderade patienter [83].

Andra teoretiska fördelar med cefazolin vid *S. aureus* IE, utöver dess potentiellt mindre nefrotoxiska potential jämfört med isoxazolylicinlinier, är lägre MIC för cefazolin jämfört med senare generationers cefalosporiner, inklusive cefotaxim som i vissa situationer förordas i detta vårdprogram. I Svenska endokarditregistret 2018–2024 har drygt 38% (1421/3703) av alla patienter i något skede behandlats med cefotaxim och 9% (350/3703) med ceftriaxon. Mediantid för behandling med cefotaxim är endast 7 dygn men 54% av patienterna har fått  $\geq 7$  dygn och 19%  $\geq 21$  dygn. Tidigare användes cefuroxim på motsvarande sätt som cefotaxim vid IE i Sverige, med en gradvis övergång från senare hälften av 00-talet. Från 2012 bedömdes cefotaxim och cefuroxim som likvärdiga av vårdprogramgruppen. Preparaten bedöms fortsatt som likvärdiga vid IE och vårdprogramgruppen anser inte heller i nuläget att det finns skäl att rekommendera cefazolin istället för cefotaxim, även om individuell bedömning kan bli aktuell. Vid revisionen 2021, efter att *S. aureus* värderades som känslig för cefotaxim ”vid ökad



dos” (increased exposure), ändrades rekommenderad standarddos från 2 g x 3 till 3 g x 3 vid SA-IE, medan dos vid IE orsakad av viridansstreptokocker och HACEK fortsatt rekommenderas vara 2 g x 3. Observera att dessa doser inte kan anses vara belagda i studier utan baseras på teoretiska resonemang och prekliniska data. Nya cefalosporiner med effekt även på meticillinresistenta stafylokocker har använts vid IE med god effekt [229] men prospektiva studier saknas.

Ceftriaxon har jämfört med övriga cefalosporiner en betydligt längre halveringstid (ca 8 timmar) och kombinerad elimination via njurar och galla. Detta preparat kan därmed administreras en gång per dygn och lämpar sig därför för poliklinisk behandling både hos patienter med och utan penicillinallergi. Publicerad erfarenhet innefattar dock inte *S. aureus*-IE. Vid doser över 2 g per dygn, t.ex. vid dubbel betalaktambehandling av *E. faecalis*-IE, tillämpas dock ett tvådosförfarande.

### Aminoglykosider

Användning av aminoglykosider vid endokarditbehandling är omdiskuterad och baseras framförallt på laboratorieresultat och klinisk erfarenhet [230]. Behandlingen motiveras av att en synergistisk avdödnings effekt med betalaktamantibiotika och vankomycin har observerats *in vitro*. Viss djurexperimentell evidens talar för att aminoglykosid tillägg kan ge snabbare baktericid effekt vid IE [231]. Eftersom aminoglykosiderna uppvisar helt annan farmakokinetik i försöksdjur än hos människa är det dock svårt att dra slutsatser om den kliniska nyttan utifrån dessa studier [232]. De få randomiserade kliniska studier som har utvärderat tillägg av aminoglykosider till betalaktamantibiotika vid behandling av IE har inte visat förbättrad utläkning men däremot en ökad risk för njurskada [189, 233].

Aminoglykosiders nefro- och ototoxicitet är väldokumenterade. Risken ökar med behandlingens längd [82, 234-236] och för nefrotoxicitet även med höga doser [237]. Också vid kortare behandling med aminoglykosid har nefrotoxicitet påvisats, framförallt hos äldre personer med nedsatt njurfunktion [238]. Hos ca 25% av patienter med aminoglykosidorsakad ototoxicitet finns specifika mutationer i mitokondriellt rRNA. Ett par sådana mutationer är kända och dessa förekommer hos ca 1/500 personer med varierande frekvens mellan olika etniska grupper [239]. Personer med hög risk för aminoglykosidbiverkningar är de med kronisk njursvikt, känd hörselnedsättning, genetisk predisposition för ototoxicitet samt de som samtidig behandling med vankomycin eller andra nefrotoxiska läkemedel.

Generellt saknas belägg att välja en viss aminoglykosid framför en annan med undantag från *E. faecium* då tobramycin inte ska ges. Vid höggradig resistens mot en aminoglykosid (MIC >128 mg/L) ska aktuellt preparat inte användas men isolatet kan resistensbestämmas för andra aminoglykosider.

Vid tilläggsbehandling med aminoglykosid vid IE rekommenderas 3 mg/kg i endos. Doseringen baseras på uppskattning av korrigerad kroppsvikt. Koncentrationsmätning som dalvärde ska göras och detta ska ligga <1 mg/L [240]. Koncentrationsbestämningarna bör göras första gången inför andra dosen och sen minst 2 gånger första behandlingsveckan kombinerat med kreatininmätning. Risken för njurbiverkningar ökar efter en veckas aminoglykosidbehandling, varför provtagningsfrekvensen av kreatinin och aminoglykosidkoncentration då bör ökas till minst tre gånger per vecka. Vid hög ålder eller njursjukdom utan tydlig 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 9. Aminoglykosider

Nyttan av aminoglykosid tillägg är inte visad och det finns risk för biverkningar- indikationerna för aminoglykosidanvändning vid IE har successivt begränsats	C III
När aminoglykosid ges förordas dosering en gång dagligen.	B II



## Rifampicin

Rifampicin absorberas väl vid peroral behandling, uppnår hög koncentration intracellulärt och har effekt mot bakterier i biofilm. Rifampicin har en baktericid effekt på stafylokokker. Rifampicin har också effekt mot enterokocker i biofilm *in vitro* [241], och *in vitro* ses också aktivitet mot ett flertal andra agens. Den kliniska signifikansen av den förmodade biofilmseffekten är dock i många fall oklar då evidensen är bristfällig [242, 243].

Dokumentationen av behandlingseffekt av rifampicin vid IE är sparsam. Rifampicin anses dock allmänt vara en del av "standard of care" vid behandling av PVE orsakad av stafylokokker [6, 33, 243]. Rifampicins roll i dessa sammanhang har ifrågasatts [244-246] bland annat för fall med PVE som genomgått kirurgi under behandlingen [247]. Vårdprogramgruppen bedömer inte att det i nuläget finns tillräckligt stöd för att helt frångå tidigare praxis, men rekommenderar inte längre rifampicin till patienter med stafylokokk-PVE som genomgår klaffkirurgi. I analogi med rekommendationerna för stafylokokk-PVE och andra infektioner med kroppsfrämmande material kan tillägg av rifampicin rekommenderas även till CIED-infektioner orsakade av stafylokokker i de fall då det främmande materialet inte kan extraheras. I och med POET-studien har rifampicin också fått en roll i poliklinisk peroral behandling av IE [84] men vårdprogramgruppen förordar ofta andra alternativ pga risk för biverkningar och interaktioner med rifampicin. Se tabell 9 och respektive avsnitt för närmare rekommendationer.

Vid rifampicinbehandling för IE rekommenderas i olika riktlinjer dygnsdoser på 600–1200 mg, uppdelat i 2–3 doser. Jämförande studier avseende dosering saknas [243]. Det har föreslagits att  $C_{max}/MIC$  är den viktigaste farmakodynamiska parametern för rifampicin, vilket skulle tala för att dosering en gång per dygn hade varit optimalt [248]. Ett sådant förfarande skulle också kunna underlätta intag på fastande mage vilket optimerar upptaget. Å andra sidan har man i en djurmodell konstaterat att  $AUC/MIC$  vid stafylokokkinfektion kan vara en minst lika betydelsefull parameter [249] och denna påverkas sannolikt inte av val av dosering en eller två gånger per dygn. Uppdelning av dygnsdosen påstås också tolereras bättre än dosering en gång per dygn [250]. Gruppen finner i nuläget inte anledning att ändra den tidigare rekommendationen om att dosera rifampicin två gånger per dygn vid IE. Koncentrationsbestämning av rifampicin är möjligt, men är inte vedertaget vid behandling av IE.

Resistens mot rifampicin utvecklas snabbt vid monoterapi och preparatet måste därför kombineras med annan antibiotika. Om rifampicin sätts in tidigt i behandlingen – då det finns en stor population med replikerande bakterier – är risken för resistensutveckling ökad. Det är därför ur teoretisk synpunkt fördelaktigt att vänta med att sätta in rifampicin tills efter 5–7 dagar med annan antibiotikabehandling, då bakteriebördan har reducerats. Dessutom bör kontrollodlingar ha utfallit negativa.

Rifampicin är levertoxiskt och provtagning med leverprover bör ske 1–2 gånger per vecka. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion. Rifampicin interagerar med läkemedel som metaboliseras genom CYP450-systemet i levern, t.ex. warfarin [242]. Dessa interaktioner är ofta mycket besvärliga och kan på ett betydande sätt ändra nivåer av andra läkemedel. En noggrann genomgång av detta krävs inför eventuell användande av rifampicin. För att minska problem med interaktioner och underlätta genomförande av behandling har man diskuterat möjligheten att ersätta rifampicin med rifabutin. Publicerade studier om användning vid IE saknas emellertid, och rifabutin kan därför i nuläget inte rekommenderas på denna indikation.

### Faktaruta 10. Rifampicin

Rifampicin ges i dygnsdoser på 600–1200 mg, med hänsyn till kroppsvikt.	B II
Dygnsdosen fördelas på två doseringstillfällen per dygn	C III
Rifampicin sätts in efter 5–7 dygn med annan antibiotikabehandling och efter negativ blododling.	C III
Vid behandling med rifampicin bör leverprover kontrolleras 1–2 gånger/vecka.	A II
Risk för läkemedelsinteraktioner ska noga beaktas innan behandling med rifampicin påbörjas.	A II



## Vankomycin

Vankomycin är framförallt indicerat för behandling av IE när antibiotikaresistens föreligger samt vid empirisk behandling av PVE eller CIED-infektion och vid blododlingsnegativ PVE. Vid experimentell stafylokockendokardit har man sett en sämre effekt med vankomycin jämfört med betalaktamantibiotika, t.ex. långsammare avdödning i vegetationerna och fler fall av relaps [251]. I kliniska studier har terapivikt beskrivits i 37–50% av stafylokockorsakad IE och en längre bakteriemifas har också rapporterats. Vankomycin och övriga glykopeptider har alltmer ifrågasatts vid behandling av IE [252].

Flera grupper har studerat vankomycin och daptomycin i hög dos vid bakteriemi med MRSA [253-255] och subgrupper av patienter i dessa material hade IE. Dessa studier visar en sämre överlevnad och högre andel terapivikt i vankomycingruppen jämfört med daptomycingruppen. Motsvarande jämförande studier har inte gjorts för KNS och MSSA men hypotesen att daptomycin är bättre än vankomycin även i dessa situationer förefaller rimlig. Vankomycin har trots detta fortfarande en plats vid behandling av IE och rekommenderas även i internationella riktlinjer i vissa fall [6]. Vid behandling av IE med streptokocker och corynebakterier i situationer då betalaktam inte är lämplig är vankomycin att föredra framför daptomycin.

För att säkerställa effekten och undvika biverkningar är vankomycinkoncentrationsbestämning av stor vikt. Effekten av glykopeptidantibiotika korrelerar till AUC/MIC, som bör vara mellan 400 och 600 [256] vid behandling av invasiv MRSA-infektion. Detta innebär att dalvärdet bör ligga i storleksordningen 20 gånger över MIC för den isolerade bakterien [256]. I riktlinjer från IDSA har man modifierat doseringsrekommendationerna för vankomycin gällande patienter med svåra MRSA-infektioner [257]. Man rekommenderas att AUC/MIC mäts antingen med topp- och dalvärde eller, i första hand, med hjälp av simuleringar utifrån datasamlingar enligt Bayes teorem. Vidare finns förslag på dosering för kraftigt överviktiga, barn och patienter med njursvikt samt vid kontinuerlig infusion [257].

Svensk förening för mikrobiologi avråder från MIC-bestämning för vankomycin och rekommendationer baserade på MIC-bestämning används inte längre i detta vårdprogram. Allt sammantaget drar vårdprogramsgruppen slutsatsen att vankomycin endast bör användas i vissa speciella situationer, och då som andrahandsbehandling efter betalaktamer eller daptomycin.

PK/PD-mål och handläggning av patienter, som ges vankomycin, vid andra agens och situationer är mindre studerade och att direkt överföra IDSA:s rekommendationer för behandling av MRSA-infektion [257] är inte givet. Bland annat finns vissa data talande för att samma AUC/MIC-mål inte måste gälla vid enterokock- och KNS-infektioner [258, 259].

De allmänna rekommendationerna är att vankomycin bör ges med 20–30 mg/kg som laddningsdos [257]. Efter det ges 15–20 mg/kg var 8:e till 12:e timme 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 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 g per 60 minuter. Även den hastigheten kan ge upphov till histaminfrisättning, ”red man syndrome”, och då bör infusionshastigheten sänkas till 500 mg på 60 minuter. Ett dalvärde på 15–20 mg/l eftersträvas vid intermittent infusion och 20–25 mg/l vid kontinuerlig infusion. Kortvarigt verkar inte dalvärden upp mot 20 mg/l öka risken för njurfunktionspåverkan, om inte vankomycin kombineras med andra njurtoxiska läkemedel. Höga toppvärden verkar inte heller påverka risken för njurpåverkan.



## Faktaruta 11. Vankomycin

Betalaktamantibiotika rekommenderas framför vankomycin vid behandling av IE om bakterien är känslig för båda preparat.	A II
Vid stafylokockinfektion rekommenderas daptomycin framför vankomycin om betalaktam inte kan användas.	B III
Vankomycin är andrahandsbehandling (efter betalaktam) vid IE orsakad av streptokocker och corynebakterier	B II
Vankomycin bör i normalfallet ges med 20–30 mg/kg som initial laddningsdos. Därefter ges 15–20 mg/kg var 8:e till 12:e timme och koncentrationsbestämning görs före fjärde dosen.	B III
Dalvärde på 15–20 mg/l vid intermittent infusion och 20–25 mg/l vid kontinuerlig infusion.	B II
Dosen ska anpassas till nedsatt njurfunktion och efter koncentrationsbestämningar.	A I

## Daptomycin

Efter en randomiserad studie där högersidig *S. aureus*-IE behandlades med daptomycin 6 mg/kg x 1 utan sämre effekt än jämförelsepreparat [20], 6 mg/kg x 1 [260], har god effekt av daptomycin  $\geq 8$  mg/kg visats även vid vänstersidig-IE och CIED-IE med varierande etiologier. Därtill har *in vitro*-studier visat effekt av daptomycin i stafylokockbiofilm [261-263], vilket teoretiskt kan vara en fördel vid behandling av IE på främmande material, t.ex. CIED-IE [264].

Kombinationsbehandling med daptomycin och betalaktamer eller fosfomycin vid IE med resistenta bakterier (MRSA, VRE) rekommenderas i ESC:s riktlinjer från 2023 [6]. Syftet är att minska risken för resistensutveckling mot daptomycin samt att utnyttja möjlig synergi som har beskrivits *in vitro* [265-267]. Kliniska studier är främst utförda på patienter med MRSA-bakteriemi där vissa har haft samtidig IE. Dessa har inte tydligt visat förbättrat utfall med kombinationsbehandling, även om vissa rapporterat förkortad tid av blododlingspositivitet [268-270]. Vårdprogramsgruppen rekommenderar att daptomycin ges som singelbehandling, men att kombinationsterapi kan övervägas vid komplicerad IE. Vid stafylokock-PVE rekommenderas, liksom vid betalaktambehandling, att rifampicin adderas i de fall kirurgi inte kan utföras.

Daptomycin har god effekt på alla stafylokocker och daptomycin är enligt vårdprogramsgruppens bedömning att föredra framför vankomycin när betalaktamer inte kan användas, t. ex vid allergi eller resistens. Enterokocker har högre MIC för daptomycin och det finns otillräckligt bevis när det gäller daptomycin som behandling vid enterokock-IE, även om små fallstudier visar framgångsrikt resultat med högdos daptomycin [271, 272]. I situationer med resistensproblematik eller där vankomycin är olämpligt, kan dock daptomycin vara ett alternativ vid enterokock-IE. Angående streptokocker och corynebakterier finns det rapporter om resistensutveckling under pågående behandling med daptomycin varför preparatet bör undvikas i dessa situationer [273, 274].

Till patienter med IE och normal njurfunktion rekommenderas daptomycin i dos 10–12 mg/kg x 1, vilket är en högre dos än i tidigare vårdprogram. Syftet med den högre dosen är att uppnå bättre effekt och minska risken för resistensutveckling [275]. Vid nedsatt njurfunktion motsvarande GFR <30 ml/min ges 10–12 mg/kg var 48:e timme. Evidensläget ger inte underlag för en entydig doseringsrekommendation för patienter med kontinuerlig dialys (CRRT) men vårdprogramsgruppen rekommenderar 8-10mg/kg x 1 [276]. För patienter i intermittent hemodialys ges 8-10 mg/kg x 1 med dosering 3 gånger i veckan efter dialys [277].



Koncentrationsbestämning av daptomycin utförs på Klinisk Farmakologi, KS Huddinge. AUC/MIC anses vara bäst effektparameter. För att skatta AUC rekommenderas provtagning före dos (C<sub>min</sub>) och 1–2,5 timmar efter avslutad infusion (C<sub>max</sub>). Målvärdet för *S. aureus* har angetts till AUC/MIC >666, baserat på djurmodell [278]. Vidare är C<sub>min</sub> >24 mg/L associerat med ökad risk för CK-stegring [279]. Indikation för koncentrationsbestämning kan föreligga vid t.ex. nedsatt njurfunktion, dialys, kritisk sjuk patient, obesitas eller vid långtidsbehandling. I dagsläget saknas specifika målkoncentrationer vid IE.

En välkänd biverkan är myopati med förhöjt kreatinfosfokinase (CK) och muskelsmärta. I allvarliga fall kan rabdomyolys förekomma. Om möjligt bör samtidig behandling med andra läkemedel som kan orsaka myopati, till exempel statiner, undvikas. CK bör kontrolleras som utgångsvärde och därefter minst en gång per vecka. Tätare kontroller rekommenderas vid nedsatt njurfunktion [280] eller hos svårt sjuka patienter med organsvikt. Eosinofil pneumoni är en allvarlig biverkan vid behandling med daptomycin [281]. Riskfaktorer inkluderar ålder >70 år, behandlingsduration >14 dagar, hemodialys och hög daptomycinexponering [282]. Vid misstanke om pneumoni som komplikation till behandlingen bör daptomycin prompt sättas ut och differentialräkning genomföras. Dock utesluter inte normalt antal eosinofiler i blodet eosinofil pneumoni.

#### Faktaruta 12. Daptomycin

Daptomycin rekommenderas i dos 10–12 mg/kg en gång dagligen vid IE	B III
Daptomycin är andrahandsval vid stafylokokinfektioner efter betalaktamantibiotika	B II
Kontroll av CK rekommenderas 1-2 gånger per vecka	A III
Vid njurfunktionsnedsättning eller dialys kan det vara av värde med plasmakoncentrationsbestämning	C III

#### Linezolid

Linezolid är ett antibiotikum ingående i gruppen oxazolidinoner och har under flera år varit det enda preparatet från gruppen som varit registrerat i Sverige. Den antibakteriella effekten korrelerar bäst med AUC/MIC men också tid över MIC beskriver väl effekten [283]. Linezolid har god aktivitet mot stafylokokker, enterokocker och streptokocker men torde endast vara aktuellt för de två förstnämnda i Sverige. Linezolid har en oral biotillgänglighet på nära 100%, dess halveringstid är 5-7 timmar. Omkring hälften av dosen utsöndras via njurarna vid normal njurfunktion.

Det har saknats randomiserade kontrollerade studier som stödjer användandet av linezolid vid IE. Dock har flera författare studerat grupper av patienter med enterokockbakteriemi och IE. Behandling med linezolid ensamt eller i kombination har gett klinisk utläkning i 10 av 13 fall [284], i 8 av 9 fall i en metaanalys [285] respektive 15 av 17 fall [286], som inte svarat på konventionell behandling. Linezolidens roll i den höga andelen framgångsrika behandlingar är inte säker då preparatet i de flesta fall satts in sent i terapiförloppet eller som en del i en kombinationsbehandling. I de amerikanska riktlinjerna rekommenderas linezolid, som ett alternativ vid enterokock-IE när betalaktam, aminoglykosider eller vankomycin inte kan användas [33]. Studier som jämför linezolid med daptomycin vid enterokockbakteriemi har visat varierande resultat och en metaanalys konkluderade att det inte är någon skillnad [287]. I en subgrupp i en av de ingående studierna visades det att daptomycin var bättre vid IE [288], en observation som dock inte kan bedömas ligga till grund för någon rekommendation.

Dokumentationen som stödjer användandet av linezolid vid IE orsakad av stafylokokker består av några fallserier med varierande, men i vissa serier goda, resultat [285, 289]. Alternativen vid IE med stafylokokker är fler varför linezolid endast kommer att behöva övervägas i speciella fall.



I POET-studien används linezolid på alla studerade bakteriearter [84] men i det här vårdprogrammet rekommenderas peroralt linezolid, i kombination med amoxicillin, huvudsakligen för IE orsakad av *E. faecalis* och stafylokocker. Vid planerad behandling med linezolid behöver biverkningsprofilen beaktas. Under andra behandlingsveckan kan trombocytopeni, anemi och leukopeni ses, varför blodstatus och differentialräkning ska kontrolleras minst två gånger per vecka. Vidare bör man ha vaksamhet på perifera neuropatier, inklusive optikusneurit, samt laktacidosis. Uppkomstmekanismen för alla dessa biverkningar är inte klarlagd men påverkan på blodbildningen är starkt kopplad till AUC, och inget talar emot att även de andra biverkningarna skulle vara koncentrationsberoende [290]. Linezolid interagerar med MAO-hämmare och SSRI och kan ge serotonergt syndrom. Denna interaktion har dock inte kunnat påvisas ha någon klinisk betydelse i två sentida registerstudier [291, 292]. Försiktighet rekommenderas dock fortsatt vid samtidig användning av linezolid tillsammans med MAO-hämmare och SSRI.

För att underlätta användandet och förbättra resultaten kan koncentrationsbestämning av linezolid utföras på flera universitetssjukhus, se: (<http://www.sls.se/raf/lakemedel/tdm-analyser-i-sverige/>). För att uppnå erforderlig AUC/MIC för isolat med MIC  $\leq 2$  mg/l eftersträvas en dalkoncentration mellan 3.6 och 8.2 mg/l genom dosjusteringar utifrån standarddosen 600 mg x 2 [293].

## Fluorokinoloner

Fluorokinoloner har tidigare sällan använts vid IE men användningen har ökat eftersom POET-studien använde moxifloxacin som ett av de perorala alternativen vid peroral behandling av IE [84]. I den uppföljande studien av farmakokinetik inom POET-studien visade sig moxifloxacin uppnå uppställda farmakokinetiska mål hos ca 80% av patienterna [184]. För *S. aureus* var den studerade populationen liten men alla patienter uppnådde de farmakokinetiska målen. *S. aureus* har artspecifika brytpunkter för moxifloxacin medan detta saknas för enterokocker och streptokocker. För de senare anses moxifloxacin vara ett behandlingsalternativ om stammen ligger inom vildtyps-populationen, dvs om den saknar förvärvade resistensmekanismer.

Om en fluorokinolon ska användas i kombination med rifampicin vid uppföljande peroral behandling av PVE med stafylokocker föreslår vårdprogramgruppen att man använder levofloxacin eftersom moxifloxacinbrytningen stimuleras av rifampicin.

Vidare finns viss erfarenhet av att använda ciprofloxacin vid behandling av IE orsakad HACEK-bakterier. För HACEK-bakterier saknas artspecifika brytpunkter för fluorokinoloner (utom för *Kingella*). Dessa bakterier har generellt mycket låga MIC-värden för ciprofloxacin och isolat som tillhör vildtypspopulationen kan behandlas med ciprofloxacin i normaldos (500 mgx2).

Fluorokinoloner absorberas väl och kan nästan alltid ges peroralt.

## Dalbavancin

Dalbavancin är en lipoglykopeptid med bactericid effekt som verkar genom att hämma cellvägssyntesen hos känsliga grampositiva bakterier [294]. Den antibakteriella effekten korrelerar bäst till AUC/MIC. Preparatet har en lång halveringstid (>14 dagar) och kan doseras 1 gång/vecka eller mer sällan. Dalbavancin utsöndras via njurarna och vid doseringen ska det tas hänsyn till detta. Dalbavancin är godkänt för hud- och mjukdelinfektioner, men används utanför denna indikation som uppföljande behandling även vid vissa andra infektioner såsom IE.



En systematisk översikt publicerad 2025 med syfte att beskriva klinisk effekt och säkerhet av dalbavancin vid behandling av IE inkluderade nio observationsstudier. Studierna varierar i storlek mellan 8–124 patienter, och inkluderar såväl NVE, som PVE och CIED-relaterad IE. KNS var den vanligaste etiologin följd av *S. aureus*, enterokocker och streptokocker. I fem av de nio studierna sågs ett uteblivet behandlingssvar hos under 10%, och säkerhetsprofilen var god [295]. En retrospektiv multicenterstudie från Spanien (EN-DALBACEN 2.0 cohort) inkluderade 124 patienter med grampositiv IE (44% PVE, 47% NVE och 10% CIED-infektion). Efter inledande konventionell behandling gavs dalbavancin med 1–3 doseringstillfällen med ett kliniskt behandlingssvar på 95% [296]. Motsvarande resultat i en spansk-fransk retrospektiv observationsstudie där 98 patienter med enterokock-IE behandlades med uppföljande dalbavancin var >80% [297].

Sammanfattningsvis kommer hittills publicerade data främst från retrospektiva observationsstudier som är heterogena till etiologi och karaktär, samt fallrapporter där dalbavancin använts vid behandling av IE relaterad till intravenös droganvändning [298, 299]. Ett undantag är DOTS-studien som publicerades 2025, en randomiserad kontrollerad studie där uppföljande dalbavancin jämförs med konventionell behandling vid komplicerad *S. aureus* bakteriemi inklusive högersidig IE. Studien som inkluderade 200 patienter, varav 10 med högersidig IE, visade likartat behandlingsresultat för den grupp som randomiserades till dalbavancin jämfört med standardbehandling [300].

Få biverkningar av dalbavancin är rapporterade. Doseringsförfarande skiljer mellan olika studier. I en konsensusrapport publicerad 2023 föreslås att, för att uppnå tillräckliga dalbavancinkoncentrationer i upp till 6 veckor, 3000 mg ges under en 3-4-veckorsperiod [301]. Föreslagen dosering blir då dalbavancin 1500 mg dag 1 och 1500 mg efter en till två veckor.

Om dalbavancin ges i slutet av antibiotikabehandlingen och det är ca två veckors behandlingstid kvar räcker det att ge en dos om 1500 mg.

TDM kan vara till hjälp för att säkerställa adekvata dalbavancinnivåer, men är av mindre betydelse vid behandling av IE då det i praktiken handlar om konsolideringsbehandling med enbart 1–2 doser, jämfört med den längre behandling som ges vid exempelvis led- och skelettinfectioner. I de situationer som det ändå blir aktuellt utförs serumkoncentrationsmätning vid Klinisk Farmakologi, Karolinska Huddinge.

#### Faktaruta 13. Dalbavancin

Dalbavancin kan ges till stabil patient då konventionell behandling inte kan fullföljas.	CIII
Vårdprogramgruppen föreslår, baserat på konsensusrapport (Senneville 2023) [301]:	CIII
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dalbavancin 1500 mg dag 1 för behandlingsduration 1-2 veckor</li><li>• Ytterligare en dos Dalbavancin 1500 ges efter 1-2 veckor för behandlingsduration 4-6 veckor</li></ul>	

## Dosering av antibiotika vid IE

Rekommenderade doser vid IE ligger för betalaktamantibiotika högre än gängse normaldosering. Trots stora interindividuella skillnader används vanligen standardiserade dygnsdosering i det övre doseringsspannet (se behandlingstabell 2). De flesta antibiotika bör dock doseras med hänsyn till patientens vikt och njurfunktion. För dosering av njurtoxiska läkemedel, t.ex. aminoglykosider och vankomycin, styrs doseringen av koncentrationsbestämningar.



## Behandlingstabell 2. Standarddosering av antibiotika vid IE

Intravenösa preparat	Standard total dos/dygn <sup>1</sup>	Antal doser/dygn
<b>Bensylpenicillin (PcG)</b>	12 g	4
<b>Kloxacillin</b>	12 g	4 (-6) <sup>2</sup>
<b>Ampicillin</b>	12 g	4
<b>Cefotaxim</b>	9 g- stafylokocker, 6 g - streptokocker	3
<b>Ceftriaxon</b>	2 g- streptokocker, 4 g - enterokocker	1-2 <sup>3</sup>
<b>Aminoglykosid<sup>7</sup></b>	3 mg/kg	1
<b>Vankomycin</b>	45 mg/kg (30-60) <sup>4</sup>	2-3
<b>Daptomycin</b>	10-12 mg/kg	1
<b>Meropenem<sup>6</sup></b>	6 g	3
<b>Piperacillin/tazobactam<sup>5</sup></b>	16/2 g	4
<b>Dalbavancin</b>	1500 mg	Se texten
<b>Peroral behandling</b>		
<b>Amoxicillin</b>	4 g	4
<b>Flukloxacillin</b>	4 g	4
<b>Moxifloxacin</b>	400 mg	1
<b>Ciprofloxacin</b>	1 g	2
<b>Levofloxacin</b>	1 g	2
<b>Linezolid</b>	1200 mg	2
<b>Rifampicin</b>	600-1200 mg <sup>6</sup>	2

<sup>1)</sup> Dosering beroende på njurfunktion och vikt

<sup>3)</sup> Viridansstreptokocker 2 g x 1, *E. faecalis* 2 g x 2 (*S. aureus* 2 g x 2)

<sup>5)</sup> Kan användas i speciella fall, t.ex. tillstötande nosokomial infektion

<sup>7)</sup> Gentamicin eller tobramycin.

<sup>2)</sup> Sex doser per dygn kan övervägas initialt vid svår sjukdom

<sup>4)</sup> Laddningsdos 20-30 mg/kg. Följ kreatinin och dalvärden.

<sup>6)</sup> 600 mg x 2 rekommenderas vid uppföljande peroral behandling.

### Dosering vid dialys

Doseringsförslag för dialyspatienter som drabbas av IE finns på Referensgruppen för antibiotikas (RAF) hemsida: (<http://www.sls.se/RAF/Kunskapsunderlag/Dosering-vid-dialys/>). Dosrekommendationer för patienter med olika grader av njurfunktionsnedsättning är inte inkluderade i RAF:s riktlinjer men dosreduktion kan göras med ledning av Stramas nationella app samt enligt principer vid andra infektioner. Dosreduktion som medför underbehandling ska undvikas.

### Dosering hos överviktiga patienter

I Vårdprogram "Svår sepsis och septisk chock 2022" 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. (Tabell på sidan 77).

<https://infektion.net/kunskap/vardprogrammet-for-sepsis-och-septisk-chock/>

### Behandlingstidens längd

Standardbehandlingen vid IE är fyra veckor. Vid vissa okomplicerade infektioner t.ex. viridansstreptokock-IE kan två veckors behandlingstid vara tillräcklig. Vid PVE eller annan komplicerad IE är sex veckors behandling vanligen rekommenderad. För behandling efter kirurgi under aktiv IE hänvisas till operationsavsnittet och faktaruta 18. I vissa fall av PVE eller CIED-infektion där operation är indicerad men inte kan genomföras kan längre behandling eller till och med suppressionsbehandling bli aktuell.



## Overkänslighet mot penicillin

Penicilliner är huvudpreparat vid behandling av IE i de flesta situationer. Allergier mot dessa preparat medför att mer toxiska antibiotika sällan dokumenterad effekt får användas. Tidigare har risk för korsallergi mellan penicilliner och andra betalaktamantibiotika ansetts föreligga men denna risk har omvärderats [302].

Vid allvarlig snabb allergisk reaktion/anafylaxi mot penicillin föreligger det inte högre risk för allergisk reaktion mot cefalosporiner (undantag cefadroxil), karbapenemer eller monobaktamer än mot andra typer av antibiotika. Samma bedömning (att penicilliner ska undvikas medan övriga betalaktamer kan ges) gäller vid makulopapulösa utslag. För patienter som utvecklat sk. SCAR (Severe cutaneous adverse reaction, exempelvis Stevens-Johnsons, vaskulit m.fl) rekommenderas, av försiktighets skull och i brist på data, att alla betalaktamer undviks. Individuell bedömning kan dock behöva göras i dessa fall.

Vid tidigare icke-allvarlig (misstänkt) snabb reaktion beror bedömningen om penicillin kan ges bl.a på hur länge sedan reaktionen inträffade. Provokation med anafylaxiberedskap i sjukhusmiljö anses säker oavsett tid mer utförlig information i App Strama nationell <https://strama-nationell.infosynk.se/>

Så kallad betalaktamfeber uppkommer typiskt efter 2–4 veckors behandling med högdos parenteral betalaktamantibiotika, se också avsnittet om komplikationer. Ofta kan byte till annan betalaktamgrupp fungera. Betalaktamfeber är ingen allergi och kontraindicerar inte mot användning av samma preparat vid senare infektioner. Toxisk benmärgspåverkan med trombocytopeni och granulocytopeni samt hudreaktion ingår ofta i feberreaktionen eller kan uppkomma separat. Benmärgen återhämtar sig efter utsättning av preparatet, som kan användas av patienten igen i framtiden.

### Faktaruta 14. Penicillinreaktioner

Allvarlig snabb reaktion/anafylaxi:

- Kontraindikation för penicillin. Cefalosporin (inte cefadroxil), karbapenem och monobaktam kan ges

Svåra makulopapulösa utslag

- Kontraindikation för penicillin. Cefalosporin (inte cefadroxil) karbapenem och monobaktam kan ges

Severe cutaneous adverse reaction (SCAR), exv Stevens-Johnsons, vaskulit

- Kontraindikation för penicillin. Undvik övriga betalaktamantibiotika.

Icke-allvarlig (misstänkt) snabb reaktion

- Kan behandlas med penicillin om reaktionen ligger långt tillbaka i tiden. Provokation med anafylaxiberedskap i sjukhusmiljö anses säker oavsett tidsaspekt.

Betalaktamfeber

- Andra betalaktampreparat kan provas och samma preparat som utlöst betalaktamfebern kan ges i framtiden.

## Antibiotikabehandling vid IE orsakad av viridansstreptokocker

Med denna grupp avses icke-betahemolytiska streptokocker inkluderande streptokocker ur bovisgruppen. För närmare beskrivning se avsnittet ”Mikrobiologi”. Viridansstreptokocker isolerade vid IE har i en svensk studie visat sig vara känsliga för penicillin i hög utsträckning [303].

För NVE orsakad av penicillinkänsliga viridansstreptokocker (S, motsvarar MIC  $\leq 0,25$  mg/L enligt EUCAST) 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 enstaka fall prospektiva randomiserade studier där två regimer har jämförts.

För singelbehandling med penicillin eller ceftriaxon gav behandling i 4 v mer än 98% bakteriologisk utläkning [190, 304, 305]. Kombinationsbehandling med penicillin eller ceftriaxon tillsammans med aminoglykosid har en synergistisk effekt *in vitro* mot viridansstreptokocker [306]. I äldre studier användes penicillin i 4 veckor i kombination med streptomycin under de första 2 veckorna med nästan 100% utläkning. Senare studier har visat att 2 veckors kombinationsbehandling med penicillin eller ceftriaxon och aminoglykosid har jämförbar utläkningsfrekvens som 4 v – men stöd saknas vid komplicerande faktorer, som t.ex. septiska extrakardiella foci eller intrakardiell abscess, då dessa patienter exkluderats ur aktuella studier [189, 307, 308].

Således rekommenderas antingen 4 veckor med penicillin eller ceftriaxon vid viridansstreptokock-NVE om det är en fullt känslig stam (S), eller 2 veckors kombinationsbehandling penicillin eller ceftriaxon tillsammans med aminoglykosid som alternativ behandling då komplicerande faktorer inte föreligger (septiska embolier, hjärtsvikt eller paravalvulär infektion).

EUCAST har nyligen ändrat brytpunkterna och bedömningen av penicillinkänslighet hos viridansstreptokockstammar med MIC >0,25 mg/L. Tidigare bedömdes dessa som penicillinkänsliga vid ökad exponering för antibiotika (I, MIC 0,5 - 2 mg/L). Mot bakgrund av att en fransk studie visade förhöjd mortalitet vid viridansstreptokock-IE orsakad av stammar med nedsatt pc-känslighet har EUCAST ansett att evidensen för behandling av IE med bensylpenicillin i singelterapi vid isolat med MIC 0,5 mg - 1 mg/L (zondiameter <21 mm - ≥12 mm) är osäker [309]. I en senare spansk studie, sågs däremot inte denna skillnad men i denna studie hade många patienter behandlats med cefalosporiner [310]. Stammar med MIC på 0,5 eller 1 mg/L för penicillin kommer därför framöver att svaras ut med en kommentar med rekommendation om kombinationsbehandling, och inte längre som känsliga vid ökad exponering. För isolat med MIC 0,5-1 mg/L för PcG som är känsliga (S) för cefotaxim bedömer vårdprogramsgruppen att singelbehandling med cefotaxim och kombinationsbehandling med bensylpenicillin och aminoglykosid är likvärdiga alternativ. Om känslighet (S) inte föreligger för cefotaxim och isolatet har MIC 0,5 eller 1 mg/L för bensylpenicillin bör kombinationsbehandling med aminoglykosid ges. Behandlingstiderna för NVE är samma som vid penicillinkänsliga stammar.

PVE med penicillinkänsliga stammar kan vanligen behandlas framgångsrikt med penicillin i 4–6 veckor kombinerat med aminoglykosid under de 2 första veckorna. Det saknas prospektiva jämförande studier avseende optimal behandlingstid vid kombinationsbehandling med aminoglykosid. En retrospektiv studie antydde att 6 veckors behandling inte var bättre än 4 veckor men studien var liten och behäftad med metodologiska problem [311]. Internationella riktlinjer rekommenderar oftast 6 v behandling vid PVE, men det finns bred klinisk erfarenhet av 4 v behandling med kombinationsbehandling delar av tiden i Sverige. Individuell bedömning avseende behandlingstid vid PVE bör göras från fall till fall. Även singelbehandling med betalaktamantibiotika kan ges om aminoglykosid är olämpligt men behandlingstiden bör då vara 6 veckor. Vid PVE med isolat som har MIC 0,5-1 mg/L för PcG förordas 6 v behandlingstid, i första hand betalaktam kombinerat med aminoglykosid under de första två veckorna. Enstaka fall av IE orsakad av penicillinresistenta stammar (R, MIC >1) finns rapporterade i litteraturen, vilka bör behandlas med vankomycin i 4-6 v (vid PVE den längre tiden och överväg tillägg av aminoglykosid) [312-314].

Vid penicillinallergi eller betalaktamreaktion förordas i första hand behandling med cefotaxim med ordinarie behandlingstider. Om betalaktamantibiotika inte kan ges alls under behandlingen ges vancomycinbehandling som vid penicillinresistens.

POET-studien har visat att övergång till peroral kombinationsbehandling (efter inledande intravenös behandling) hos patienter med okomplicerad viridansstreptokockendokardit har liknande utläkning som fortsatt intravenös behandling [84, 185]. De perorala kombinationer som användes var amoxicillin i kombination med antingen moxifloxacin eller rifampicin. Vid okomplicerad NVE eller PVE med känslig (S) stam hos stabil patient (se



faktaruta 8), bör fullföljande av behandling med per oral regim övervägas efter minst 10 dagars intravenös behandling, med total behandlingstid 4 veckor vid NVE och 6 v vid PVE. Vårdprogramgruppen förordar med nuvarande kunskapsläge, och utifrån biverkningsprofil, i första hand amoxicillin i kombination med moxifloxacin.

Om peroral behandling inte är lämplig kan poliklinisk behandling fullföljas med ceftriaxon som betalaktamantibiotika istället för bensylpenicillin eller cefotaxim – behandlingstider och rekommendationer om kombinationsbehandling följer de för den inledda behandlingen.

Behandlingstabell 3. Viridansstreptokocker-NVE och PVE

	Preparat	Total dos/dygn	Antal doser/dygn	Tid (veckor)	Evidens
<b>Penicillin-känslig stam (S)</b>					
<b>Standardbehandling Nativ klaff (NVE)</b>	Bensylpenicillin <sup>1</sup>	12 g (8–16)	4	4 v	A II
<b>Okomplicerad<sup>2</sup> IE Nativ klaff (NVE)</b>	Bensylpenicillin och Aminoglykosid <sup>3</sup>	12 g (8–16) 3 mg/kg	4 1	2 v 2 v	B II
<b>Protesklaff (PVE)</b>	<i>Förstahandsval:</i> Bensylpenicillin och Aminoglykosid <sup>3</sup>	12 g (8–16) 3 mg/kg	4 1	4–6 v 2 v	B II
	<i>Andrahandsval:</i> Bensylpenicillin	12 g (8–16)	4	6 v	B II
	<b>Nedsatt penicillinkänslighet – penicillin MIC 0,5-1 mg/L (zondiameter &lt;21 till ≥12 mm)</b>				
<b>Nativ klaff (NVE)</b>	Cefotaxim (vid S)	6 g	3	4 v	B III
	eller Bensylpenicillin och Aminoglykosid <sup>3</sup>	12 g (8–16) 3 mg/kg	4 1	4 v 2 v	B III
	<b>Protesklaff (PVE)</b>	Kombinationsbehandling: Bensylpenicillin eller Cefotaxim och Aminoglykosid <sup>3</sup>	12 g (8–16) 6 g 3 mg/kg	4 3 1	6 v 6 v 2 v
<b>Uppföljande peroral behandling till stabil patient <sup>4</sup>. Total behandlingstid (intravenös+peroral) 4 v vid NVE, 6 v vid PVE.</b>					
<b>Penicillin-känslig stam (S)</b>	Amoxicillin och Moxifloxacin <sup>5</sup>	4 g 400 mg	4 1	Se ovan	A II

<sup>1</sup>Bensylpenicillin är utbytbart mot cefotaxim (dygnsdos 6 g, 3 doser) eller ceftriaxon genomgående i behandlingstabellen. Cefotaxim förordas i första hand vid PC-allergi, i andra hand ges vancomycin.

<sup>2</sup>IE på nativ klaff, inga tecken till komplikationer som septiska embolier, hjärtsvikt och paravalvulär infektion. Inte aktuell vid IE orsakad av betahemolytiska streptokocker eller andra streptokockliknande bakterier.



<sup>3</sup>Beakta kontraindikationer såsom njursvikt, hörselnedsättning.

<sup>4</sup>Förutsätter stabil patient och tidigast efter 10-14 dagars inledande intravenös behandling, se faktaruta 8. Inte aktuellt vid IE orsakad av betahemolytiska streptokocker, aerokocker, eller andra streptokockliknande bakterier.

<sup>5</sup>Förutsätter frånvaro av resistensmekanismer. Beakta interaktioner.

## Antibiotikabehandling vid vänstersidig IE orsakad av stafylokocker

Vid vänstersidig nativ endokardit (NVE) är *S. aureus* den vanligaste etiologin. I Sverige är ca 97-98% av blododlingsisolat med *S. aureus* meticillinkänsliga (MSSA) [315]. Under senare år finns data från olika delar av världen som visar en ökad incidens av penicillinkänsliga *S. aureus* (PSSA) i blododling och i Sverige utgör andelen uppskattningsvis 25–35% [217-219]. KNS är en ovanlig orsak till NVE och publicerade studier är få [316]. Ett specialfall är *S. lugdunensis* som oftast är penicillinkänslig och där den kliniska bilden liknar den vid *S. aureus*-IE [116, 117]. Vid PVE är KNS lite vanligare och i en svensk studie orsakades 12% av PVE av KNS [34].

### Sammanfattande principer för behandling

Betalaktamer är överlägset glykopeptidantibiotika varför kloxacillin eller bensylpenicillin ska väljas vid känslig stam. Daptomycin rekommenderas vid MRSA och visst stöd finns att välja daptomycin framför vancomycin vid MRSE, medan cefotaxim förordas vid penicillinallergi. Vårdprogramgruppen föreslår att patienter med stafylokokorsakad PVE som behandlas konservativt med betalaktam och rifampicin medan de som opereras kan behandlas med bara betalaktam. I de flesta fall av PVE bör man även avstå kombinationsbehandling med aminoglykosid, särskilt till patienter med riskfaktorer för biverkningar. Behandlingstidens längd är vanligen 4 veckor vid vänstersidig NVE orsakad av stafylokocker och (4) -6 veckor vid PVE. Gruppen öppnar också upp för partiell peroral behandling vid stafylokokorsakad IE.

### Meticillinkänsliga stafylokocker (*S. aureus* och MSSE)

Vid IE orsakad av meticillinkänsliga stafylokocker (*S. aureus* och MSSE) är kloxacillin förstahandsval. Olika doseringar har inte jämförts. Internationella riktlinjer rekommenderar kloxacillin eller dikloxacillin 12g/dygn uppdelat på 4–6 doser under 4–6 veckor [6, 33]. I Sverige rekommenderas vanligen 4 doser/dygn, men vid allvarliga eller svårbehandlade fall kan 6 doser/dygn ges för att nå en fri plasmakoncentration över MIC under en större del av doseringsintervallet.

Antistafylokok-penicilliner, såsom kloxacillin har i flera studier jämförts med cefalosporinen cefazolin. En systematisk översikt och metaanalys visade ingen skillnad sett till mortalitet och behandlingssvikt mellan behandlingarna [228]. En randomiserad kontrollerad studie inom *S. aureus* network adaptive platform (SNAP) fick avbrytas i förtid då behandlingsarmen med cefazolin visade lägre grad av akut njurskada jämfört med (flu)kloxacillin-armen (opublicerat). En nyligen publicerad studie från Frankrike (CloCeBa-studien), med 146 patienter i vardera arm, visade non-inferior effekt av cefazolin jämfört med kloxacillin avseende behandlingsresultat, överlevnad och relaps. Andelen med akut njurskada var också lägre i cefazolin- jämfört med kloxacillingruppen (1% jämfört med 12% behandlingsdag 7) [83]. Vårdprogramgruppen anser dock att dessa studier inte kan utgöra grund för ändrade behandlingsrekommendationer då endast ett fåtal patienter hade IE.



Vid penicillinkänslig *S. aureus* finns teoretiska fördelar att behandla med bensylpenicillin jämfört med kloxacillin utifrån lägre proteinbindningsgrad, lägre MIC och möjligen även lägre biverkningsfrekvens. En stor dansk retrospektiv studie antyder att bensylpenicillin jämfört med flukloxacillin är oberoende associerat med bättre utfall, mätt som 30-dagarsmortalitet, vid SAB [220], medan en annan dansk studie inte visar skillnad i utfall [221]. En studie från Sverige kunde inte heller visa skillnad i 90-dagarsmortalitet vid behandling med bensylpenicillin jämfört med kloxacillin (68 respektive 316 patienter), även om andelen behandlingskomplikationer var lägre i gruppen som fick bensylpenicillin [222]. Publicerade data från Singapore visar tendens till snabbare bakteriologisk clearance vid behandling med bensylpenicillin jämfört med andra betalaktamantibiotika såsom kloxacillin, men inte heller denna studie visar skillnad i mortalitet [224]. Sammanfattningsvis är hittills publicerade studier inom ämnet retrospektiva och heterogena till sin karaktär, men de visar ändå att det är säkert att behandla PSSA med bensylpenicillin. Utifrån teoretiska fördelar och den erfarenhet som finns rekommenderar vårdprogramgruppen bensylpenicillin som förstahandsalternativ när resistensbestämning visat känslig stam.

### Meticillinresistenta stafylokocker (MRSA och MRSE)

Vid jämförelse mellan behandling med daptomycin och vancomycin vid MRSA-bakteriemi talar allt fler studier till daptomycins fördel [253, 255, 260]. En matchad kohortstudie från 2013, där patienter med IE ingår som en subgrupp, visar bättre effekt med daptomycin vid MRSA med MIC>1 för vancomycin [255]. En annan studie visar bättre effekt för daptomycin även i den grupp som hade lägre MIC för vancomycin [253]. Daptomycin, och inte vancomycin, bör därför användas i första hand vid MRSA-IE. Motsvarande jämförande studier har inte gjorts för MSSA eller KNS (MSSE respektive MRSE) men det förefaller rimligt att daptomycin är bättre än vancomycin även i dessa situationer. Vid IE orsakad av meticillinresistenta *S. epidermidis* och andra KNS är vårdprogramgruppens bedömning därför att det finns stöd att välja daptomycin framför vancomycin.

Rekommenderad dosering av daptomycin vid IE och normal njurfunktion är 10-12mg/kg, vilket är en högre dos än tidigare rekommendationer, med syfte att nå bättre effekt och minska risken för resistensutveckling [6, 275, 317]. Synergi med betalaktamantibiotika har setts *in vitro* och fallrapporter finns där daptomycin getts i kombination med betalaktam eller fosfomycin [265, 266, 318]. En översiktsartikel publicerad 2022 som inkluderar *in vitro* och *in vivo* data för olika grampositiva etiologier ger också visst stöd för synergi vid kombinationsbehandling med framför allt fosfomycin [267]. Kliniska studier som utvärderat kombinationsbehandling är främst utförda på patienter med MRSA-bakteriemi, varav vissa med samtidig IE [225, 268, 269]. I en av dessa ses tendens till, men inte signifikant, bättre behandlingsresultat vid kombinationsbehandling med fosfomycin [268]. En randomiserad kontrollerad studie av Tong *et al* visade inte skillnad i utfall men fick avslutas i förtid då patienter med kombinationsbehandling, daptomycin eller vancomycin tillsammans med annan betalaktam, fick njurskada i ökad utsträckning [255, 269]. Sammantaget rekommenderar vårdprogramgruppen att daptomycin ges som singelterapi vid NVE, men att kombinationsbehandling kan bli aktuell vid svårbehandlad IE eller resistensproblematik, samt vid PVE, se nedan.

### Allergi

Vid allergi mot kloxacillin eller bensylpenicillin, även typ-1 allergi, ansluter sig gruppen till de internationellt [319] och nationellt [320] uppdaterade rekommendationerna och förordar behandling med cefotaxim framför vancomycin eller daptomycin. Detta utifrån att risken för korsallergi inte är ökad vid användning av cefalosporiner med annan sidokedja än de som penicilliner har. I de situationer en betalaktam inte kan ges, exempelvis vid fördröjda överkänslighetsreaktioner och Stevens-Johnson syndrom, är daptomycin ett alternativ.



## Kombinationsbehandling vid PVE

Vid stafylokok-PVE finns en långvarig erfarenhet av att kombinera ett cellväggsaktivt antibiotikum (kloxacillin/vankomycin) med två veckors initial aminoglykosidbehandling, och tillägg av rifampicin efter en vecka. Denna kombination anses fortfarande internationellt vara ”standard of care” [6, 33].

Adjuvant behandling med rifampicin vid stafylokok-PVE har på senare tid ifrågasatts. En retrospektiv kohortstudie, inkluderande 273 patienter med stafylokok-PVE som genomgått kirurgi, kunde inte visa skillnad i risk för död eller reoperation på grund av ny IE beroende på om rifampicin gavs postoperativt eller inte [247]. En annan retrospektiv studie inkluderande 180 patienter visar inte heller skillnad i utfall hos de patienter med stafylokok-PVE som får rifampicin i tillägg, oberoende av kirurgisk åtgärd, men med reservation för att studien är liten [244]. Även värdet av aminoglykosid tillägg vid PVE har ifrågasatts. En spansk retrospektiv studie visar inte bättre utfall när aminoglykosid ges i tillägg till kloxacillin (eller vancomycin) plus rifampicin vid *S. aureus* PVE [321]. En narrativ översiktsartikel föreslår att aminoglykosid kan användas hos njurfriska patienter innan klaffkirurgi, och då maximalt en vecka eller tills blododlingar är negativa, och därefter ersätts av rifampicin [230]. Sammanfattningsvis föreslår en översiktsartikel från 2022, som inkluderar ovan nämnda studier, som slutsats efter metaanalys att aminoglykosid och rifampicin endast bör ges inom ramen för kliniska studier vid stafylokok-PVE [245].

Vårdprogramgruppens rekommendation utifrån nu tillgängliga data är att patienter som genomgår operation behandlas utan tillägg av rifampicin, pre- och postoperativt. Vid konservativt behandlad stafylokok-PVE kan adjuvant rifampicin ges, vilket även gäller vid behandling med daptomycin. För att minska risken för resistensutveckling rekommenderas insättning av rifampicin tidigast efter 5–7 dagar, då bakteriebördan reducerats och negativa kontrollodlingar föreligger. Evidensen för att ge aminoglykosid vid stafylokok-PVE är svag och vårdprogramgruppens bedömning är att man i de flesta fall bör avstå denna behandling, särskilt till patienter med riskfaktorer för biverkningar.

## Behandling vid komplikationer

Vid *S. aureus* IE och CNS-infektion i form av hjärnabscess, infektiöst aneurysm eller odlingspositiv meningit bör antibiotika med god CNS-penetration användas under en längre period. För behandlingsrekommendation hänvisas då till Vårdprogrammet för CNS-infektioner 2020, bakteriella (<http://www.infektion.net/kunskap/vardprogram-bakteriella-cns-infektionervardprogram>). Vid CNS-embolisering med isolerad ischemisk infarkt, vilket är den vanligaste cerebrala manifestation vid IE, rekommenderas att fortsätta behandling med kloxacillin eller bensylpenicillin.

Vid andra extrakardiella infektionsfoci, framför allt osteomyelit, är uppföljande peroral antibiotikabehandling ofta aktuell efter avslutad behandling mot IE.

## Peroral behandling

I POET-studien ingick endast ett begränsat antal patienter med stafylokokorsakad IE, vilka i sin tur fick olika perorala kombinationer [62]. Utifrån nuvarande evidens är det därför svårt att ge rekommendationer om den mest optimala behandlingen eller kombinationen av antibiotika, särskilt då POET-studien inte kunde visa på tillräckliga plasmanivåer av dikloxacillin [168]. Vårdprogramgruppen öppnar ändå upp för att partiell peroral behandling kan vara ett alternativ för vissa patienter med stafylokokorsakad IE (såväl NVE som PVE) som uppvisar stabilitet efter inledande intravenös behandling. Exempel på föreslagna perorala kombinationer ges i tabell 9. Utmaningarna med att välja optimal peroral kombination för behandling av stafylokok-IE gör att intravenös behandling också bör beaktas vid poliklinisk antibiotikabehandling för denna grupp.



Behandlingstabell 4. Vänstersidig IE orsakad av stafylokokker

	Preparat	Total dos/dygn	Antal doser/dygn	Tid (veckor)	Evidens
<b>Nativ klaff (NVE)</b>					
Meticillin- eller penicillinkänslig stam (MSSA, MSSE och PSSA)	Kloxacillin <sup>1</sup> / bensylpenicillin <sup>1</sup>	12 g (8–16)	4 (-6) <sup>2</sup>	4 v	B III
<b>Meticillinresistent stam (MRSA och MRSE)</b>	Daptomycin <sup>3</sup>	10–12 mg/kg	1	4 v	B II
<b>Protesklaff (PVE)</b>					
Meticillin- eller penicillinkänslig stam (MSSA, MSSE och PSSA)	Kloxacillin <sup>1</sup> /PcG <sup>1</sup> och eventuellt Rifampicin <sup>4</sup> (och eventuellt Aminoglykosid <sup>6</sup> )	12 g (8–16)  600–1200 mg  3 mg/kg	4 (-6) <sup>1</sup>  2  1	(4)–6 v  3–5 v <sup>5</sup>  2 v	B III
<b>Meticillinresistent stam (MRSA och MRSE)</b>	Daptomycin <sup>3</sup> och eventuellt Rifampicin <sup>4</sup> (och eventuellt Aminoglykosid <sup>6</sup> )	10–12 mg/kg  600–900 mg  3 mg/kg	1  2  1	(4)–6 v  3–5 v <sup>5</sup>  2 v	B III
<b>Förslag uppföljande peroral behandling till stabil patient. Total behandlingstid (intravenös+peroral) 4 v vid NVE, 6 v vid PVE<sup>7</sup></b>					
Penicillinkänslig stam NVE eller PVE som opererats	Amoxicillin och antingen Moxifloxacin eller Linezolid	4 g  400 mg 1200 mg	4  1 2		B III
Meticillinkänslig stam NVE eller PVE som opererats	Flukloxacillin och antingen Moxifloxacin eller Linezolid	4 g  400 mg 1200 mg	4  1 2		C III
Stafylokokorsakad PVE som behandlas utan operation	Oftast intravenös behandling, se text ovan				C III

<sup>1</sup> Vid Pc-allergi rekommenderas cefotaxim dygnsdos 9 g (6–12 g), uppdelat på 3 doser/dygn. Undantag fördröjda överkänslighetsreaktioner och Steven-Johnson syndrom då daptomycin rekommenderas.

<sup>2</sup> För speciellt allvarliga eller svårbehandlade fall kan 6 doser/dygn vara ett alternativ.

<sup>3</sup> Gott stöd att välja daptomycin som förstahandsbehandling före vankomycin vid MRSA och visst stöd att välja daptomycin före vancomycin vid MRSE.

<sup>4</sup> Stödet för att ge rifampicin vid PVE är svagt men rekommenderas i internationella riktlinjer. Patienter med PVE som opereras kan behandlas utan rifampicin i tillägg.

<sup>5</sup> Adderas tidigast efter 5–7 dagar samt negativ kontrollodling från blod

<sup>6</sup> Stödet för att ge aminoglykosid vid PVE är svagt men rekommenderas i internationella riktlinjer. I de flesta fall bör man avstå behandling med aminoglykosid till patienter med PVE, särskilt vid riskfaktorer för biverkningar.

<sup>7</sup> Förutsätter stabil patient och tidigast efter 10–14 dagars inledande intravenös behandling, se separat avsnitt.



## Antibiotikabehandling vid IE orsakad av enterokocker

Enterokock-IE orsakas huvudsakligen av *E. faecalis* (93%). Endast ett fåtal fall orsakas av *E. faecium* (6%) och andra arter (Svenska endokarditregistret 2008–20). Vildtypspopulationen av *E. faecalis* är känslig för ampicillin, medan *E. faecium* vanligen är resistent mot aminopenicilliner. *E. faecalis* infektioner behandlades förr ofta med intravenöst penicillin men *E. faecalis* har högre MIC för penicillin än andra streptokocker och det saknas i nuläget artspecifika brytpunkter. Vildtypspopulationerna av både *E. faecalis* och *E. faecium*, är känsliga för vankomycin, vilket innebär att vankomycin kan användas vid behandling av IE. Daptomycin har i fallserier givits med en högre dosering, 10–12 mg/kg x 1 [322, 323]. Linezolid är verksamt mot de flesta enterokocker i normaldoseringen men har huvudsakligen använts som ersättning för andra behandlingar av IE orsakad av enterokocker vid behandlingssvikt, intolerans eller i kombinationsbehandling vid partiell per oral uppföljning [84]. Moxifloxacin ingår också som ett alternativ vid kombinationsbehandling vid partiell per oral uppföljning, men kan inte användas som singelbehandling. Den naturliga aminoglykosidresistensen hos enterokocker medför MIC-värden mellan 4–128 mg/l. Vid kombination med ampicillin eller vankomycin uppnås vid dessa MIC-värden en synergistisk baktericid effekt *in vitro*. Vid höggradig aminoglykosidresistens (HLAR) (>128 mg/L) kan denna synergieffekt inte uppnås.

Gruppen föreslår kombinationsbehandling då betalaktamer inte är baktericida mot enterokocker och enterokock-IE är behäftad med högre risk för recidiv. Tidigare har ampicillin i kombination med aminoglykosid använts men dubbel betalaktambehandling med kombinationen ampicillin och ceftriaxon har visats ha likvärdig effekt [324] men med lägre nefrotoxicitet. Aminopenicilliner binder till penicillinbindande protein (PBP) 4 och 5, medan ceftriaxon binder till PBP 2 och 3 och kombinationen ger en baktericid, synergistisk effekt trots att cefalosporiner i sig har otillräcklig effekt mot enterokocker. Kombinationsbehandling med aminoglykosid bör fortgå i två veckor [325] medan kombinationsbehandling med ceftriaxon bör ges under hela behandlingstiden. Sammantaget bedöms att kombinationsbehandling med dubbla betalaktamer respektive betalaktam med aminoglykosid har likvärdig terapeutisk effekt men med en högre risk för biverkningar av den senare kombinationen. Vid IE orsakad av *E. faecalis* med höggradig aminoglykosidresistens eller vid njursvikt rekommenderas dubbel betalaktambehandling. Dubbel betalaktambehandling har vunnit insteg och användes under 2023–24 till ca 75% av de med enterokockorsakad IE i Sverige, enligt Svenska endokarditregistret. Vid IE orsakad av andra ovanligare, men ampicillinkänsliga, enterokockarter ska kombinationsbehandling med aminoglykosid användas [326, 327].

Vid *E. faecalis* med höggradig resistens mot alla aminoglykosider och dubbel betalaktambehandling inte är möjlig kan förlängd högdosbehandling med ampicillin under 8–12 veckor prövas. Vid annan resistensproblematik finns fallrapporter om singelbehandling med daptomycin, kombinationsbehandling med daptomycin och betalaktamer och linezolid (v.g. se även linezolidavsnittet) [328].

POET-studien påvisade likartad utläkning av IE orsakad av *E. faecalis* med avslutande dubbel peroral behandling, som med intravenös behandling [84]. De mest använda kombinationerna var amoxicillin i kombination med antingen linezolid eller moxifloxacin. Andra kombinationer användes i för få fall för att kunna utvärderas. I detta vårdprogram rekommenderas någon av de två kombinationerna som peroral uppföljning under resten av behandlingstiden efter minst 10 dagar med intravenös behandling.

I de flesta studier av enterokock-IE har en återfallsfrekvens på mellan 5 och 10% påvisats [329]. Den vanliga uppföljningstiden med återbesök kring fyra veckor efter avslutad behandling kan vara otillräcklig för att fånga upp återfallen, som kan inträffa upptill sex månader efter behandlingens avslut [110]. Behandlande läkare bör vara extra uppmärksam på tecken till återfall åtminstone under den tiden och uppmana patienten att söka vård vid feber utan fokala infektionssymtom.



Behandlingstabell 5. Enterokocker, NVE och PVE

	Preparat	Total dos/dygn	Antal doser/dygn	Tid (veckor)	Evidens
<b>Ampicillinkänslig stam</b>					
<b>Två förstahandsalternativ:</b>					
<b>Ampicillin och aminoglykosid</b>	Ampicillin	12 g (8–16)	4	4–6 <sup>2</sup>	B II (-III)
	och Aminoglykosid <sup>1</sup>	3 mg/kg	1	2	
<b>eller Dubbel betalaktam</b>	Ampicillin	12 g (8–16)	4	6	B II (-III)
	och Ceftriaxon	4 g	2	6	
<b>Ampicillinresistent eller Pc-allergi</b>	Vankomycin <sup>2</sup>	45 mg/kg <sup>2</sup>	2–3	4–6 <sup>3</sup>	B II (-III)
	och Aminoglykosid <sup>1</sup>	3 mg/kg	1	2	
<b>Uppföljande peroral behandling till stabil patient. Total behandlingstid (intravenös+peroral) 6 v</b>					
<b>Ampicillinkänslig stam</b>	Amoxicillin och antingen	4 g	4		A II
	Linezolid <sup>4</sup>	1200 mg	2		
	eller Moxifloxacin <sup>4</sup>	400 mg	1		

<sup>1</sup>Beakta kontraindikationer såsom njursvikt och hörselnedsättning.

<sup>2</sup>Laddningsdos 20–30 mg/kg.

<sup>3</sup>6 veckor vid PVE

<sup>4</sup>Förutsätter att stammen ingår i vildtypspopulationen

## Antibiotikabehandling vid IE orsakad av HACEK-gruppens bakterier

HACEK-gruppens bakterier (*Haemophilus (non-influenzae)*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* och *Kingella*) är gramnegativa bakterier med sin naturliga hemvist i tarmen och munhålan. De är kända för att orsaka IE [330]. I internationella studier har det rapporterats misstankar om en ökad förekomst av ampicillinresistenta stammar [331] och därför har man i behandlingsriktlinjer valt att rekommendera behandling med cefalosporiner i första hand [6], åtminstone i fall där man inte säkert kunnat påvisa att isolatet är känsligt för ampicillin [330]. Vårt vårdprogram har rekommenderat ampicillin som förstahandsbehandling och i en svensk studie med 118 HACEK-bakteriemier (varav 27 fall med IE) sågs endast två isolat som bedömdes resistenta mot ampicillin. Ett isolat av *Eikenella* var resistent mot cefotaxim [113].

Ciprofloxacin har använts som ett alternativ vid överkänslighet eller för att poliklinisera behandlingen. Evidensen för denna behandling bedöms vara svagare, även om betydande klinisk erfarenhet finns. HACEK-gruppens bakterier brukar vara känsliga för ciprofloxacin, vilket även var fallet i den svenska studien som nämns ovan [113].

Med undantag för *Kingella* saknas artspecifika brytpunkter för HACEK-gruppens bakterier [332]. Generellt kan man notera lägre MIC-värden för cefotaxim jämfört med ampicillin [113], men att denna skillnad skulle ha klinisk betydelse har inte visats. Vårdprogramgruppen väljer att jämställa de två alternativen och beslut om lämplig behandling får avgöras efter resistensbestämning i det enskilda fallet.



Behandlingstabell 6. HACEK-gruppens bakterier.

	Preparat	Total dos/dygn	Antal doser/dygn	Tid (veckor)	Evidens
<b>Ampicillinkänsligt isolat</b>	Ampicillin <sup>1</sup>	12 g (8–16)	4	4–6 <sup>2</sup> v	B II
	eller Cefotaxim <sup>1</sup>	6 g (6–9)	3		
<b>Ampicillinresistent eller Pc allergi</b>	Cefotaxim <sup>1</sup>	6 g (6–9)	3	4–6 <sup>2</sup> v	B II
<b>Alternativ behandling<sup>1</sup></b>	Ciprofloxacin <sup>1</sup>	1000–1500 mg po 800 mg iv (800–1200)	2	4–6 <sup>2</sup> v	C III

<sup>1</sup> Vid okomplicerad IE 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.

<sup>2</sup>Den längre behandlingstiden vid PVE.

## Annan behandling vid IE

### Antitrombotiska läkemedel och neurologiska komplikationer vid IE

Indikationer för antikoagulation och trombocythämmande medicinering hos patienter med pågående IE är i grunden samma som hos patienter utan IE [66, 333]. Tidiga icke-randomiserade studier med heparin som tillägg till antibiotika vid IE medförde också betydande blödningsrisker. Avseende trombocythämning finns en prospektiv randomiserad studie med nyinsättning av acetylsalicylsyra (ASA) till patienter med IE. Ingen minskning av embolirisken sågs i ASA gruppen [334]. IE i sig utgör således inte indikation för insättning av antikoagulantia eller trombocytinhibitorer.

När en patient diagnosticeras med IE behöver eventuell pågående antikoagulation också beaktas i relation till om thoraxkirurgisk intervention kan komma att genomföras. Potenta trombocythämmare som clopidogrel eller tikagrelor samt direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) kan utgöra kontraindikation för kirurgi upp till sju dagar efter utsättning [335]. Hos patient med IE som kan vara aktuell för kirurgi bör man därför i tidigt skede överväga att pausa sådan behandling i väntan på vidare utredning och beslut om kirurgi.

#### Antikoagulation

Pågående antikoagulation förekommer numera hos ca 30% av IE-patienter [336] och handläggningen i dessa fall är omdiskuterad. Randomiserade studier saknas och befintliga retrospektiva kohortstudier rör främst warfarin [66, 337, 338], medan publikationer om DOAK vid IE är få.

Risken med fortsatt antikoagulation under pågående IE är främst kopplad till cerebrala blödningskomplikationer. Studier från 1990-talet påvisade mycket hög risk för intrakraniell blödning hos spanska patienter som stod på warfarin [58], men denna höga risk sågs inte i senare studier [48, 61, 66, 339]. I en kohortstudie sågs färre ischemiska CNS-komplicationer hos patienter med NVE och pågående antikoagulation vid IE-diagnos än hos dem utan antikoagulation och andelen cerebrala blödningar var låg (2%) i bägge grupperna [338]. I en annan studie omfattande 50 IE-patienter med antikoagulation vid ankomst till sjukhus (två med DOAK), fick 27 (54%) fortsätta behandlingen utan att något fall av intrakraniell blödning inträffade [66]. Även fall där DOAK bibehållits under



hela antibiotikabehandlingen vid IE har rapporterats med gott utfall. Trots att specifika studier vid IE saknas, är den generella risken för cerebral blödning lägre med DOAK än med warfarin, vilket talar för att även risken för blödning vid IE är låg.

Sammanfattningsvis bedöms risken med pågående antikoagulation vid IE som låg. I flera situationer kan antikoagulationen ändå behöva pausas, till exempel inför kirurgi eller invasiva ingrepp. En blödningskomplikation kan vara allvarlig, medan risken för tromboembolisk komplikation under några dagars uppehåll i antikoagulation är relativt begränsad. Risker med tillfällig utsättning, liksom behovet och utformningen av eventuell ersättningsterapi ("bridging"), beror på indikationen för antikoagulation.

### Trombocythämning

Farmakologisk trombocytinhibition, framförallt med ASA, har teoretiskt stöd vid IE genom dess potentiella effekt på vegetationstillväxt. Denna hypotes stöds av prekliniska experiment och djurstudier, men den enda randomiserade studien inom området visade ingen minskning av embolirisken vid tillägg av ASA 325 mg x 1 efter diagnostiserad IE. Däremot sågs en signifikant ökad blödningsrisk [334]. Vid pågående behandling med trombocythämmande läkemedel vid IE-diagnos har vissa studier visat minskad embolirisk, medan andra inte kunnat påvisa effekt. Komplikationsrisken förefaller dock inte vara ökad [340, 341].

Sammanfattningsvis bedöms ASA vara säkert att fortsätta vid IE samt att initiera om ny indikation tillkommer. Motsvarande bedömning gäller även mer potenta trombocythämmare och dubbel trombocythämning, även om dessa behandlingar inte är studerade i detta sammanhang. Potenta trombocythämmare behöver sättas ut inför kirurgi varför det kan vara klokt att pausa dessa om kirurgi kan komma att bli aktuell.

### Trombolys

Trombolys är kontraindicerat vid IE. Utöver fallrapporter med beskrivna allvarliga blödningskomplikationer finns en diagnosregisterbaserad studie som visade att patienter med ischemisk stroke och samtidig IE hade en signifikant ökad risk för posttrombolytisk intracerebral blödning. Risken uppgick till 20% hos patienter med IE jämfört med 7% hos dem utan underliggande IE [342]. Även om enstaka fall med gott utfall finns beskrivna, väger den dokumenterade risken för blödning tungt. Trombolys vid misstänkt eller säkerställd IE bör därför undvikas.

### Trombektomi

Endovaskulär behandling med mekanisk trombektomi vid IE-relaterad ischemisk stroke används i ökande omfattning och svenska fallrapporter finns publicerade [343]. I en spansk, propensity score-matchad studie jämfördes utfallet efter trombektomi hos 50 patienter med IE och ischemisk stroke med 200 patienter med stroke utan IE. Man fann ingen skillnad avseende neurologiskt utfall, andel med framgångsrik rekanalisering, förekomst av intracerebral blödning eller stroke-relaterad mortalitet. Föregående trombolys var dock associerat med ökad blödningsrisk hos patienter med IE. Den totala mortaliteten var högre i IE-gruppen, vilket tillskrevs andra IE-relaterade orsaker [344]. Två fall-kontrollstudier har jämfört utfallet vid trombektomi mellan patienter med IE och ischemisk stroke och dem med ischemisk stroke orsakad av förmaksflimmer. I den ena, med 28 IE-patienter och 84 kontroller, sågs sämre neurologiskt utfall vid tre månader i IE-gruppen, men inga andra signifikanta skillnader [345]. I den andra, med 55 IE-patienter och 104 kontroller, noterades lägre andel lyckade rekanaliseringar, högre mortalitet och sämre neurologiskt utfall bland dem med IE [346].

Sammanfattningsvis förefaller mekanisk trombektomi vid IE-relaterad ischemisk stroke inte medföra väsentligt högre risker än vid annan stroke, även om vissa studier antyder sämre neurologiskt utfall hos IE patienter [347]. Den högre mortaliteten hos IE-gruppen jämfört med kontrollgrupper har tillskrivits IE i sig och inte interventionen. Trombektomi ska övervägas och genomföras på samma sätt vid IE-relaterad stroke som vid annan ischemisk stroke.



## Faktaruta 15. Behandling som påverkar koagulation vid IE

IE är inte indikation för insättning av antikoagulantia eller trombocythämmande läkemedel.	A II
Vid pågående antikoagulation och trombocythämning måste individuell bedömning göras. Hänsyn tas till om operation planeras.	A II
Trombolys är kontraindicerat vid IE.	A II
Trombektomi ska övervägas vid IE relaterad ischemisk stroke på samma sätt som vid annan ischemisk stroke.	A II
Vid cerebral blödning ska uppehåll av antikoagulation och trombocythämmare göras. Reversering av antikoagulationen ges enligt aktuella riktlinjer. Samråd med koagulationsexpert.	A I

## Kirurgi vid IE

Kirurgi under akut fas genomförs i ca en tredjedel av alla fall av IE. Den vanligaste operationsindikationen är progressiv hjärtsvikt följt av kirurgi för att förebygga systemiska embolier. Att fatta beslut om och i så fall när en patient ska opereras för IE är mångfacetterat och svårt. Hjärtklaffskirurgi vid IE är förknippat med stora risker men också potentiellt med stora vinster genom bot av infektionen och återställande av klafffunktionen. Det råder internationellt konsensus om att beslutet kring eventuell operation ska fattas av ett multidisciplinärt team till exempel på en dedikerad endokarditkonferens [6]. I endokarditteamet bör ingå behandlande läkare, infektionsläkare, thoraxkirurg, kardiolog, klinisk fysiolog samt vid behov även representanter från andra relevanta specialiteter. Information om patientens premorbida funktionsnivå och aktuella status, samt egna inställning till kirurgi, bör finnas tillgänglig inför att beslutet fattas. Ytterligare diagnostik kan behövas och ibland behöver man flytta patienten till sjukhus där thoraxkirurgi finns för värdering på plats. Det är en fördel att tidigt under vårdförloppet inleda multidisciplinära diskussioner angående operationsindikation, särskilt vid PVE.

Inför operationsbeslut ska den eventuella indikationen för operation bedömas och om sådan finns ska den därefter vägas mot riskerna med operation. Patienten måste få sådan information att hens inställning till kirurgi kommer fram och kan beaktas. Operationsindikationer och riskvärdering diskuteras nedan.

Flera observationella studier och metaanalyser av tidig kirurgi vid vänstersidig IE har publicerats [348-351]. Eftersom studierna inte är randomiserade skiljer sig de patienterna som genomgår operation från dem som inte genomgår operation och detta påverkar givetvis utfallet. Resultaten blir därför ofta svårtolkade och det vetenskapliga underlaget för nyttan av kirurgi blir därmed svagt. Den enda publicerade randomiserade studien av kirurgi vid IE undersökte akut operation med senare operation och fann, inte oväntat, att tidigare operation ledde till lägre antal emboliseringar [62].

## Indikationer för hjärtkirurgi vid IE

De tre huvudsakliga indikationerna för kirurgi är hjärtsvikt, lokalt eller systemiskt okontrollerad infektion och risk för embolisering. En sammanställning av indikationer för kirurgi och hur skyndsamt kirurgi behövs, ges i faktaruta 16. Indikationerna ska inte ses som absoluta och ibland finns mer än en indikation samtidigt hos en patient.



## Hjärtsvikt

Progressiv hjärtsvikt på grund av klaffläckage är den bäst validerade och oftast förekommande indikationen för hjärtkirurgi [6, 352]. Den vanligaste orsaken till hjärtsvikt vid IE är klaffinsufficiens. Akut uppkommen aortainsufficiens tolereras dåligt och den resulterande hjärtsvikten kan progrediera snabbt med risk att patienten avlider. Akut hjärtsvikt kan även uppstå efter ruptur av infekterade mitralchordae, perforation av klaffsegel eller plötslig utveckling av intrakardiella shuntar från fistlar eller proteslossning. Valvulär obstruktion är mindre vanligt vid IE men ses ibland till exempel i pulmonalklaffsprotoser.

Ibland beror en aorta- eller mitralisinsufficiens, som upptäcks i samband med IE, på tidigare klaffskada och då kan patienten ofta behandlas konservativt så länge symtom på hjärtsvikt inte uppträder eller förvärras. Ofta kan man vid ekokardiografi få en uppfattning om hjärtsvikten är kronisk eller akut genom att titta på eventuell hjärtdilatation. Om vänsterkammaren är förstörd tyder detta på en mer långsamt förlöpande process. Vid isolerad högersidig IE tolereras vanligen uppkomna läckage betydligt bättre och kan oftast behandlas med diuretika.

Vid uttalad klaffinsufficiens, även utan kliniska tecken på hjärtsvikt, finns det ofta en indikation för kirurgi. Timingen av sådan kirurgi blir ofta föremål för diskussion. Ibland finns det utrymme att skjuta upp operationen till efter att IE-behandlingen är avslutad, men till exempel de amerikanska thoraxkirurgiska riktlinjerna anger att det inte finns någon vinst för patienten med att skjuta upp operationen [352]. Det kan vara en fördel för patienten att operationen utförs under vårdtiden för IE, då det kan minska behovet av ytterligare sjukhusvistelse. Vid den multidisciplinära bedömningen av tidpunkten för operation är det viktigt att beakta patientens perspektiv.

## Okontrollerad infektion

### *Lokalt okontrollerad infektion*

Utbredning av infektionen utanför hjärtklaffarna, så kallat paravalvulärt engagemang av infektionen, förekommer framförallt vid PVE. Vid paravalvulär infektion kan AV-block uppkomma och nytillkommet AV-block under behandling är ett tecken på abscessutveckling [353]. Upprepade EKG kan ibland visa progression från PQ-tidsförlängning till AV-block I, II och III [133]. Om en abscess dräneras ut i blodbanan uppkommer ett hålrum, som benämns pseudoaneurysm. Ett tecken på abscessutveckling och pseudoaneurysm är ett nytillkommet paravalvulärt läckage kring protesklaffen. I allvarliga fall med paravalvulär infektion kan protesklaffen också lossna i sin infästning. Det är betydligt vanligare med abscessbildning kring aortaklaffen än vid mitralisklaffen och vid högersidig IE är abscesser mycket ovanligt.

Paravalvulärt engagemang kan vara svårt att påvisa. Utöver upprepade TEE, kan EKG-triggad DT och PET-DT användas för bedömning om det finns en abscessutveckling. Om man påvisar abscess, pseudoaneurysm eller nytillkommet paravalvulärt läckage utgör detta en indikation för hjärtkirurgi. Målet med kirurgin är att avlägsna infekterad vävnad och återställa klafffunktionen. Ibland behövs homograft eller olika former av graftmaterial för att återskapa aortaroten.

Att en vegetation tillväxer och bedöms som större vid upprepad undersökning ska inte som enda tecken tas som intäkt för bristande infektionskontroll. Däremot kan det bli en indikation för klaffkirurgi om vegetationen ökar så mycket i storlek att det uppkommer en operationsindikation pga risken för embolisering eller hjärtsvikt.

### *Fortsatt bakteriemi eller feber som tecken på terapivikt*

Persisterande bakteriemi i avsaknad av extrakardiellt fokus tyder på terapivikt, under förutsättning att antibiotika är givet enligt gällande rekommendationer. Minst en veckas behandling bör ha givits och nytt TEE bör utföras inför bedömningen om patienten ska opereras. Detta är en ovanlig situation och evidensen för operation i denna situation är svag [354].



Feber under behandlingen ska inte automatiskt betraktas som tecken på terapivikt avseende den kardiella infektionen och utgör inte i sig själv en operationsindikation. Vidare utredning bör beakta åtminstone andra eventuella infektionsfokus, nosokomiala infektioner, venös tromboembolism, och läkemedelsbiverkan, som t ex betalaktamreaktion.

#### *Infektion orsakad av multiresistenta bakterier eller svamp*

IE orsakad av multiresistenta bakterier är extremt ovanligt i Sverige. I internationella riktlinjer anges att *Pseudomonas aeruginosa*-IE med vänstersidigt klaffengagemang vanligen kräver kirurgi för utläkning [6]. Vid svampendokardit, vilket oftast drabbar klaffproteser, rekommenderas klaffkirurgi i de flesta fall. Dock har ett flertal patienter med candidainfektion rapporterats utläkta med modern terapi med främst echinocandiner [355].

#### Vegetationer och risk för embolisering

Embolisering kan påvisas i en stor andel av alla fall med definitiv IE, många av dessa är asymtomatiska [54], och embolisering utgör *per se* inte någon indikation för operation [6]. Majoriteten av emboliska komplikationer sker innan eller i anslutning till att diagnosen först misstänks.

Operation vid IE kan genomföras för att minska risken för embolisering. Risken för emboli avtar med tiden under behandling av IE och är mycket lägre redan efter en veckas behandling och i det närmaste försvunnen efter två veckor [356]. Risken är högst vid *S. aureus*-IE och andra riskfaktorer för embolisering är mitralisklaffs-engagemang, tidigare embolisering, engagemang av multipla klaffar, och antalet vegetationer [59].

Vegetationsstorlek och -rörlighet korrelerar också till risk för embolisering [61, 337, 356]. I internationella riktlinjer har tidigare 15 mm vegetationsstorlek angetts som gräns för operationsindikation [4] men i senaste versionen av ESC-riktlinjer anges att ett vegetationsmått över 10 mm utgör en svag operationsindikation men med låggradig evidens [6]. Den exakta storleken på en vegetation är inte alltid lätt att mäta och det behöver göras en individuell bedömning av risken för embolisering, som därefter ska vägas mot riskerna med operation.

Vid högersidig IE sker emboliseringen till lungorna och detta tolereras vanlig relativt väl. Stora vegetationer utgör därför sällan en indikation för kirurgi i den situationen om de inte ger hemodynamisk påverkan. Upprepad embolisering med allvarliga symtom trots optimal antibiotikabehandling kan utgöra operationsindikation vid högersidig IE [6]. Ett alternativ till öppen klaffkirurgi vid högersidig IE är perkutan mekanisk aspiration av stora vegetationer (percutaneous mechanical vegetation debulking eller catheter-based percutaneous mechanical aspiration, PMA, i engelskspråkig litteratur, med till exempel AngioVac-system). Detta kan provas i fall med stora högersidiga vegetationer där man vill undvika operation med klaffprotes [357]. Metoden finns tillgänglig i Lund, Stockholm och Uppsala.

Om beslut om operation har fattats på indikationen emboliprofylax så bör operationen genomföras så snart som möjligt då varje dygn man väntar med operation utsätter patienten för en totalt högre risk att drabbas av komplikationerna till embolisering, till exempel stroke [62].

#### Faktaruta 16. Indikationer för hjärtkirurgi vid nativ vänstersidig IE och PVE

Indikation för kirurgi	Timing	Evidens
<b>Hjärtsvikt</b>		
IE med akut insufficiens/obstruktion och svår hjärtsvikt	Akut <sup>1</sup>	A II
IE med uttalad insufficiens/obstruktion och klinisk hjärtsvikt	Snabb <sup>2</sup>	A II
Vänstersidig-IE med uttalad insufficiens/obstruktion men inte klinisk hjärtsvikt	Snabb/Elektiv <sup>3</sup>	A II
<b>Okontrollerad infektion</b>		
Lokalt okontrollerad infektion (abscess, pseudoaneurysm, paravalvulärt	Snabb	A II



engagemang)			
Fortsatt feber och positiv blododling >7–10 dagar, förutsatt att icke-kardiell orsak är utesluten.	Snabb		B III
Okontrollerad infektion vid PVE orsakad av svamp eller multiresistent bakterie	Snabb/Elektiv		C III
Förebygga embolisering			
Vänstersidig-IE med stora vegetationer (>10 mm) och emboli under adekvat antibiotikaterapi.	Snabb		A II
Vänstersidig IE med stor vegetation (>10 mm) och annan indikation för kirurgi	Snabb		A II
Vänstersidig IE med stor vegetation (>10 mm) utan påvisad embolisering och annan operationsindikation	Snabb		CII

<sup>1</sup>Akut: kirurgi inom 24 timmar

<sup>2</sup>Snabb: kirurgi så snart som möjligt (absolut max 5 dagar)

<sup>3</sup>Elektiv: efter minst 1-2 veckors antibiotikaterapi

## Timing av kirurgi

I vissa fall är operationsindikationen akut och patienten bör då omedelbart föras till ett sjukhus med tillgång till thoraxkirurgi för bedömning och preoperativ optimering. Den vanligaste situationen när akut kirurgi kommer på fråga är aortainsufficiens med svår hjärtsvikt och patient bör då vårdas på intensivvårdsavdelning. I många fall kan kirurgi vara angelägen och behöver då genomföras skyndsamt men under optimala förhållanden (“urgent operation” i ESC 2023). Eftersom den kumulativa risken för komplikationer ökar hela tiden under väntan på kirurgi är det särskilt angeläget att få operation till stånd så snart som möjligt vid embolirisk. I internationella riktlinjer brukar snabb kirurgi anges som sådan som sker inom tre till fem dagar. Detta ska förstås ses som att kirurgin ska utföras så snabbt som möjligt och absolut senast inom fem dagar. Man ska alltså aldrig fördröja kirurgin för att t.ex. ge preoperativ antibiotikabehandling [352]. Patienten bör vårdas på sjukhus med nära tillgång till thoraxkirurgi om ett beslut om akut eller snabb operation har fattats. Patienten ska monitoreras för eventuella komplikationer såsom progredierande hjärtsvikt, tillkomst av neurologiska symtom eller AV-blockering. Endokarditkirurgi kan vara komplicerad och bör utföras av vana operatörer och helst under kontorstid med optimal bemanning, beaktande att varje fördröjning av operation utsätter patienten för en ökad risk för komplikationer.

Flera observationella studier har studerat värdet av tidig kirurgi vid IE och resultaten från dessa studier är svårtolkade [358, 359]. En randomiserad studie har genomförts avseende kirurgi inom 48 timmar, jämfört med senare kirurgi, vid indikation stor vegetation ( $\geq 10$  mm) vid vänstersidig IE med uttalad klaffinsufficiens. Ingen effekt på mortalitet (3% vs 3%) men signifikant lägre emboliseringsrisk (0% vs 21%) redovisades. Dock var den studerade kohorten inte representativ för en svensk situation, då patienterna var yngre och relativt friska och i majoriteten av fallen hade de IE med viridansstreptokocker [62].

I situationer med omfattande klaffinsufficiens men där patienten inte har tydliga tecken på hjärtsvikt är operationstidpunkten svårare att avgöra. Tidigare behandlades sådana patienter ofta konservativt med antibiotika och opererades i lugnt skede men eftersom det idag anses att risken för recidiv är mycket låg är det sannolikt gynnsamt att operera dessa patienter under pågående antibiotikabehandling [352].



## Typ av ingrepp

Valet av operationsmetod vid IE-kirurgi är avhängigt indikationen. Vid insufficiens eller emboliprofylax kan klaffbyte eller klaffplastik komma ifråga. Klaffplastik är ett alternativ framförallt vid mitralisklaffs-IE och är en tekniskt krävande operation men har fördelen att de nativa klaffarna lämnas kvar. Det saknas underlag för att generellt rekommendera plastik före klaffbyte vid mitralis-IE [360]. Vid klaffbyte rekommenderas oftast mekanisk klaff till yngre patienter och biologisk klaff till äldre då mekaniska klaffar har längre livslängd, men patientens preferens beaktas alltid. Vid insättande av mekanisk klaffprotes krävs livslång antikoagulation med warfarin. I samband med klaffoperation bör också eventuella ocklusioner i kranskärnen behandlas med bypasskirurgi.

Vid perivalvulärt engagemang av aortaklaffen krävs ofta större kirurgi med debridering av infektionen och rekonstruktion av aortaroten. Detta kan uppnås på olika sätt till exempel genom homograft eller olika klaffar med graftmaterial. Vid sådan operation behöver kranskärnen anslutas till graftet. Andra sätt att rekonstruera områden som är skadade av infektion kan vara att sätta ”patchar” av perikard.

Att operera patienter med IE på TAVI-klaffar är utmanande eftersom patienterna ofta är äldre och sköra. Då TAVI numera genomförs även på yngre och friskare patienter, som skulle kunna ha opererats öppet, kan en ökad andel av patienter som drabbas av TAVI IE bli föremål för öppen kirurgi, vilket var ovanligt tidigare. Vidare har TAVI-klaffarna mycket stentmaterial och kan vara svåra att få ut.

Tricuspidalisklaffen angrips ofta vid högersidig IE men operativa ingrepp genomförs sällan. Det som kan komma ifråga är borttagande av stora symtomgivande vegetationer (plastik), perkutan mekanisk aspiration eller insättande av biologisk klaffprotes. Plastik och perkutan aspiration kan användas för att hindra embolisering och uppnå minskad infektionsbörda medan en biologisk klaffprotes också kan bota insufficiens som kan orsakas av klaffskadan. Insufficiens i tricuspidalisklaffen brukar tolereras mycket bättre än insufficiens i de vänstersidiga klaffarna. Eftersom högersidig IE ofta drabbar intravenösa droganvändare, med aktivt missbruk, är det stor risk för reinfektion i fall där man sätter in klaffprotes i tricuspidalposition [361].

Personer med medfödda hjärtfel, som får IE, och behöver opereras har ofta en komplicerad operationshistorik och bör i första hand opereras på det center där de har tidigare har handlagts.

## Riskvärdering och inför operation

Det finns en rad riskvärderingssystem som kan användas inför hjärtkirurgi såsom EuroSCORE II. En kalkylator för riskvärdering finns på [www.euroscore.org](http://www.euroscore.org). EuroSCORE har dock inte visat sig vara särskilt precist som riskvärderingsinstrument inför IE-operation [362]. Genom att modifiera EuroSCORE II har man visat att man kan bli bättre att förutsäga risken för död vid endokarditoperation [362]. En riskvärdering måste göras för varje unik patient med så mycket kunskap som möjligt om patientens tillstånd. Allmänt kan sägas att reoperation innebär högre risk än förstagsoperation.

## Neurologiska komplikationer och hjärtkirurgi

Akut hjärtkirurgi kan genomföras också på patienter som haft nylig, IE-orsakad, ischemisk stroke. Det är vanligt att det vid ischemisk stroke utvecklas mikrobldningar inom det infarcerade området och sådana utesluter inte kirurgiskt ingrepp om sådant är indicerat [363]. Operation är däremot kontraindicerad vid påvisad intrakraniell blödning eller om den neurologiska prognosen bedöms som dålig *per se*, även vid ischemisk stroke (A II).

Bakgrunden till rekommendation att avstå från kirurgi efter intracerebral blödning är att risken för allvarlig blödning ansetts vara så stor att hjärtkirurgi med extrakorporeal cirkulation inte är försvarbart. Ett antal retrospektiva kohortstudier har dock visat att tidig operation efter påvisad intracerebral blödning kan genomföras utan postoperativ neurologisk försämring hos selekterade patienter [364, 365]. Graden av preoperativa



neurologiska symtom och bakomliggande blödningsmekanism tas då i beaktan. Det finns ingen konsensus hur länge man bör avvakta med en hjärtoperation efter CNS-blödning men fyra veckor rekommenderas fortfarande i de flesta sammanhang [363]. En individuell och multidisciplinär bedömning är dock av största vikt för att balansera vinster och risker i fall av IE med operationsbehov och samtidig CNS-blödning.

DT hjärna ska göras på alla patienter med IE som har neurologiska symtom eller tecken. Screening med DT hjärna eller MR hjärna på neurologiskt symtomfria patienter inför hjärtoperation har inte visats förbättra prognosen och rekommenderas inte generellt. Vid fynd av intrakraniell blödning på DT hjärna rekommenderas kompletterande undersökning med i första hand DT-angiografi för utredning av eventuella underliggande infektiösa (mykotiska) aneurysm. MR-angiografi har lägre sensitivitet för denna diagnos. Konventionell angiografi kan också bli aktuell. Aneurysm bör åtgärdas, vanligen endovaskulärt, innan hjärtoperation utförs. Ett nära samarbete med neurokirurg och thoraxkirurg behövs.

#### Faktaruta 17. Utredning och handläggning av neurologiska symtom vid IE

DT eller MR hjärna rekommenderas inte rutinmässigt inför hjärtoperation	B II
Ischemisk stroke kontraindicerar INTE kirurgi	B II
Efter cerebral blödning bör hjärtkirurgi vanligen skjutas upp i 4 v men individuell och multidisciplinär bedömning behöver göras	B II
Vid misstanke om infektiösa aneurysm rekommenderas utredning med DT-angiografi eller konventionell angiografi, samt tidig kontakt med neurokirurg	B II

#### Preoperativa åtgärder inför kirurgi för IE

Förberedelse inför IE-kirurgi varierar beroende på indikation, patientrelaterade faktorer och lokala förutsättningar. Inför en operation för IE behöver dock vanligen ett par åtgärder övervägas. Kranskärnen bör bedömas så att signifikanta förträngningar kan behandlas med by-passkirurgi. För patienter med låg risk för kranskärlsjukdom behövs i normalfallet ingen utredning. De med medelhög risk kan utredas med DT-angiografi av kranskärnen. Patienter med hög risk bör i första hand genomgå invasiv koronarangiografi (dock inte vid aortaklaffendokardit med stora vegetationer).

Eventuell blodförtunning med trombocythämmande läkemedel (ofta undantaget ASA) liksom DOAK/warfarin bör sättas ut, helst ett par dagar före operation. Om behov av antikoagulation föreligger fram till operation förordas individualiserad strategi i dialog med thoraxkirurg.

Inför resternotomi behövs, som regel, en DT för kartläggning av kärnens läge. En del kirurger tycker att preoperativ EKG-triggad DT kan ha värde för att planera ingreppet. En multidisciplinär diskussion kring detta förordas.

## Antibiotikabehandling efter hjärtkirurgi under aktiv IE

Grundregeln för antibiotikabehandling efter operation är att den inledda terapin alltid ska fullföljas. Sammanlagd behandlingstid (pre- och postoperativt) ska alltså följa riktlinjer för IE med respektive patogen och typ av klaff. Recidiv av IE efter klaffoperation är en mycket sällsynt händelse [366].

Till patienter hos vilka all inflammatorisk vävnad bedöms ha avlägsnats vid operationen och klaffodlingen är negativ ges åtminstone två veckors postoperativ antibiotikaterapi. Om det finns tveksamhet kring operationens radikalitet vid paravalvulärt engagemang kan den postoperativa behandlingstiden behöva utökas till fyra veckor.



Patienter med positiv peroperativ klaffodling bör ha antibiotikabehandling fyra veckor efter operationen oavsett hur lång behandling som givits preoperativt. Förekomst av bakteriellt DNA på klaffvävnad vid 16S-analys ska inte räknas som positiv odling och DNA-förekomst påverkar inte behandlingstiden.

Efter operationen är grundregeln att samma antibiotikapreparat ska användas som före operationen. En patient som opererats för NVE och erhållit en klaffprotes ska alltså inte betraktas ha en infekterad protesklaff.

Peroral antibiotikabehandling kan utgöra en del av den postoperativa antibiotikabehandlingen. Samma principer för stabilitet gäller och peroral behandling kan i lämpliga fall tillämpas efter åtminstone en veckas postoperativ intravenös antibiotikabehandling.

#### Faktaruta 18. Antibiotikabehandling efter hjärtkirurgi

Inledd behandling fullföljes enligt principer för patogen och typ av IE som föreligger preoperativt.	B II
Minst 2 veckors behandling förlägges postoperativt och 4 veckor om positiv peroperativ klaffodling eller tveksamheter kring radikalitet.	B II
Partiell per oral antibiotikabehandling möjlig vid stabilitet och minst 1 veckas postoperativ intravenös behandling.	C II

## Speciella kliniska situationer

I detta kapitel beskrivs särskilda omständigheter och hänsyn som behöver tas vid IE orsakad av vissa patogener, hos vissa personer eller vid förekomst av CIED.

### Ovanliga patogener

#### IE orsakad av *Abiotrophia*, *Granulicatella* och *Gemella*

*Abiotrophia* och *Granulicatella* kallades tidigare för nutritionally variant streptococci och är streptokocklika släkten som finns i munhålan och som kan ge bakteriemi och IE. Risken för IE vid bakteriemi med *Abiotrophia* är mycket hög och för *Granulicatella* är risken för IE medelhög [112]. *Gemella* återfinns också i normalfloran och kan ge bakteriemi och IE [28, 112]. Dessa tre släkten är enligt Duke-ISCVID kriterierna typiska IE-patogener och två positiva blododlingar utgör ett majorkriterium [5]. Majoriteten är penicillinkänsliga, men nedsatt känslighet är relativt vanligt förekommande internationellt och resistens finns beskrivet. I en svensk populationsbaserad fallserie var andelen patienter med bakteriemi som diagnosticerades med IE för respektive bakterie 21% (4/19) för *Abiotrophia*, 7% (9/124) för *Granulicatella* och 7% (6/87) för *Gemella* [112].

Tidigare har det ansetts att IE med *Abiotrophia* och *Granulicatella* är mer svårbehandlad än IE orsakad av andra viridansstreptokocker. Detta har baserats på fallstudier. Större jämförande studier har dock visat att prognosen vid IE med *Abiotrophia* och *Granulicatella* är jämförbar med den för viridansstreptokocker [367]. Prognosen vid IE orsakad av *Gemella* är också relativt god [28].

Internationella riktlinjer rekommenderar förlängd betalaktambehandling eller kombinationsbehandling mellan betalaktam och aminoglykosid, vilket även har rekommenderats i tidigare svenska vårdprogram. Detta baseras på äldre fallstudier av begränsad omfattning, och jämförande behandlingsstudier saknas helt. Vårdprogramgruppen gör bedömningen att principerna för behandling av IE med dessa bakterier bör följa de för viridansstreptokocker, och att rutinmässigt tillägg av aminoglykosider inte behöver ges. Tvåveckorsbehandling med penicillin och



aminoglykosid samt peroral behandling har inte studerats vid IE orsakad av dessa bakterier och kan därför inte rekommenderas rutinmässigt.

### IE orsakad av *Aerococcus* spp.

*Aerococcus* är grampositiva kocker som växer i klasar och som tidigare ofta förväxlats med andra bakterier. De vanligaste arterna som orsakar infektion hos människa är *Aerococcus urinae* och *Aerococcus sanguinicola* [368]. Aerokocker är en del av den normala uretrafloran och när de orsakar infektion är det oftast urinvägsinfektion. Bakteriemi med aerokocker förekommer framförallt hos äldre män med underliggande urinvägspatologi såsom prostatacancer eller olika former av avflödes hinder. Vid mikroskopi av blod kan aerokocker inte skiljas från stafylokocker och därför kommer det preliminära beskedet från blododlingsanalysen bli missvisande [368].

Aerokocker kan också orsaka IE och detta förekommer hos ca 5 % av de med bakteriemi [112, 369]. *A. urinae* är den vanligaste patogenen vid såväl bakteriemi som IE. *A. sanguinicola* är betydligt ovanligare vid bakteriemi och förekomst av *Aerococcus viridans* i blod bör i första hand misstänkas vara kontamination [370]. IE orsakad av aerokocker drabbar i högre utsträckning äldre och personer av manligt kön, jämfört med IE orsakad av andra bakterier. Medianåldern vid aerokock-IE var i en svensk studie 79 år och 75% av patienterna var män. De flesta patienterna hade nativ vänstersidig IE och trots patienternas höga ålder så avled ingen av de 16 patienterna [371]. Det har nyligen visat sig att *A. urinae* sannolikt är ett komplex av flera olika arter och det är möjligt att dessa arter har olika benägenhet att orsaka IE eller svår sjukdom. Det är dock inte möjligt att särskilja dessa olika arter i klinisk praxis ännu [372].

*Aerococcus urinae* är alltid känslig för penicillin, med mycket låga MIC-värden, och penicillin bör vara förstahandsval vid bakteriemi och IE [368]. Oftast föreligger också känslighet för cefalosporiner och aerokocker är alltid känsliga för vankomycin. Kombinationsbehandling mellan penicillin och gentamicin har traditionellt givits men, liksom hos viridansstreptokocker, kan synergi *in vitro* inte påvisas mot alla isolat [371]. Vårdprogramgruppen föreslår att man behandlingsmässigt betraktar aerokocker som viridansstreptokocker och vid NVE med aerokocker i första hand använder singelbehandling med penicillin. Peroral behandling har inte studerats vid IE orsakad av dessa bakterier och kan därför inte rekommenderas rutinmässigt.

Hos patienter med aerokockorsakad IE bör urologisk underliggande sjukdom misstänkas och utredas om sådan inte redan är känd.

### IE orsakad av betahemolytiska streptokocker och pneumokocker

Risken för IE vid bakteriemi med *Streptococcus pyogenes* (grupp A streptokocker) och pneumokocker är mycket låg [109]. Vid bakteriemi med *Streptococcus dysgalactiae* (grupp C och G streptokocker) och *Streptococcus agalactiae* (grupp B streptokocker) är risken något högre men fortsatt låg [109] och rutinmässig undersökning med ekokardiografi behövs inte. Faktorer som talar för ökad risk för IE och som kan föranleda beslut om ekokardiografi är frånvaro av känt fokus, återkommande bakteriemi, förekomst av klaffprotes eller symtom på IE såsom embolisering eller hjärtsvikt. Enligt Duke-ISCVID kriterierna anses dock *S. agalactiae* och *S. dysgalactiae* vara typiska IE-patogener varför två positiva blododlingar utgör ett majorkriterium för diagnosen [5].

Personer med IE orsakad av betastreptokocker har ett akut insjuknande [373, 374]. Kliniskt påminner IE med betastreptokocker om vänstersidig IE orsakad av *S. aureus*, med septisk påverkan, hög andel patienter med embolisering och behov av operation [374]. Liksom för viridansstreptokocker finns det *in vitro*-studier som påvisar synergistisk effekt mellan betalaktamer och aminoglykosider [375]. Gynnsam effekt av aminoglykosidtillägg vid *S. agalactiae* IE har inte kunnat visas varför man i Sverige har avrått från kombinationsbehandling [376, 377]. Resistens mot penicillin saknas hos betahemolytiska streptokocker.



I en fransk observationsstudie beskrevs att medelåldern för dem som drabbas av pneumokockorsakad IE var ca 60 år, patienterna var oftast män och en stor andel hade alkoholöverkonsumtion. Många av patienterna hade också andra infektionsfokus såsom pneumoni, meningit eller artrit. När pneumokockendokardit förekommer tillsammans med pneumoni och meningit kallas tillståndet "the Austrian syndrome". Ungefär hälften av patienterna opererades och mortaliteten var hög (ca 40%) [378]. Pneumokocker med förhöjt MIC för bensylpenicillin (>0,06) svaras enligt EUCAST-riktlinjer ut som R vid IE. Vid förhöjt MIC för bensylpenicillin är det rimligt att behandla med cefotaxim givet att isolatet är känsligt.

Den initiala antibiotikabehandlingen av IE med betastreptokocker och pneumokocker följer samma principer som för viridansstreptokocker. Vid NVE är monoterapi med penicillin rekommenderat medan vi vid PVE rekommenderar tillägg av aminoglykosid de första två veckorna i frånvaro av kontraindikationer. Däremot har 2-veckors intravenös behandling av NVE eller partiell peroral behandling inte undersökts för IE med betastreptokocker eller pneumokocker och kan därför inte rekommenderas.

### IE orsakad av *Corynebacterium* spp.

*Corynebacterium* är ett släkte med grampositiva stavar och flera arter tillhör hudens normalflora. Fynd av corynebakterier i odlingar bedöms ofta som kontamination. Det finns dock studier som indikerar att bakteriemi med corynebakterier representerar äkta infektion i upp till hälften av fallen [379].

Det är sedan länge känt att *Corynebacterium* kan orsaka IE [380], men kunskapen om dessa infektioner är ännu bristfällig. I en större systematisk litteraturgenomgång av 129 publicerade fall fann man att 95% utgjordes av vänstersidig IE, att andelen män var 72% och 19% var PVE. 28% genomgick kirurgi och mortaliteten var över 40% [381]. I en undersökning av 30 fall i Svenska endokarditregistret fann man att andelen män var 77%. 70% av fallen utgjordes av PVE och hela 50% av dessa blev opererade under behandlingstiden. Mortaliteten bland dessa svenska fall var 13% [382].

Att värdera relevansen av ett blododlingsfynd med *Corynebacterium* kan vara en utmaning. I litteraturen rapporteras vissa arter av *Corynebacterium* – såsom *C. jeikeium* och *C. striatum* – oftare som äkta patogener. Vid en genomgång av 339 patienter med *Corynebacterium*-bakteriemi var *C. striatum* det vanligaste fyndet i äkta infektioner och *C. jeikeium* hade den högsta andelen äkta infektioner. *C. afermentans* var det vanligaste fyndet vid kontamination. I de åtta episoderna av IE var *C. striatum* och *C. jeikeium* orsak i två fall vardera [383]. Dessa arter framträder även i Svenska endokarditregistret som vanligaste agens vid *Corynebacterium*-IE [382].

Vid *Corynebacterium*-bakteriemi bör artbestämning av isolat ske för att underlätta bedömning av fyndets relevans. Hos patienter med klaffprotes bör man i dessa fall, särskilt vid konstaterad bakteriemi med *C. striatum* eller *C. jeikeium*, utreda patienten avseende IE. Dessa två arter anses också enligt Duke-ISCVID utgöra typiska IE-patogener, men bara vid förekomst av främmande material i hjärtat. Således utgör två positiva odlingar för *C. striatum* eller *C. jeikeium* ett majorkriterium för IE medan det krävs tre positiva odlingar för dessa arter om det saknas främmande material i hjärtat samt för andra corynebakteriearter [5].

Det saknas idag evidens för att avgöra vilken antibiotikabehandling som är att föredra vid *Corynebacterium*-IE. Antibiotikakänsligheten förefaller variera mellan olika arter av corynebakterier men också inom samma art. Resistensmönstret verkar ha förändrats över tid och känslighet för till exempel betalaktamantibiotika är numera, enligt flera rapporter, ovanligt framförallt hos *C. striatum* [384, 385]. Det har noterats att snabb resistensutveckling mot daptomycin sker under pågående behandling [384, 386]. *In vitro* har det påvisats känslighet för dalbavancin [387], men endast ett fåtal fall behandlade med detta antibiotikum har publicerats [388].

Av de ovan nämnda 30 fallen i Svenska endokarditregistret fick 21 patienter någon form av kombinationsbehandling, medan 9 patienter fick monoterapi. Vanligast förekommande behandling var vankomycin följt av



olika betalaktamantibiotika, rifampicin och aminoglykosider. De 20 isolat där man kunde genomföra resistensbestämning var samtliga känsliga för vankomycin. De flesta isolat uppvisade låga MIC-värden för aminoglykosider, medan resistens för bensylpenicillin var vanligt förekommande och resistens för rifampicin sågs hos en del *C. striatum* [382].

I avsaknad av evidens får val av antibiotika ske enligt aktuell resistensbestämning. Betalaktamantibiotika – i första hand bensylpenicillin – bör vara förstahandsval vid känslig stam. Vid betalaktamresistens föreslås vankomycin som alternativ. Kombinationsbehandling med aminoglykosid eller rifampicin bör övervägas vid PVE särskilt om operation inte blir aktuellt.

### IE orsakad av *Cutibacterium* spp.

*Cutibacterium* ingår i hudens normalflora, men kan i sällsynta fall också orsaka invasiva infektioner främst i anslutning till främmande material såsom vid PVE och CIED-infektion. Vanligaste species är *Cutibacterium acnes*. I en nyligen publicerad studie från Tyskland var 3,1% av 8812 IE-fall som opererats orsakade av *C. acnes* [389]. Data från svenska endokarditregistret visar i snitt 12 rapporterade fall per år med IE, varav 10 med definitiv IE, orsakad av *Cutibacterium* spp under 2018-2024. Under perioden 1995–2016 rapporterades totalt 51 fall, vilket utgjorde 8% av totala antalet PVE [390]. Motsvarande siffra från en fallserie med totalt 24 fall i Cleveland, USA, var knappt 4% [391]. Sannolikt föreligger fortfarande ett mörkertal.

Riskfaktorer för IE orsakad av *Cutibacterium* spp. är manligt kön och förekomst av CIED eller klaffprotes [390-392]. Flera faktorer kan försvåra bedömningen och leda till försening av diagnosen, som i flera publicerade fall ställts först vid operation då cutibakterier påvisats i odling eller PCR från den utopererade klaffprotesen [391, 393]. Cutibakterier är långsamväxande, kommer ofta sent i blododling och då bakterien är en vanlig kontaminant är signifikansen av en positiv blododling också svårvärderad [394]. Att cutibakterierna delar sig långsamt är orsaken till att vi rekommenderar förlängd blododling vid misstanke om IE hos person med klaffprotes. Nämnade riskfaktorer liksom förekomst av växt i flera odlingar behöver därför värderas vid bedömning av risken för IE.

Evidensen för preparatval och behandlingduration vid *Cutibacterium*-IE är bristfällig och bygger på publikationer med retrospektiva data. Den vanligaste beskrivna behandlingen är betalaktamantibiotika och då framför allt penicillin, alternativt vankomycin, givet som singelbehandling eller i kombination med aminoglykosid eller mer sällan rifampicin [390, 391].

Utifrån EUCAST MIC-distributionsdata samt erfarenhet av behandling från Svenska endokarditregistret rekommenderar vårdprogramgruppen i första hand behandling med bensylpenicillin (B II). Isolat som rapporteras känsliga för behandling med bensylpenicillin bedöms känsliga för alla betalaktamantibiotika, för vilka brytpunkter finns, utan ytterligare resistenstestning.

Behandlingsalternativ vid penicillinallergi är cefotaxim eller karbapenem alternativt, i de situationer betalaktamantibiotika inte kan ges, vancomycin (B III). Tillägg med aminoglykosid rekommenderas inte då *Cutibacterium* spp. uppvisar naturlig resistens och det saknas stöd för synergistisk effekt eller ökad utläkningsfrekvens vid kombinationsbehandling [390, 393].

Evidensen avseende behandlingstidens längd är bristfällig, men utifrån gruppens samlade erfarenhet rekommenderas i de flesta fall 6 veckors behandling (C III). I en studie med 51 fall från Svenska endokarditregistret var mediantiden för behandling 42 dagar (range 18–117) med relaps enbart hos 3 fall och en som avled under behandling [390]. Bland publicerade fall har majoriteten i tillägg till antibiotika genomgått kirurgisk behandling [390].



## IE orsakad av *Candida*

IE orsakad av svamp är ovanligt och utgör 1–2 % av alla IE-fall [47, 395]. I Sverige dominerar *Candida* spp som agens vid svamp-IE varför detta kapitel fokuserar på just *Candida*-IE. *Candida albicans* är vanligast, följt av *Candida parapsilosis* och *Candida glabrata* [355]. Riskfaktorer är förekomst av klaffprotes, kärllateter, intensivvård, bukkirurgi, immunsuppression samt intravenös droganvändning. Vårdrelaterad *Candida*-IE uppträder inte sällan sekundärt till bakteriell IE. Vegetationerna har ofta stor volym och kan därför utgöra ett mekaniskt hinder. Omfattande embolisering är vanligt. Mortaliteteten är mycket hög vid *Candida*-IE, >30% [396-398].

### Diagnostik vid misstänkt *Candida*-IE

Vid candidemi ska *Candida*-IE alltid övervägas. När det föreligger persisterande växt i blododlingar eller när en patient med candidemi har fortsatt feber trots adekvat terapi stärks misstanken. TEE bör då genomföras, liksom hos patienter med klaffvitier, hjärtklaffprotes eller förekomst av CIED, samt vid annan riskfaktor för IE som exempelvis intravenös droganvändning [399-401]. Blododlingar bör tas var till varannan dag tills de blir negativa. Molekylärbioologiska metoder som ITS (Internal transcribed spacer of nuclear DNA) finns för diagnostik av *Candida* på hjärtklaffar. Biomarkörer såsom beta-D-glukan används vid utredning av invasiv svampinfektion. Det finns begränsat med data som indikerar att biomarkörer kan ha en roll i utredning av *Candida*-IE men detta behöver studeras ytterligare [402].

### Behandling

Behandlingstiderna vid *Candida*-IE är mycket långa då tidiga studier indikerade hög återfallsrisk [403]. Optimal behandlingstid är inte känd men konsensus råder om att längre behandlingstid än för bakteriell IE krävs. Intravenös behandling i 6–8 veckor har föreslagits [401].

**Amfotericin B**-baserade läkemedel har länge utgjort förstahandsbehandling vid *Candida*-IE. I moderna studier används vanligen liposomalt amfotericin B. Preparatet har ett brett antimykotiskt spektrum och CNS-penetration vilket är av vikt vid CNS-embolisering. Liposomalt amfotericin B kan ges som singelbehandling eller i kombination med flucytosin. Preparatets användning begränsas till viss del av biverkningar, framförallt njursvikt.

**Echinocandiner** används numera som ett likvärdigt behandlingsalternativ till liposomalt amfotericin B vid *Candida*-IE [401]. Det saknas dock randomiserade behandlingsstudier som jämför amfotericin B med echinocandiner. I icke-randomiserade studier har echinocandiner jämförts med amfotericin B-preparat utan skillnad i överlevnad eller återfall, detta trots att echinocandiner valts i högre utsträckning till mer komplicerade patienter (fler med PVE och äldre med högre komorbiditet) [355, 396]. Echinocandiner har dålig CNS-penetration och vid septisk embolisering till CNS ska därför antimykotika med god CNS-penetration väljas, antingen i monoterapi eller i kombination med echinocandin. Kaspofungin har i nuläget bäst dokumentation vid *Candida*-IE även om alla tre på den svenska marknaden förekommande echinocandiner används internationellt vid IE [401]. Vissa internationella riktlinjer rekommenderar högre doser av echinocandiner vid IE än vid annan candidainfektion [404]. Kaspofungin tolereras väl i höga doser [405], men även om högdosbehandling är teoretiskt tilltalande vid IE saknas dokumentation som visar ett bättre resultat. Dessutom ses *in vitro* en paradoxal effekt med ökad tillväxt av *Candida* vid höga doser av framförallt kaspofungin [406,407]. Den eventuella kliniska relevansen av detta är inte fastställt men väcker frågor angående lämpligheten med högdosbehandling och allt sammantaget rekommenderar vårdprogramsguppen sedvanliga doser av echinocandiner vid IE.



**Azoler** är fungistatiska och har dålig biofilmspenetration. Trots fallrapporter med framgångsrik behandling med azoler, framförallt flukonazol, bör dessa i första hand användas som långvarig suppressionsbehandling, när liposomalt amfotericin B eller echinocandiner inte är alternativ eller som kombinationsbehandling med caspofungin för CNS-penetration vid t ex embolisering till ögat [408] [409].

**Flucytosin** är ett godkänt läkemedel i Sverige men tillverkningsituationen är osäker. I internationella riktlinjer anges flucytosin som möjligt tillägg till liposomalt amfotericin B. Flucytosin har god CNS-penetration. På grund av hög risk för resistensutveckling får aldrig flucytosin ges i monoterapi. Rekommenderad dosering är 25–50 mg/kg x 4. Koncentrationsbestämningar (såväl topp- som dalkoncentration) ska alltid utföras med målkoncentration för dalvärde >25 mg/L och toppvärde <100 mg/L. Observera att dosjustering krävs vid nedsatt njurfunktion.

Minst 6 veckors behandling med echinocandin eller liposomalt amphotericin B rekommenderas efter kirurgi. Om kirurgi inte utförs kan det bli aktuellt med längre behandlingar [401]. Relaps vid *Candida*-IE är relativt vanligt vilket talar för långtidsbehandling eller livslång suppression med en azol, oftast flukonazol (förutsätter känslig stam). Det saknas data som ger tydlig vägledning vilka grupper som bör erhålla långtidsbehandling eller livslång suppression. Sammantaget finns det dock mindre studier och klinisk erfarenhet som talar för att man bör överväga långtidsbehandling eller livslång suppression till patienter med inoperabel candida-IE och till alla patienter med PVE, oavsett genomförd kirurgi [401, 409, 410]. Även till patienter med NVE som genomgår klaffkirurgi bör man överväga längre tids behandling med en duration baserad på individuell bedömning. I Behandlingstabell 7 finns förslag på handläggning av långtidsbehandling och livslång suppression baserad på klafftyp och om klaffkirurgi utförts eller inte. I dessa situationer är det viktigt att individualisera behandlingstiden och ta hänsyn till eventuella biverkningar eller interaktionsproblematik med azoler. Med tanke på ett många gånger komplicerat förlopp bör patienter med candida-IE bedömas i samråd med endokarditteam.

#### Kirurgi vid *Candida*-IE

Kirurgi rekommenderas generellt vid *Candida*-IE (se avsnitt om operationsindikationer), även om det i en del icke-randomiserade studier inte visats någon signifikant skillnad i mortalitet mellan de som genomgått kirurgi och de som enbart fått antimykotisk behandling [395, 396, 411]. I en översiktsartikel av 140 fall var tvåårsöverlevnaden signifikant högre hos de patienter som genomgick kirurgi jämfört med de patienter som endast erhöll medicinsk behandling, 64% respektive 37% [397]. Sannolikt kunde en del av skillnaden i överlevnaden tillskrivas det faktum att gruppen patienter som genomgick kirurgi var yngre och hade mindre sjuklighet.

Behandlingstabell 7. IE orsakad av *Candida* species<sup>1</sup>

	Preparat	Total dos/dygn	Tid (veckor)	Evidens
<b>Alltid tidig kontakt med IE-team, låg tröskel för klaffkirurgi</b>				A III
<b>Behandling vid NVE och PVE</b>	Caspofungin	Dag 1: 70mg x 1 Från dag 2: 50-70mg x 1 <sup>2</sup>	6–8 v	B II
	<i>Alternativt:</i> Liposomalt amfotericin B	3–5 mg/kg x 1	6–8 v	B II
<b>Underhållsbehandling<sup>3</sup></b>				B III
<b>PVE som opererats</b>	Fluconazol <sup>1</sup>	400 mg x 1 (po)	Minst 1–2 år	B III
<b>NVE som opererats</b>	Fluconazol <sup>1</sup>	400 mg x 1 (po)	Minst 3–6 månader	C III
<b>PVE som inte opererats</b>	Fluconazol <sup>1</sup>	400 mg x 1 (po)	Livslång suppression	B III
<b>NVE som inte opererats</b>	Fluconazol <sup>1</sup>	400 mg x 1 (po)	Minst 1–2 år, överväg livslång suppression	C III

<sup>1</sup>Rekommendationerna förutsätter känslig stam

<sup>2</sup>Högre dosen vid vikt över 80 kg

<sup>3</sup>Individualisering krävs



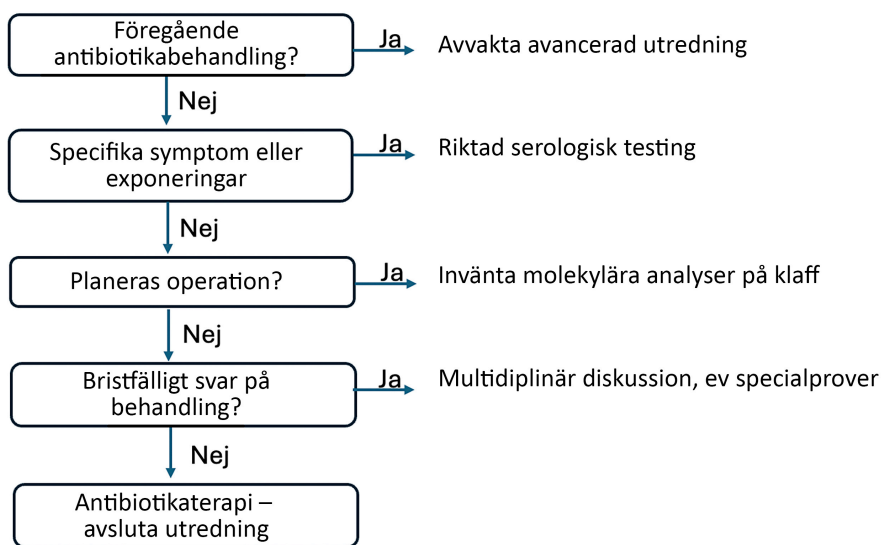
## Blododlingsnegativ IE

Blododlingsnegativ IE beskrivs ofta utgöra en relativt stor andel av fallen med IE men är ovanligt i Sverige (<3 % av fallen). Den vanligaste anledningen till blododlingsnegativitet har i svenska studier befunnits vara behandling med antibiotika före blododling [23, 412]. Blododlingsnegativ IE där det givits antibiotika innan blododling har visats orsakas av streptokocker snarare än av stafylokocker [23]. Svårödlade och långsamväxande bakterier såsom *Abiotrophia*, *Granulicatella*, och cutibakterier är sannolikt också vanligare orsak till odlingsnegativ IE.

Ett förslag till utredningsgång vid IE där blododlingarna förblir negativa ges i figur 4.

Vid misstanke om blododlingsnegativ IE är det viktigt att ta en utvidgad anamnes (A III) med bland annat frågor om resor och exponering för löss eller katter (*Bartonella*), opastöriserad mjölk och kor, får och getter (*Coxiella*). Mycket långdragna symtom med artrit ska leda tankarna till Whipples sjukdom. Anamnesen kan också leda misstankar mot t ex Libman-Sacks-endokardit som ses vid SLE. Om det finns känd spridd malignitet eller klinik som skulle kunna vara förenlig med det ska även marantisk endokardit, finnas med som differentialdiagnos.

Nedan diskuteras några olika specifika orsaker till blododlingsnegativ IE.



Figur 4. Förslag till utredning vid misstanke om blododlingsnegativ IE.

*Bartonella spp.* är fakultativt intracellulära bakterier som bara kan odlas på cellinjer eller på specialsubstrat. *Bartonella spp.* orsakar 3% av IE i Frankrike [119], men inget fall av IE kunde påvisas med serologi i en svensk studie från 80-90 talet i Göteborg [120]. *Bartonella quintana* överförs till människa från loppor och har orsakat utbrott av femdagarsfeber i samband med krig (skyttegravsfeber) eller hos hemlösa. IE med denna bakterie drabbar typiskt personer med nedsatt immunförsvar och kronisk alkoholism [119]. Hittills har bara ett fall av IE med *B. quintana* rapporterats från Sverige [413]. *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 [121]. Serologi för *Bartonella* utförs för närvarande på klinisk mikrobiologi i Uppsala.

*Brucella* överförs från djur framförallt via kontaminerade mjölkprodukter i endemiska områden (Mellanöstern, Turkiet, Syd- och Centralamerika, Centralasien, Nordafrika och Karibien). IE är en ovanlig komplikation vid brucellos [414]. *Brucella* kan växa ut i blododlingar men kräver oftast förlängd inkubation till 10 dagar. Observera att framodlad (och därmed anrikad) *Brucella* innebär risk för laboratoriesmitta varför laboratoriet måste varnas om det finns riktad misstanke. På folkhälsomyndigheten finns serologisk diagnostik för *Brucella*.

*Coxiella burnetii* orsakar 3–5% av all IE i Storbritannien, Frankrike och Spanien men är ovanlig i Sverige. Endast 1/71 odlingsnegativa svenska IE-patienter hade Q-feberendokardit [412], men enstaka fall har rapporterats även på senare år. Q-feber följer efter exponering för bakterien som finns i jorden runt djur smittade med *Coxiella*. Bakterien kan p.g.a. sin förmåga till sporbildning överleva lång tid i miljön och spridas långa sträckor med vinden. *C. burnetii* antikroppar återfinns framförallt hos kor i södra Sverige och på Gotland medan seroprevalensen hos andra djur är låg i Sverige [122]. De flesta svenska patienter med Q-feber är smittade utomlands, vanligast i Spanien. Akut Q-feber ger influensaliknande symtom efter ca en vecka från exponeringen för *Coxiella*. Symtom går därefter ofta i regress men hos en andel av patienterna utvecklas kronisk Q-feber som kan kompliceras av IE [415]. Symtomen vid kronisk Q-feber är ofta ospecifika och mycket långdragna. Vid misstanke om Q-feber IE kan diagnosen ställas med serologi som finns på Folkhälsomyndigheten.

*Tropheryma whippelii* (bakterien som orsakar Whipples sjukdom) kan förorsaka blododlingsnegativ IE och har beskrivits i fallserier framförallt från delar av Frankrike och Tyskland [416]. Artrit verkar i dessa serier vara ett vanligt symtom och patienterna har ofta feltolkats som att ha terapiresistenta seronegativa RA. Långdragna gastrointestinala symtom förekommer också. Diagnosen ställs oftast efter operation med hjälp av PCR-undersökning (16S rRNA eller specifik PCR) av hjärtklaffen. I enstaka fall kan 16S rRNA PCR eller specifik *Tropheryma* PCR (finns på Sahlgrenska) på blod ge diagnosen. Serologi för *Tropheryma* finns inte uppsatt i Sverige.

*Mycoplasma* och *Legionella* framhålls i rapporter från Marseille som tänkbara agens vid blododlingsnegativ IE [119] och ESC rekommenderar testning för dessa [6]. Det är gruppens bedömning att stödet för att dessa bakterier kan orsaka IE är svagt och vi avråder från serologisk testning för dessa agens. *Mycobacterium chimaera* och *chaelone* har beskrivits ge fall av blododlingsnegativ IE på protesklaffar relaterat till kontaminerad operationsutrustning [417, 418]. Inga sådana fall har rapporterats från Sverige. Andra mykobakterier, framförallt *Mycobacterium abscessus*, har också beskrivits som ovanliga patogener vid IE [419]. Likaså har *Aspergillus* rapporterats som ovanlig orsak till blododlingsnegativ protesklaffskirurgi men inte i Sverige [420].

Denna diagnos blir trolig framförallt hos personer med känd spridd cancersjukdom. *Hjärttumörer* såsom fibrelastom eller myxom kan också misstas för vegetationer. Diskussion med kardiologisk och hjärtkirurgisk expertis är ofta vägledande. Vid *Liebman-Sachs* endokardit ser man ofta en ekokardiografisk bild med små vegetationer med typisk lokalisering på aortaklaffen. Denna typ av IE drabbar personer med SLE. Man pratar också om marantisk endokardit som är ett samlingsnamn för icke-bakteriell trombotisk endokardit. Ofta har patienterna autoantikroppar inkluderande lupus antikoagulans. *Behcets* sjukdom debuterar ibland med trombbildning i höger kammare som tillsammans med tecken på inflammation kan tolkas som blododlingsnegativ IE. Sjukdomen bör framförallt misstänkas hos personer från östra Medelhavsområdet och genital och oral sårbildning bör efterfrågas. Vid misstanke om inflammatorisk genes till IE bör man samverka med reumatolog.



# CIED-infektion, infektion av pacemaker, ICD eller CRT

## CIED-infektion – terminologi

Inopererade elektroniska system, såsom pacemaker (PM), defibrillatorer, implantable cardioverter defibrillator (ICD) och så kallad sviktpacemaker, cardiac resynchronisation therapy (CRT) samlas i engelskspråkig litteratur under termen cardiovascular implantable electronic device (CIED). CIED-infektion är följaktligen en infektion i anslutning till ett sådant system. Vi har valt att använda oss av begreppet CIED eftersom det i svenskan saknas motsvarande inkluderande term. CIED-infektion är ett övergripande begrepp, som omfattar tre huvudsakliga kliniska tillstånd men som kan överlappa varandra. Kliniken vid CIED-infektion indelas enligt faktaruta 19.

## Faktaruta 19. Olika kliniska tillstånd med påvisad eller misstänkt CIED-infektion

### Isolerad dosfickeinfektion<sup>1</sup>

- Tecken på lokal infektion, som sårruptur, dränering av pus eller serös vätska, fistelbildning, inflammation, förhårdnad, nypning i huden och andra lokala symtom
- Med eller utan systemiska symtom.
- Normal ekokardiografi

### Möjlig CIED-infektion

Uppfyller inte kriterier för definitiv IE men kan ha följande:

- Systemiska symtom, t ex feber, *i kombination med*
- Positiv blododling, *eller*
- Vegetationer på elektroder

### CIED-IE

Uppfyller kriterier för definitiv IE med engagemang av hjärtelektrod eller klaff hos CIED-bärare.

<sup>1</sup>Observera att dosfickeinfektion kan föreligga även vid möjlig CIED-infektion och CIED-IE

## Epidemiologi

Antalet personer som är CIED-bärare ökar ständigt. Enligt Svenska ICD- och pacemakerregistrets rapport för 2023 opererades det i Sverige in omkring 732 PM per miljon invånare och det fanns då 66 764 patienter med pacemaker. Samma år lades också 145 ICD per miljon invånare och det fanns 15 666 ICD-bärare ([www.pacemakerregistret.se](http://www.pacemakerregistret.se)). I studier från olika delar av världen uppträder CIED-infektion hos 0,6–3,4% av alla CIED-bärare per år, beroende på typ av CIED och population [39]. Incidensen för CIED-infektion är under det första året efter primär insättning generellt lägre jämfört med efter batteribyte eller annan revision av CIED. I WRAP-IT-studien, en stor randomiserad studie där man studerat ett antibiotikaomslag kring generatoren i dosfickan, fann man 1,5% CIED-infektioner första året efter implantation [421-423].

De senaste åren har det funnits en tydlig trend, såväl internationellt som nationellt, med en ökad 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, kroniskt obstruktiv lungsjukdom och immunsuppression [424, 425]. Den ökande andelen ICD och CRT, vilka har en högre risk för infektion jämfört med PM, bidrar sannolikt till att antalet infektioner ökar. Fler patienter genomgår också



upprepade ingrepp, såsom batteribyten och uppgradering av system, med större risk för infektion [421-423, 426, 427].

## Patogenes och bakteriologi

CIED-infektion kan uppstå vid implantationen av det främmande materialet eller vid senare revisioner såsom dosbyten. En postoperativ sårinfektion över dosfickan kan även leda till engagemang av CIED-systemet. Vidare kan hematogen spridning från ett annat fokus ge upphov till CIED-infektion.

Orsakande agens vid CIED-infektion liknar de vid PVE. Stafylokokker, både *S. aureus* och KNS, är orsaken i 66–94 % av fallen [41, 428, 429], men frekvensen av olika agens förändras med tiden efter CIED-operationen. I vissa studier dominerar *S. aureus* vid tidiga infektioner samt efter den första insättningen av CIED, medan KNS är vanligare senare i förloppet och efter revision av systemet [430, 431]. Andra agens vid CIED-infektioner är *Cutibacterium*, viridansstreptokocker, enterokocker, *Corynebacterium*, bakterier i HACEK-gruppen, gramnegativa bakterier inklusive *Pseudomonas* och svamparter. Andelen non-HACEK gramnegativa bakterier har angetts till omkring 9% i olika studier [429, 432] och är relativt sett vanligare vid CIED-infektioner än vid NVE och PVE [433].

## Symtomatologi och anamnes

Misstanke om en CIED-infektion kan uppkomma vid flera olika kliniska situationer: lokala besvär vid dosfickan, blododling med växt av en bakterie som orsakar CIED-infektion, vid oklar feber utan positiv blododling men med fynd av vegetationer på elektrod eller klaff samt hos patienter som uppvisar andra tecken på IE såsom septisk embolisering [5, 6, 39]. Vidare bör CIED-infektion övervägas vid feberutredning hos CIED-bärare utan annan förklaring till febern, även i avsaknad av fynd vid TEE eller positiv blododling. Slutligen bör CIED-infektion övervägas också vid gramnegativ bakteriemi som återkommer efter adekvat terapi eller som inte svarar på behandling, även i avsaknad av fynd vid TEE [434].

Symtomatologin och fynd vid CIED-infektion varierar beroende på dess olika kliniska tillstånd och etiologi. Lokala infektionstecken kan vara ömhet och smärta (ibland långvarigt), missfärgning och till slut hudperforation vid dosfickan, vanligen utan feber eller CRP-stegring. Hos en del patienter förekommer istället en kraftigare rodnad, svullnad, och purulent sekretion från dosfickan, ibland i kombination med feber. I vissa fall kan de låggradiga symtomen från dosfickan vara övergående och ha upphört när den systemiska infektionen väl debuterar. Observera att en tidig och yttlig hudinfektion eller inflammation i anslutning till dosfickan som normalt debuterar inom 30 dagar från implantation, tidig postoperativ sårinfektion, inte utgör indikation för extraktion (benämns ofta "early incisional infection" i engelskspråkig litteratur). Behandling i form av perorala antibiotika ges då ofta.

Vid avsaknad av symtom från dosfickan är diagnosen CIED-infektion svårare att ställa. Feber utan tydligt fokus är ofta det symtom som patienten söker sjukvård för, men feber kan också saknas trots samtidig bakteriemi. Påtagligt är att febern ofta återkommer gång på gång tills det främmande materialet avlägsnats. Septisk lungembolisering finns beskrivet hos 10–27% av patienter med CIED-infektion [435-437].

Vid misstanke om CIED-infektion bör man 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 indikation för och typ av CIED, operationsdatum, antal elektroder, tidpunkter för eventuella batteribyten/revisioner. Pacemakerregistret kan kontaktas för att få korrekta uppgifter, se kontaktuppgifter på hemsidan ([www.pacemakerregistret.se](http://www.pacemakerregistret.se)). Samtliga kliniker i Sverige som implanterar CIED har också inloggning till pacemakerregistret så den lokala pacemakerenheten kan kontaktas.



# Handläggning

## Diagnostik

Blododling ska tas på alla patienter med CIED som får feber, särskilt om man saknar uppenbart fokus, vid besvär från dosfickan eller när feber återkommer efter given infektionsbehandling. Vid misstanke om CIED-infektion (se stycket ovan) 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 TTE kan inte anses tillräckligt säker för att utesluta infektion [6, 39].

Ekokardiografiska fynd av mobila pålagringar på elektrod i samband med utredning på annan indikation än misstänkt CIED-infektion är relativt vanligt och väcker ofta osäkerhet avseende klinisk relevans. Studier tyder dock på att vid avsaknad av feber, eller andra symtom och tecken på CIED-infektion, är risken låg för att pålagringarna utgörs av bakteriella vegetationer [438-441].

Utredning med lungröntgen bör utföras vid misstanke om CIED-infektion, alternativt för bättre diagnostik DT-thorax, för att identifiera septisk lungembolisering och komplikationer i form av till exempel lungabscess samt eventuell hjärtsvikt.

Det finns flera rapporter som talar för att PET-DT kan förbättra diagnostiken av misstänkt CIED-infektion [442, 443]. I en metaanalys av Mahmood *et al.* understryker man att PET-DT har högre diagnostisk träffsäkerhet vid infektioner i dosfickan jämfört med förändringar på elektroderna samt att risken för falskt positivt resultat är mycket låg om CIED-implantationen skett för mer än 6 månader sedan [444]. PET-DT bör i första hand ses som ett komplement vid utredning av misstänkt CIED-infektion, motiverat exempelvis vid kvarstående klinisk misstanke trots negativt TEE men persisterande växt i blododlingar. Likaså kan det vara motiverat i situationer där den ekokardiografiska bedömningen försvåras av en större mängd främmande material, till exempel klaffprotes eller kärlgraft, som i sin tur kan utgöra infektionsfokus. Slutligen kan PET-DT användas när man söker efter foci utanför hjärtat.

I samband med extraktion av det främmande materialet ska biopsier från dosfickan och elektrodmaterial skickas för odling [445]. Diagnostik av elektrodmaterial med 16S rRNA-sekvensering är av värde i synnerhet vid okänd etiologi och pågående antibiotikabehandling. Dock ska man vara medveten om risken för kontamination av elektroden när den tas ut via en infekterad dosficka, varför växt eller fynd av 16S-rRNA på elektrod ska värderas i relation till klinik förenlig med dosfickainfektion, blododlingssvar, molekylär diagnostik och TEE-resultat. Sonikering av elektroder eller dosa före utodling har i studier visat sig ge ett högre utbyte av positiva odlingar [446]. Metoden finns uppsatt på vissa laboratorier.

### Faktaruta 20. Handläggning vid misstänkt CIED-infektion

Ytlig hudinfektion vid dosfickan inom 30 dagar från implantation är inte indikation för extraktion	B II
Tre blododlingar, med förlängd odlingstid till 10 dygn, bör tas vid misstanke om CIED-infektion	C III
TEE ska utföras för att påvisa eventuella vegetationer på hjärtelektroder eller klaffar	A II
Lungröntgen eller DT thorax ska genomföras	C III
PET-DT kan övervägas vid inkonklusiv utredning och kvarvarande klinisk misstanke	C III
Vid konstaterad CIED-infektion (eller misstänkt CIED-infektion där man beslutat om extraktion), ska man eftersträva att allt främmande material tas bort utan dröjsmål	A III
Odling på peroperativa vävnadsbiopsier från dosfickan och elektrodspetsarna. Vid okänd etiologi	A II



skickas även elektrodspetsarna för 16S rRNA-sekvensanalys.

Två blododlingar bör tas dagen efter extraktion av systemet

C III

### Bakteriemi hos CIED-bärare

CIED-bärare med grampositiv bakteriemi utan fynd av vegetationer på ekokardiografi eller tecken på dosficka-infektion är en klinisk utmaning. Huruvida CIED-systemet ska antas vara infekterat och behöver extraheras eller om systemet kan bibehållas är många gånger en svår bedömning. CIED-infektioner med *S. aureus* har hög dödlighet varför det är av största vikt att extrahera infekterade system. Risken för CIED-infektion hos patienter med SAB har studerats i retrospektiva material, bland annat i kohorter från högspecialiserade centra [426], men även i svenska populationsbaserade kohorter [447-449]. Baserat på dessa studier har det föreslagits algoritmer för utredning av CIED-infektion vid SAB och som öppnar för att bibehålla CIED-systemet förutsatt att ett antal förutsättningar är uppfyllda; blododlingar tagna efter 72 timmar är negativa, TEE är negativt, ingen föregående revision av CIED (inklusive batteribyte) har genomförts senaste 3 månaderna, PET-DT är negativt och/eller förekomst av alternativt fokus [450, 451]. I frånvaro av tecken på dosficka-infektion, vegetation på elektrod eller klaff, föreslås, i en studie av Berge *et al.*, att man kan avsluta utredningen och behandla som en bakteriemi med bibehållet system, givet att patienten saknar följande riskfaktorer: predisposition för IE, kort tid till blododlingspositivitet, positiv kontrollblododling, samhällsförvärvad infektion och embolisering [448]. Denna strategi förutsätter att patienten följs upp med kliniska kontroller och blododlingar vid klinisk misstanke om återfall efter avslutad antibiotikabehandling.

Sammanfattningsvis rekommenderar gruppen att patienter med CIED och SAB alltid utreds på misstanke om CIED-infektion med TEE. Vid avsaknad av tecken på dosficka-infektion, vegetation på elektrod eller klaff hos patient som saknar ovanstående riskfaktorer, bedöms sannolikheten relativt låg för CIED-infektion. Vid bakteriemi med andra bakteriearter, t ex *Enterococcus faecalis* eller viridansstreptokocker är risken för CIED-infektion ännu lägre än vid SAB och extraktion kan ofta undvikas [452, 453].

### Multidisciplinär bedömning

CIED-infektioner behöver handläggas multidisciplinärt med pacemakerspecialiserad kardiolog, infektionsläkare, ekokardiografisk och ibland thoraxkirurgisk kompetens. På flera sjukhus görs det inom ramen för rutinen för endokarditkonferens. Vid misstänkt eller konstaterad CIED-infektion, bör man i samråd med kardiolog på sitt sjukhus ta kontakt med ett centrum där extraktioner utförs, för diskussion och ställningstagande till extraktion. Före planerad operation ska patientens behov av CIED klargöras, 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 är och om det krävs en temporär pacemaker eller övervakning i avvaktan på ett permanent system. Antikoagulation och betablockad kan behöva justeras inför ingreppet och kontakt med ansvarig kardiolog förordas.

### Extraktion av främmande material vid CIED-infektion

Grundregeln vid diagnostiserad CIED-infektion är att allt främmande material ska avlägnas utan onödigt dröjsmål [6, 39]. Det saknas dock randomiserade studier som jämför patienter med CIED-infektion som utöver antibiotika behandlats med extraktion respektive bibehållen CIED. I ojusterade studier från amerikanska center för tertiärvård, har mortaliteten varit mycket hög i gruppen som inte fått sin CIED extraherad [426, 454]. Dessa studier ligger till grund för rekommendationen att extrahera. En invändning mot detta är dock att studierna inte tar hänsyn till att grupperna inte är likvärdiga avseende till exempel komorbiditet och är kraftigt selekterade.



Vid blododlingsfynd med *S. aureus*, KNS och eventuellt också *E. faecalis* och viridansstreptokocker har man i tidigare riktlinjer rekommenderat extraktion av CIED, även utan fynd av vegetationer på elektrod eller klaffar [4, 39]. I den senaste versionen av europeiska riktlinjerna (ESC 2023) har dock rekommendationen ändrats till att inte extrahera i avsaknad av påvisad dosfickeinfektion eller CIED-IE, dock utan att man redovisar något underlag för den ändrade rekommendationen [6]. Det kunskapsmässiga läget är alltså osäkert men rekommendationen att alltid extrahera CIED:en vid grampositiv bakteriemi har börjat ifrågasättas. Extraktion bör dock genomföras vid bristande infektionskontroll och återfall i bakteriemi efter avslutad behandling. En internationell multicenterstudie (NCT06323668), där flera svenska sjukhus deltar, rekryterar patienter för att klarlägga vinsten av extraktion vid bakteriemi hos CIED-bärare utan påvisbara vegetationer. Sammanfattningsvis föreslår vårdprogramgruppen att man som regel inte rutinmässigt ska extrahera en CIED vid bakteriemi utan påvisade vegetationer på elektrod eller klaff. Extraktion bör dock genomföras vid bristande infektionskontroll eller återfall i bakteriemi efter avslutad behandling.

När det gäller extraktion av CIED hos patienter med endast vänstersidiga klaffvegetationer och utan tecken på elektrodvegetation är kunskapsläget bristfälligt. I den danska POET-studien, där man jämförde konventionell intravenös antibiotikabehandling med partiell peroral behandling hos 400 patienter med definitiv vänstersidig IE, ingick 35 CIED-bärare [84]. I avsaknad av elektrodvegetation och tecken på dosfickeinfektion, avstod man från extraktion hos 17 av patienterna – endast en återföll med positiva blododlingar [84]. Dock ingick inte beslutet att ta bort eller bibehålla patientens CIED i studiens frågeställning och därmed kan inga definitiva slutsatser dras om vilka CIED-bärare med klaffendokardit som kan behandlas utan extraktion. Medvetna om det osäkra vetenskapliga underlaget, föreslår gruppen att CIED ska extraheras vid CIED-IE, även vid endast påvisade vänstersidiga klaffvegetationer. Skulle extraktionen vara förenad med stor risk eller inte gå att genomföra finns det möjlighet att behandla patienten utan extraktion och då med preparatval som vid PVE.

Vid dosfickeinfektion ska CIED alltid extraheras då sannolikheten för utläkning av infektionen är låg. Vid misstänkt eller konstaterad CIED-infektion, bör man i samråd med kardiolog på sitt sjukhus ta kontakt med ett centrum där extraktioner utförs, för diskussion och ställningstagande till extraktion.

Extraktion av systemet kan utföras på olika sätt. Den enklaste metoden ”lead explant” innebär att man med mekaniskt drag lossar elektroderna som därmed följer med ut, vilket i regel lyckas om tiden är kort (upp till två år) efter implantation. Nästa steg är ”lead extraction” som innebär att man använder sig av olika former av skidor som man för över elektroderna, passiva, mekaniska eller i kombination med laser, och som därmed frigörs från kärlväggen och hjärtat [455]. De mer skonsamma extraktionsteknikerna har ersatt den tidigare förhärskande metoden med thorakotomi/sternotomi, som numera är förbehållen de fall av CIED-infektion där man kombinerar borttagning av elektroder med klaffkirurgi, om vegetationerna på hjärtelektroderna är stora eller om sedvanlig extraktion inte är möjlig. Högersidiga vegetationer kan också evakueras med hjälp av perkutan aspiration, tex AngioVac, vilket möjliggör perkutan behandling av även CIED-IE med stora vegetationer (>2 cm) [456].

#### Faktaruta 21. Extraktion av främmande material vid CIED-infektion

Extraktion av allt främmande material rekommenderas vid:

- Dosfickeinfektion (gäller inte tidig och ytlig postoperativ sårinfektion).
- CIED-IE

Extraktion av allt främmande material kan övervägas vid, i fallande skala:

- Upprepade episoder av grampositiv bakteriemi eller fungemi med okänt fokus och avsaknad av vegetationssuspekta fynd på klaffar eller elektroder.



- Persisterande grampositiv bakteriemi eller fungemi, trots adekvat antibiotikabehandling, samt med okänt fokus och avsaknad av vegetationssuspekta fynd på klaffar eller elektroder.
- Feber utan positiv blododling men med vegetationssuspekta fynd på klaffar eller elektroder efter utredning.
- Upprepade episoder med gramnegativ bakteriemi med okänt fokus och avsaknad av vegetationssuspekta fynd på klaffar eller elektroder.
- Enskild episod av bakteriemi med *S. aureus* utan annat känt infektionsfokus.
- Feberutredning utan positiva odlings- eller ekokardiografiska fynd och utan annan påvisad genes efter utredning.

## Re-implantation av CIED

I internationell litteratur rapporterar man att en betydande andel av alla patienter som genomgår extraktion saknar kvarvarande behov av CIED [457]. I en studie från Sverige, visade det sig att 38% av patienterna, som genomgick extraktion på indikationen CIED-infektion, fick en ny CIED inom 60 dagar. Mediantiden till att man satte in en ny CIED var fyra dagar, kort efter extraktionen av den tidigare [458]. I den grupp patienter som kräver reimplantation av ny CIED kan man många gånger avvakta med insättning tills slutet av antibiotikabehandlingen eller när den är helt avslutad, allt beroende på indikation för ett nytt system. Vid CIED-beroende finns det stor erfarenhet av att anlägga temporär pacemaker i avvaktan på att antibiotikabehandlingen fullföljs och det permanenta systemet kan anläggas men det temporära systemet innebär samtidigt en viss infektionsrisk. Ett alternativ som beskrivs i internationella riktlinjer är att blododla patienten 24 timmar efter extraktion och om blododlingen förblir negativ efter 72 timmar kan ett permanent system implanteras [39]. Detta skulle innebära att man kan sätta in ett nytt system efter fyra dagar. Vid mera komplicerat förlopp, till exempel positiv blododling, klaffvegetation, embolisering eller trombos, rekommenderas i stället 7-14 dagars behandling innan man sätter in en ny pacemaker eller ICD. Ytterligare ett alternativ är att sätta en lead-less pacemaker i samma seans som extraktionen. Sådana CIED blir mycket sällan infekterade även i samband med implantation efter infektion men har en hög kostnad och är i nuläget inte lämpliga för sviktpatienter som behöver resynkronisering som CRT [459].

## Antibiotikabehandling vid CIED infektion

Empirisk behandling bör täcka stafylokocker, inklusive KNS med meticillinresistens, samt gramnegativa bakterier, varför vankomycin i kombination med cefotaxim i endokarditdos är förstahandsvalet.

Vid CIED-infektion (inte dosfickeinfektion dock) där det beslutas om extraktion av CIED:en väljs antibiotikabehandling antibiotikabehandling i enlighet med NVE. Efter eller under extraktion bör TEE utföras för att visualisera eventuella skador på klaffarna, vegetationer eller trombos och utifrån den informationen avgöra behandlingstiden [434]. Det saknas studier som kan ge tydliga direktiv angående antibiotikabehandlingens längd vid CIED-infektioner. I de studier som finns har antibiotikabehandling givits före extraktion av CIED och 2–4 veckor efter [435, 460, 461]. CIED-infektion behandlas i regel med intravenösa antibiotika men peroral behandling kan bli aktuellt i vissa situationer. Till exempel utgör perorala antibiotika merparten av behandlingen efter extraktionen vid isolerad dosfickeinfektion. På sikt kan perorala antibiotika förväntas utgöra del av behandlingen för fler subgrupper med CIED-infektion.

Även om extraktion bör utföras vid CIED-infektion är det inte alltid möjligt. I vissa fall blir heller inte extraktionen komplett. Dessa fall bör behandlas med antibiotikapreparat och behandlingstider som vid PVE. Mycket små elektrodrester har dock inte kopplats till sämre kliniskt utfall [462]. Vid stafylokockgenes kan



tilläggsbehandling ges med rifampicin i de fall där CIED-systemet inte kan extraheras eller vid samtidig förekomst av klaffprotes. Vidare är daptomycin i doser på 10–12 mg/kg ett alternativ vid stafylokokgenes baserat på retrospektiva studier och teoretiska resonemang om preparatets biofilmseffekt [264, 463]. Enstaka fallrapporter beskriver behandling med linezolid men underlag för en rekommendation om användning bedöms inte finnas. Långvarig eller kronisk suppressionsbehandling med perorala antibiotika efter avslutad intravenös behandling kan vara aktuellt i utvalda fall [464, 465].

## Behandlingstabell 8. Behandling av CIED-infektion

Principer för antibiotikabehandling vid CIED-infektion (inte isolerad dosfickeinfektion)		
<b>Empirisk behandling med vankomycin i kombination med cefotaxim i endokarditdos.</b>		C III
<b>När patogen och resistensmönster är känt bör man välja preparat och dos som vid NVE</b>		
<b>När beslut har tagits angående extraktion eller inte</b>		
<b>Om beslut tas att bibehålla det främmande materialet (CIED eller klaffprotes) väljs istället behandlingstider och antibiotika som vid PVE.</b>		B II
<b>Vid extraktion av främmande material fortsätt med antibiotikapreparat som vid NVE och anpassa behandlingstid enligt nedan.</b>		A III
<b>Behandlingstider efter extraktion av allt främmande material</b>		
<b>Isolerad dosfickeinfektion</b>	2 veckor efter extraktion - merparten kan ges peroralt, i normalfallet ett preparat	B II
<b>Möjlig CIED-infektion</b>	2 veckor efter extraktion – varav minst en vecka intravenöst	C III
<b>CIED-IE med vegetation på elektrod</b>	Fullfölj redan påbörjad IE-behandling med total behandlingstid minst 4 v, varav minst 2 v efter extraktion.	B II
<b>CIED-IE med vegetation på klaff eller trombos i centrala vener</b>	Fullfölj redan påbörjad IE-behandling med total behandlingstid 4–6 veckor, varav minst 2 veckor efter extraktion	C III

## Högersidig IE

IE engagerande högersidiga hjärtklaffar har angetts utgöra 5-10% av alla fall [6]. I moderna nordiska patient-material rapporteras denna andel snarare i intervallet 12-18% [30, 466]. En ökad incidens av högersidig IE har kopplats till ökad förekomst av intravenös droganvändning [31, 467], men andra riskfaktorer - såsom förekomst av CIED, medfödda hjärtfel, högersidig klaffprotes och centrala venkatetrar - kan också ha betydelse [466]. Högersidig IE relaterad till intravenös droganvändning orsakas i omkring 80% av fallen av *S. aureus* [32, 466], medan agens som olika streptokockarter, KNS och även ovanligare fynd som gramnegativa bakterier i större utsträckning ses hos andra grupper än intravenösa droganvändare (people who inject drugs, PWID) [466]. Polymikrobiella infektioner förekommer [466, 468, 469], liksom *Candida* [398]. Tricuspidalisklaffen drabbas vanligen, och de fåtal fall där pulmonalisklaffar är involverade förknippas främst med medfödda hjärtfel och förekomst av klaffprotes [466].

## Diagnostik

Tricuspidalisklaffen visualiseras i allmänhet väl med TTE, som oftast räcker för att ställa diagnos vid högersidig IE. Vid förekomst av CIED, protesklaff eller annat främmande material samt vid misstanke om pulmonalis-IE rekommenderas komplettering med TEE, liksom vid misstanke om samtidigt engagemang av vänstersidiga



hjärtklaffar [470]. PET-DT kan bidra till definitiv diagnos i fall med pulmonalisklaffprotes [471]. DT-thorax är av värde för att detektera septisk lungembolisering.

### Antibiotikabehandling och övrig handläggning

För val av antibiotikabehandling hänvisas till respektive avsnitt utifrån agens i vårdprogrammet. Liksom vid andra former av IE är betalaktamantibiotika förstahandsval. Det kan dock noteras att daptomycin har högersidig IE orsakad av *S. aureus* som en godkänd indikation, ursprungligen baserat på en mindre randomiserad studie med endast 19 patienter med högersidig IE [260]. Behandlingstidens längd är vanligen 4-6 veckor beroende på agens och typ av IE. En äldre, randomiserad studie ger stöd för två veckors antibiotikabehandling vid högersidig, okomplicerad MSSA-IE. Erfarenhet har dock visat att denna kortare behandlingstid sällan tillämpas, varför vårdprogram-gruppen anser att behandlingstiderna vid högersidig IE oftast bör vara de samma som vid vänstersidig IE (se "Särskilda aspekter på antibiotikabehandling vid IE hos PWID" nedan).

Vid högersidig IE relaterad till CIED rekommenderas handläggning i enlighet med avsnittet om CIED-infektioner som ofta innebär extraktion av CIED:en. Rekommendationer avseende PVE kan också gälla för fall med högersidig IE som är relaterad till klaffproteser.

Embolisering till lungorna är vanligt vid högersidig IE, med empyemutveckling som en relativt vanlig komplikation. Vid långsamt behandlingssvar bör man därför upprepa röntgenundersökning för diagnostik och adekvat dränage av eventuellt empyem.

I efterföljande avsnitt berörs IE relaterad till intravenös droganvändning.

### Faktaruta 22. Högersidig IE

Tricuspidalisklaffar visualiseras vanligen väl med TTE, men TEE rekommenderas vid förekomst av kroppsfrämmande material och för att utesluta engagemang av vänstersidiga hjärtklaffar.	A II
DT thorax rekommenderas för detektering av septisk embolisering till lungor.	B III
Val av antibiotika och behandlingens längd följer samma principer som för vänstersidig IE.	B III

### IE hos PWID (persons who inject drugs)

Intravenös droganvändning är en väldokumenterad riskfaktor för IE och incidensen i denna grupp är mycket högre än i befolkningen i stort [31]. IE hos PWID förknippas med isolerad högersidig IE, men i 35-53% av fallen är vänstersidiga hjärtklaffar involverade - antingen isolerat eller i kombination med högersidans klaffar [31, 32, 469]. Mortaliteten vid IE är lägre i PWID-gruppen än vid IE generellt, vilket sannolikt kan bero på lägre medelålder och mindre omfattande komorbiditet i denna grupp [31, 466, 467]. Trots lägre mortalitet i samband med IE-episoden är sjukdomsförloppet ofta komplicerat, till exempel avseende embolisering och persisterande bakteriemi [31, 466, 469]. Risken för återinsjuknande i IE är också förhöjd i PWID-gruppen och långtidsöverlevnaden sämre än för andra grupper med IE [467, 472].

Ovanstående har - i kombination med en ökad incidens av IE hos PWID - lett till försök att sammanfatta kunskapsläget och peka på specifika områden som behöver beaktas för att optimera omhändertagandet av denna patientgrupp. Det kan konstateras att det rör sig om en komplex grupp i behov av ett patientcentrerat och multidisciplinärt omhändertagande. Områden som framför allt lyfts fram är behovet av beroendevård, speciella överväganden kring antibiotikabehandlingen (se nedan) och kirurgi [473, 474]. Förutom ett respektfullt och fördomsfritt bemötande behöver man se till patientens sociala situation och till exempel efterforska familjesituationen, till exempel med tanke på skyldigheten att anmäla till socialtjänsten vid misstanke om att barn far illa.



Behandling av smärtor och andra abstinensrelaterade symtom är ofta en förutsättning för att patienten ska kunna tillgodogöra sig vården för IE. Att ge smärtstillning och abstinensbehandling kräver oftast samverkan med specialist inom de områdena. De organisatoriska förutsättningarna ser olika ut på olika håll i landet, men möjligheten att i samband med IE hjälpa patienten till specialiserad beroendevård bör utnyttjas. Vid behandling av patient med IE finns också tillfälle att identifiera infektion med hepatit C, för att kunna erbjuda behandling.

### Särskilda aspekter på antibiotikabehandling vid IE hos PWID

I den kliniska kontexten kan många patienter ur PWID-gruppen ha svårt att acceptera längre tids sjukhusvård med intravenös antibiotikabehandling, vilket tidigare ofta har rekommenderats för de flesta fall. Vid högersidig nativ IE orsakad av MSSA har det sedan länge, baserat på äldre studier, rekommenderats två veckors intravenös behandling med penicillinastabilt penicillin förutsatt okomplicerat förlopp (gott kliniskt svar på initial behandling, vegetation  $\leq 20$  mm, frånvaro av septiska nedslag utanför lungorna liksom empyemutveckling) [6]. I praktiken verkar denna behandlingsregim sällan praktiseras, och en svensk genomgång visade till exempel att mediandurationen av intravenös antibiotikabehandling var 29 dygn [31]. Avsaknaden av moderna högkvalitativa data för detta förfarande har också föranlett en expertgrupp utsedd av American Heart Association att avstå från att rekommendera 2-veckorsbehandling vid behandling av IE hos PWID [473]. Vårdprogramgruppen anser att behandlingstiderna vid högersidig IE som regel bör vara de samma som vid vänstersidig IE.

Oro för dålig följsamhet vid peroral antibiotikabehandling och tveksamhet kring möjligheten att på ett säkert sätt fullfölja intravenös poliklinisk IE-behandling har gjort att patienter tillhörande PWID-gruppen i många fall blivit helt utan fortsatt antibiotikabehandling då sjukhusvården av någon anledning avbrutits i förtid. Wildentahl *et al.* undersökte i en retrospektiv studie utgången för PWID med komplicerad SAB, inklusive IE. Man fann där att patienter som fick en uppföljande peroral antibiotikabehandling efter minst 10 dygns intravenös behandling inte hade någon signifikant skillnad i behandlingsresultat jämfört med dem som fullföljde hela den planerade intravenösa behandlingen, medan patienter som avbröt sjukhusvården utan fortsatt antibiotikabehandling hade tydligt ökad risk för återinläggning eller död relaterat till sin infektion [187]. Slutsatser om vilken peroral antibiotikaregim som skulle vara lämpligast går dock inte att dra av denna studie. Det finns också grupper av PWID som skulle kunna vara aktuella för OPAT (med intravenös antibiotikabehandling) och förslag på hur urval av lämpliga patienter skulle kunna ske har presenterats [473].

Sammanfattningsvis anser vårdprogramgruppen att det finns starkt stöd för att med ett individualiserat och pragmatiskt tillvägagångssätt försöka optimera antibiotikabehandlingen för PWID som inte accepterar fortsatt sjukhusvård. Redan innan en situation uppstår där patienten vill lämna sjukhuset ska det finnas en plan för vilken den uppföljande behandlingen i sådana fall ska bli. Olika perorala behandlingsalternativ kan vara aktuella, liksom OPAT. Man måste då beakta såväl följsamhet som risker associerade med en intravenös access. Dalbavancin kan här också vara ett alternativ. Fallrapporter finns där dalbavancin använts vid IE relaterad till intravenös droganvändning [298, 299], men fler studier behövs för att utvärdera behandling för denna grupp.

### Faktaruta 23. IE hos PWID

Ett patientcentrerat och multidisciplinärt omhändertagande bör tillämpas vid handläggning av IE hos PWID.	B II
Insatser bör göras för att möjliggöra att antibiotikabehandling fullföljs under hela den planerade behandlingstiden.	A II
Alternativ för poliklinisk antibiotikabehandling bör övervägas i tidigt skede om det finns risk att patienten vill avbryta sjukhusvården i förtid.	B III



## IE hos barn

IE hos barn är ovanligt och har en incidens på 0,34–0,89 episoder/100 000 barn/år [475, 476]. Underliggande medfödda strukturella avvikelser i hjärtats anatomi (kongenitala vitier) rapporteras föreligga hos en stor andel av barn med IE i västvärlden [476–480], medan underliggande reumatisk hjärtsjukdom numera är ovanligt. Högst risk löper barn med komplicerade hjärtfel oavsett om dessa korrigerats fullständigt eller partiellt [174, 481, 482], medan kirurgi eller annan behandling av ventrikel- och förmaksseptumdefekter och ductus arteriosus eliminerar den ökade risken för IE helt inom 6 månader postoperativt [483]. Högersidig IE, framför allt med engagemang av pulmonalisklaffen, är vanligare vid medfött hjärtfel och ses hos en hög andel (47–62%) av barn med IE [478, 480]. Viridansstreptokockgenen dominerar fortfarande i många studier medan andra rapporter finner en högre andel *S. aureus* [174, 476, 477, 480, 481]. Publicerade serier är dock små och behäftade med olika typer av bias. Modern svensk erfarenhet av IE hos barn koncentreras till centra som genomför barnhjärtkirurgi (Göteborg och Lund).

CVK-associerad nosokomial IE finns beskriven inom neonatalvården men förekommer också hos barn som intensivvårdas av andra skäl [484]. IE diagnosticerad under den första levnads månaden utgjorde i en studie 7 % av alla pediatrika IE-fall och drabbade framförallt prematura barn med långa neonatala vårdtider [479]. I en annan studie var alla fall av IE som drabbade barn under 1 års ålder, nosokomiala och 16 av 17 barn hade underliggande kongenitala vitier, de flesta kirurgiskt behandlade i median 30 dagar innan episoden av IE [480].

IE hos barn handläggs enligt samma principer som hos vuxna inklusive antibiotikaval. TTE har dock högre sensitivitet hos barn och är ofta tillräckligt vid IE-frågeställning [141]. Moderna bildgivningstekniker såsom EKG-triggad DT hjärta och PET-DT används i ökande omfattning [485, 486] och MR hjärta är också en viktig undersökning vid kartläggning av komplexa anatomiska förhållande i hjärtat även om MR i nuläget inte möjliggör tillförlitlig IE-diagnostik.

Vid utredning av barn med misstänkt IE är det angeläget att säkra minst två, helst tre, blododlingar, eftersom positiv blododling via kvarliggande katetrar riskerar att medföra överdiagnostik och -behandling. Pediatrika blodflaskor rymmer mindre mängder blod vilket sannolikt ger lägre sensitivitet för blododlingar hos barn jämfört med hos vuxna. Rekommendationer för vilken blodvolym som kan användas i respektive viktspann bör beaktas.

Hjärtkirurgi under aktiv IE hos pediatrika patienter är vanligt (36–51%) men operationsfrekvens skiljer beroende på karakteristika i den aktuella studiepopulationen [476, 478, 480, 481] (2, 4, 6, 7). Sjukhusmortalitet beskrivs ligga på 3,4–8% [476, 477, 479, 481]. Vid långtidsuppföljning ses fortsatt låg mortalitet och låg risk för recidiv av IE [477, 487].

Amerikanska riktlinjer för handläggning av pediatrik IE publicerade 2015 understryker avsaknaden av jämförande studier vid antibiotikabehandling och att rekommendationerna baseras sig på praxis hos vuxna, tolkning av retrospektiva data och experters åsikter [488]. Dessa riktlinjer har fått kritik för att i vissa fall förorda antibiotikadosering i ett lägre intervall och utan att ta hänsyn till moderna PK/PD-principer [489]. I Sverige kan riktlinjer för antibiotikaval hämtas i detta vårdprogram och riktlinjer för dosering baseras på ePed. Poliklinisk behandling av IE är inte studerad på pediatrika patienter, men individuell bedömning avseende permissioner i slutskedet av behandlingen får göras.

Bland barn med *S. aureus*-bakteriemi var incidensen av IE 2,8% (30 av 1073) i en stor kohortstudie från Australien och Nya Zealand [490], väsentligt lägre än de 9–12% som rapporterats i mindre singelcenterstudier [491, 492]. Nyttan av infektionskonsult vid *S. aureus*-bakteriemi finns också visad [493]. En retrospektiv singelcenterstudie avseende nyttan av ekokardiografi hos barn med positiv blododling och frånvaro av andra



kriterier visade på mycket låg risk för IE i denna grupp. Ekokardiografi kan i regel avstås om inte andra riskfaktorer, exv. CVK eller upprepad positiv blododling, föreligger [494].

# Uppföljning och återinsjuknande

## Återinsjuknande

Risken för en ny episod efter genomgången IE har uppskattats till 2–9% i senare studier. Vid återinsjuknande är förekomst av klaffprotes, hemodialys eller intravenös droganvändning vanligare men ålder eller samsjuklighet skiljer sig inte mellan förstagångsinsjuknade och återinsjuknade [88, 495-498].

Återinsjuknande delas upp i relaps (samma agens  $\leq 6$  månader), där risken är relaterad till den ursprungliga infektionen, och reinfektion (ny IE  $> 6$  månader), där risken mer är relaterad till faktorer hos värden. Det är vanligare med reinfektion än relaps. Återinsjuknande innebär en högre risk för operation och död [495] än vid första episoden. Faktorer som är associerade med relaps är undermålig antibiotikabehandling, svårbehandlade mikroorganismer, resistensproblematik, polymikrobiell infektion hos användare av intravenösa droger, metastatisk infektion, periannulär infektion och klaffprotes [6]. De flesta relapser ses inom 90 dagar [498] och vanligast orsak är *E. faecalis* och *S. aureus*. Studier har visat att förekomst av biologisk klaffprotes är associerat till högre risk för ny episod IE jämfört med mekanisk klaffprotes [499, 500]. Partiell peroral antibiotikabehandling eller kvarvarande vegetation vid behandlingsavslut har inte visats öka risken för relaps [501].

Vid relaps av IE bör följande frågor uppmärksammas:

Behandlades patienten med rätt antibiotika första gången?

Var behandlingstid och antibiotikadosering tillräcklig?

Finns kvarvarande infektionsfokus som inte är åtgärdat eller färdigbehandlat?

Faktaruta 24. Rekommendation vid relaps

Om behandlingen var rätt vid första episoden förordas längre behandlingstid vid relaps.	A III
Operationsindikationer som vid förstaepisoden utom vid PVE då operation bör övervägas.	C III

## Uppföljning och dess mål

De övergripande målen med vården är medicinska mål som bot av sjukdomen, hälsorelaterade mål som återhämtning av hälsa samt profylaktiska mål som förebyggande av nya infektionsepisoder [6]. Uppföljning fokuseras därför på tecken till komplikationer, identifiering av hinder för hälsoutveckling och överförande av kunskap om förebyggande åtgärder [502].

### Återbesöket

Vid utskrivning görs en individuell planering av den fortsatta vården. Alla patienter behandlade för IE ska följas upp cirka en månad efter avslutad behandling för att värdera hälsoutvecklingen och anpassa planen för de



vårdbehov som då framkommer. Dialogen kring hälsan och utbildningen kring viktiga profylaktiska åtgärder behöver ges individualiserat på ett adekvat sätt för att hjälpa patienten till full hälsa och förebygga återinsjuknande. En personcentrerad vård behöver därför sträcka sig längre än behandlingen på sjukhuset för att säkerställa ett gott resultat efter utskrivning.

### Medicinska mål

Vid återbesöket, efter en månad, vägs anamnes, klinisk bedömning och provsvar ihop för att värdera tecken till svikt efter behandlingen och kunna planera vidare uppföljning. Infektionskomplikationer kan visa sig under de första tre månaderna liksom tecken till ökad hjärtsvikt, stroke, njursvikt och behov av klaffkirurgi. Längre uppföljning kan därför vara aktuellt särskilt vid till exempel protesinfektioner med lågvirulenta och/eller svårbehandlade agens. Patienter med signifikanta vitier eller klaffprotes bör erbjudas uppföljning av kardiolog. Individuella ställningstagande till detta bör tas under vårdtiden eller i samband med återbesöket.

De första åren efter IE ses en överdödlighet som har förklarats bero på ålder, komorbiditeter, dubbelklaffinfektion, drogmissbruk, återinsjuknande i IE samt hjärtsvikt där inte kirurgi kunnat göras. Uppföljningsstudier efter introduktion av partiell peroral behandling (POET) har visat en minskad dödlighet hos de patienter som varit ineliggande kortare tid på avdelning i jämförelse med de som fick konventionell slutenvård vilket kan bero på negativa faktorer och komplikationer associerade med sjukhusvård och intravenös läkemedelsbehandling [502]. Internationella vårdprogram understryker vikten av att sena symtom av infektionen identifieras och möts upp [6]. Den tidiga perioden efter utskrivning kan vara utmanande för patienter och deras familjer vilket är viktigt att identifiera vid återbesöket.

### Hälsorelaterade mål

Studier har visat på ett långvarigt nedsatt välbefinnande efter IE såväl fysiskt som psykiskt [92, 503]. Tiden efter hemgång kan ha avslöjat funktionsnedsättningar som inte var tydliga under vårdtiden såsom uttalad fatigue, kognitiv påverkan med minnesproblematik samt nedstämdhet och oro. Hög grad av återinläggningar efter IE har rapporterats från Danmark liksom sämre livskvalitet än vid andra hjärtsjukdomar [503]. En återhämtningsplan bör enligt ESC2023 utvecklas i samarbete med patienten och deras vårdgivare i samband med utskrivningen. Planen bör ses över och eventuellt justeras efter en kort period lämpligen vid återbesöket [6]. Särskild hänsyn bör tas till patienter utan nära anhöriga och till patienter med droganvändning, se separat avsnitt. I planen kan ingå uppföljningar i primärvården för en sammanhållen, multidisciplinär vård kring de sena symtom som patienten lider av. Ibland behövs uppföljande återbesök eller telefonkontakt för att värdera behov av åtgärder.

Remiss till arbetsterapeut, fysioterapeut, psykolog eller allmänläkare kan vara aktuellt efter IE. Svår fatigue efter IE och sepsis är ett invalidiserande tillstånd där lindring kan ges genom livsanpassningar och information [92]. Vid svår fatigue, bör remiss övervägas till arbetsterapeut och fysioterapeut, och vid nedstämdhet eller oro bör remiss till allmänläkare eller psykolog för uppföljning övervägas [504]. Arbetsterapeuter har metoder för skattning av fatigue och konkreta strategier för att hushålla med ork och anpassa vardagen. Fysioterapeuter kan bidra med träning och rehabilitering vilket bör uppmuntras aktivt och rekommenderas baserat på individuell bedömning av funktionskapacitet guidad av läkare och fysioterapeut.

Vid återbesöket är psykosocialt stöd viktigt och besöket bör ta upp de huvudsakliga frågor och bekymmer som patienter och deras familjer har [504]. Patienter som haft IE upplever efter utskrivning nya och kontinuerliga utmaningar och lider ofta brist på kunskap och förståelse för sin situation i den sena fasen av sjukdomen [505]. Vikten av anpassad och upprepad information framkom i en svensk kvalitativ studie av patienterfarenheter [92]. Genom att ta del av patientens berättelse kan individualiserat stöd och anpassad information hjälpa personen vidare i sitt tillfrisknande och omorientering [6, 92].



## Profylaktiska mål

Att ha drabbats av IE innebär att patienten hamnar i en riskgrupp för att utveckla ny IE. Återinsjuknande i IE kan innebära sämre prognos och det är av största vikt att ge adekvat förebyggande information utan orosförstärkning för att förhindra återinsjuknande. Vikten av att söka tidigt vid feber, frossa och infektionstecken och att blododlingar tas före antibiotikainsättning bör påtalas.

Vid återbesöket är patientutbildning för att förebygga nya infektioner den viktigaste profylaktiska åtgärden. Individualiserad muntlig och skriftlig information bör ges, och har ett ställningstagande till antibiotikaproxylax vid tandingrepp tagits ska det dokumenteras. Patienten bör redan under vårdtiden ha genomgått tandläkarundersökning och rekommenderas regelbunden kontroll hos tandläkare/tandhygienist samt tandborstning två gånger dagligen. Vikten av att sköta om hudkostym och behandla sår och hudirritationer bör understrykas. Det är särskilt viktigt att ge patienten med injektionsmissbruk adekvata förutsättningar för riskminimering genom information samt, om indicerat, etablera kontakt med beroendevården och sprutbytesmottagning om sådan finns tillgänglig. Piercing kan innebära en risk för IE och grundrekommendationen är att avstå dessa. Fördjupad dialog om risker och hur man kan förebygga dem bör ske med de patienter som ändå önskar göra sådant ingrepp [506]. Patienten med genomgången IE bör förstå vikten av att informera andra vårdgivare om detta och eventuella främmande material i hjärtat samt känna till vikten av att blododlingar tas innan antibiotikabehandling påbörjas.

Faktaruta 25. Vid återbesöket - uppföljning av patient med IE

<p>Hälsosamtal</p> <p>Nutid: Tecken till komplikationer, funktionsnivå Dåtid: Genomgång av sjukdomsförlopp, reflektioner Framtid: Återvinna hälsa, profylaktisk information och handlingsberedskap</p> <p>Klinisk undersökning</p> <p>Provtagning: Hb, LPK, CRP, SR, kreatinin</p> <p>Om kliniska tecken på svikt eller rytmrubbning: Lungröntgen och TTE, BNP/ NT-ProBNP, EKG Ställningstagande till kardiologkonsultation / återbesök</p> <p>Remiss för rehabilitering eller uppföljning övervägs vid</p> <p>fatigue – arbetsterapeut, fysioterapeut kognitiva symtom – arbetsterapeut, psykolog nedstämdhet/oro – allmänläkare, psykolog</p> <p>Endokarditförebyggande information</p> <p>Information om risk för återfall och vikten av odlingar före antibiotika Information om vikt av god tandvård som profylax och god sårhygien Dokumentera beslut om antibiotikaproxylax inför riskingrepp hos tandläkare/tandhygienist Ge muntlig och skriftlig information</p> <p>Anmälan till Svenska endokarditregistret av patienter behandlade som IE</p>
---

## Referenser

1. 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.
2. 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.
3. 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.



4. 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. 3075-3128.
5. Fowler, V.G., et al., *The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria*. Clin Infect Dis, 2023. **77**(4): p. 518-526.
6. Delgado, V., et al., *2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis*. Eur Heart J, 2023. **44**(39): p. 3948-4042.
7. Lindberg, H., et al., *Performance of the 2023 Duke-ISCVID diagnostic criteria for infective endocarditis in relation to the modified Duke criteria and to clinical management- reanalysis of retrospective bacteremia cohorts*. Clin Infect Dis, 2024.
8. Vahasarja, N., et al., *Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci in Sweden - effect of cessation of antibiotic prophylaxis in dentistry for risk individuals*. J Oral Microbiol, 2020. **12**(1): p. 1768342.
9. Vahasarja, N., et al., *Infective Endocarditis Among High-risk Individuals Before and After the Cessation of Antibiotic Prophylaxis in Dentistry: A National Cohort Study*. Clin Infect Dis, 2022. **75**(7): p. 1171-1178.
10. Thornhill, M.H., et al., *Temporal association between invasive procedures and infective endocarditis*. Heart, 2023. **109**(3): p. 223-231.
11. Thornhill, M.H., et al., *Antibiotic Prophylaxis Against Infective Endocarditis Before Invasive Dental Procedures*. J Am Coll Cardiol, 2022. **80**(11): p. 1029-1041.
12. Thornhill, M.H., et al., *Endocarditis, invasive dental procedures, and antibiotic prophylaxis efficacy in US Medicaid patients*. Oral Dis, 2024. **30**(3): p. 1591-1605.
13. Rutherford, S.J., et al., *Antibiotic prophylaxis for preventing bacterial endocarditis following dental procedures*. Cochrane Database Syst Rev, 2022. **5**(5): p. CD003813.
14. Sperotto, F., et al., *Antibiotic Prophylaxis and Infective Endocarditis Incidence Following Invasive Dental Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis*. JAMA Cardiol, 2024. **9**(7): p. 599-610.
15. Lockhart, P.B., et al., *Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction*. Circulation, 2008. **117**(24): p. 3118-25.
16. sen, I.f.
17. 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.
18. Miao, H., et al., *Global Trends and Regional Differences in the Burden of Infective Endocarditis, 1990-2021: An Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021*. J Epidemiol Glob Health, 2025. **15**(1): p. 69.
19. 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.
20. Snygg-Martin, U. *Yearly report from the infection registries. 2023*; Available from: <https://rcsyd.se/infektionsregistret/wp-content/uploads/sites/12/2024/10/Arsrapport-infektionsregistret-2023.pdf>.
21. Jordal, S., et al., *Epidemiological and microbial trends of infective endocarditis in western Norway: a 7-year prospective observational study*. BMC Infect Dis, 2024. **24**(1): p. 702.
22. Hadji-Turdeghal, K., et al., *Patient characteristics, presentation, causal microorganisms, and overall mortality in the National Danish endocarditis stUdieS (NIDUS) registry*. Am Heart J, 2025. **285**: p. 119-132.
23. Hogevik, 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.
24. Ahtela, E., et al., *Short- and long-term outcomes of infective endocarditis admission in adults: A population-based registry study in Finland*. PLoS One, 2021. **16**(7): p. e0254553.
25. Varela Barca, L., et al., *Analysis of sex differences in the clinical presentation, management and prognosis of infective endocarditis in Spain*. Heart, 2021. **107**(21): p. 1717-1724.
26. Jordal, S., et al., *Exploring sex differences in infective endocarditis - a prospective, observational study from Western Norway*. BMC Cardiovasc Disord, 2025. **25**(1): p. 200.



27. Stahl, A., et al., *Sex differences in infective endocarditis: a Danish nationwide study*. *Infection*, 2024. **52**(2): p. 503-511.
28. Popova, A., U. Snygg-Martin, and M. Rasmussen, *Infective endocarditis caused by Gemella - a retrospective registry-based study*. *Infect Dis (Lond)*, 2025. **57**(5): p. 428-432.
29. Abdallah, L., et al., *Comparison of prognoses of Staphylococcus aureus left-sided prosthetic endocarditis and prosthetic endocarditis caused by other pathogens*. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016. **109**(10): p. 542-549.
30. Jordal, S., et al., *Infective endocarditis in Western Norway: a 20-year retrospective survey*. *Infect Dis (Lond)*, 2018. **50**(10): p. 757-763.
31. Asgeirsson, H., A. Thalme, and O. Weiland, *Low mortality but increasing incidence of Staphylococcus aureus endocarditis in people who inject drugs: Experience from a Swedish referral hospital*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(49): p. e5617.
32. Clarelín, A., et al., *Comparing right- and left sided injection-drug related infective endocarditis*. *Sci Rep*, 2021. **11**(1): p. 1177.
33. 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.
34. Berisha, B., et al., *Microbiological etiology in prosthetic valve endocarditis: A nationwide registry study*. *J Intern Med*, 2022. **292**(3): p. 428-437.
35. Luehr, M., et al., *Incidence and Surgical Outcomes of Patients With Native and Prosthetic Aortic Valve Endocarditis*. *Ann Thorac Surg*, 2020. **110**(1): p. 93-101.
36. Erdem, H., et al., *Portraying infective endocarditis: results of multinational ID-IRI study*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019. **38**(9): p. 1753-1763.
37. Otto, C.M., et al., *2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. *Circulation*, 2021. **143**(5): p. e72-e227.
38. Ostergaard, L., et al., *Infective endocarditis in patients who have undergone transcatheter aortic valve implantation: a review*. *Clin Microbiol Infect*, 2020. **26**(8): p. 999-1007.
39. Blomstrom-Lundqvist, C., et al., *European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections- endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. *Eur Heart J*, 2020. **41**(21): p. 2012-2032.
40. Hernandez-Meneses, M., et al., *Forty-Year Trends in Cardiac Implantable Electronic Device Infective Endocarditis*. *Open Forum Infect Dis*, 2022. **9**(11): p. ofac547.
41. Bongiorno, M.G., et al., *Microbiology of cardiac implantable electronic device infections*. *Europace*, 2012. **14**(9): p. 1334-9.
42. Hasbun, R., et al., *Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality*. *JAMA*, 2003. **289**(15): p. 1933-40.
43. Nadji, G., et al., *Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment*. *Eur J Heart Fail*, 2009. **11**(7): p. 668-75.
44. Goehringer, F., et al., *Compared Performance of the 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases, 2000 Modified Duke, and 2015 European Society of Cardiology Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis in a French Multicenter Prospective Cohort*. *Clin Infect Dis*, 2024. **78**(4): p. 937-948.
45. Park, L.P., et al., *Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis*. *J Am Heart Assoc*, 2016. **5**(4): p. e003016.
46. Habib, G., et al., *Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study*. *Eur Heart J*, 2019. **40**(39): p. 3222-3232.
47. Murdoch, D.R., et al., *Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study*. *Arch Intern Med*, 2009. **169**(5): p. 463-73.



48. 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.
49. Jumah, A., et al., *Predicting stroke in patients with infective endocarditis: A systematic review and meta-analysis of risk factors*. *Int J Stroke*, 2025. **20**(6): p. 646-659.
50. Selton-Suty, C., et al., *Symptomatic and Asymptomatic Neurological Complications of Infective Endocarditis: Impact on Surgical Management and Prognosis*. *PLoS One*, 2016. **11**(7): p. e0158522.
51. Le Moal, G., et al., *Clinical and laboratory characteristics of infective endocarditis when associated with spondylodiscitis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2002. **21**(9): p. 671-5.
52. Carbone, A., et al., *Spondylodiscitis complicating infective endocarditis*. *Heart*, 2020. **106**(24): p. 1914-1918.
53. Anis, H.K., et al., *Incidence and Characteristics of Osteoarticular Infections in Patients With Infective Endocarditis*. *Orthopedics*, 2020. **43**(1): p. 24-29.
54. 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.
55. 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.
56. Parra, J.A., et al., *Detection of spleen, kidney and liver infarcts by abdominal computed tomography does not affect the outcome in patients with left-side infective endocarditis*. *Medicine (Baltimore)*, 2018. **97**(33): p. e11952.
57. Lecomte, R., et al., *Risk-benefit Assessment of Systematic Thoracoabdominal-pelvic Computed Tomography in Infective Endocarditis*. *Clin Infect Dis*, 2019. **69**(9): p. 1605-1612.
58. 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.
59. Van Vlasselaer, A., et al., *Native aortic versus mitral valve infective endocarditis: a nationwide registry study*. *Open Heart*, 2019. **6**(1): p. e000926.
60. Mohananey, D., et al., *Association of Vegetation Size With Embolic Risk in Patients With Infective Endocarditis: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Intern Med*, 2018. **178**(4): p. 502-510.
61. Rizzi, M., et al., *Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI)*. *BMC Infect Dis*, 2014. **14**: p. 230.
62. Kang, D.H., et al., *Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(26): p. 2466-73.
63. Roder, B.L., et al., *Neurologic manifestations in Staphylococcus aureus endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts*. *Am J Med*, 1997. **102**(4): p. 379-86.
64. Morris, N.A., et al., *Neurologic complications in infective endocarditis: identification, management, and impact on cardiac surgery*. *Neurohospitalist*, 2014. **4**(4): p. 213-22.
65. Cooper, H.A., et al., *Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study*. *Circulation*, 2009. **120**(7): p. 585-91.
66. Davis, K.A., et al., *The Effect of Preexisting Anticoagulation on Cerebrovascular Events in Left-Sided Infective Endocarditis*. *Am J Med*, 2020. **133**(3): p. 360-369.
67. Klein, C.F., et al., *Increased Risk of Ischemic Stroke After Treatment of Infective Endocarditis: A Danish, Nationwide, Propensity Score-Matched Cohort Study*. *Clin Infect Dis*, 2020. **70**(6): p. 1186-1192.
68. 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.
69. 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.
70. Monteleone, P.P., et al., *Clinical utility of cerebral angiography in the preoperative assessment of endocarditis*. *Vasc Med*, 2014. **19**(6): p. 500-6.
71. Servy, A., et al., *Prognostic value of skin manifestations of infective endocarditis*. *JAMA Dermatol*, 2014. **150**(5): p. 494-500.



72. Boils, C.L., et al., *Update on endocarditis-associated glomerulonephritis*. *Kidney Int*, 2015. **87**(6): p. 1241-9.
73. Bojalil, R., et al., *Frequency and clinical significance of a variety of autoantibodies in patients with definite infective endocarditis*. *J Clin Rheumatol*, 2012. **18**(2): p. 67-70.
74. Messias-Reason, I.J., et al., *Complement activation in infective endocarditis: correlation with extracardiac manifestations and prognosis*. *Clin Exp Immunol*, 2002. **127**(2): p. 310-5.
75. Asai, N., et al., *The SOFA score could predict the severity and prognosis of infective endocarditis*. *J Infect Chemother*, 2019. **25**(12): p. 965-971.
76. 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.
77. 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.
78. Hägglund, M., et al., *Plasma Concentrations of Benzylpenicillin and Cloxacillin in Infective Endocarditis-With Special Reference to Delayed Hypersensitivity Reactions*. *Antibiotics (Basel)*, 2025. **14**(1).
79. 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.
80. Ritchie, B.M., et al., *Risk factors for acute kidney injury associated with the treatment of bacterial endocarditis at a tertiary academic medical center*. *J Chemother*, 2017. **29**(5): p. 292-298.
81. Von Tokarski, F., et al., *Risk factors and outcomes of early acute kidney injury in infective endocarditis: A retrospective cohort study*. *Int J Infect Dis*, 2020. **99**: p. 421-427.
82. Buchholtz, K., et al., *In infectious endocarditis patients mortality is highly related to kidney function at time of diagnosis: a prospective observational cohort study of 231 cases*. *Eur J Intern Med*, 2009. **20**(4): p. 407-10.
83. Burdet, C., et al., *Cloxacillin versus cefazolin for meticillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia (CloCeBa): a prospective, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised clinical trial*. *Lancet*, 2025. **406**(10517): p. 2349-2359.
84. Iversen, K., et al., *Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(5): p. 415-424.
85. Wen, W., et al., *Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy in patients with infective endocarditis: a meta-analysis*. *Rev Esp Quimioter*, 2022. **35**(4): p. 370-377.
86. Werren, M., et al., *Choosing wisely in cardiology: Five proposals from the Italian Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2019. **89**(2).
87. Williams, J., et al., *Investigating infective endocarditis: teaching hospitals to choose wisely*. *Br J Cardiol*, 2023. **30**(4): p. 32.
88. Calderon-Parra, J., et al., *Clinical Factors Associated with Reinfection versus Relapse in Infective Endocarditis: Prospective Cohort Study*. *J Clin Med*, 2021. **10**(4).
89. Roy, A.S., et al., *Multidisciplinary Teams for the Management of Infective Endocarditis: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Open Forum Infect Dis*, 2023. **10**(9): p. ofad444.
90. Ragnarsson, S., et al., *[Endocarditis team in the Scania region - experiences from the first year]*. *Lakartidningen*, 2019. **116**.
91. Ekman, I., Z. Ebrahimi, and P. Olaya Contreras, *Person-centred care: looking back, looking forward*. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2021. **20**(2): p. 93-95.
92. Lindberg, H., et al., *Treating the disease and meeting the person with the illness-patient perspectives of needs during infective endocarditis, a qualitative study*. *PLoS One*, 2024. **19**(8): p. e0309373.
93. Rothenberg, *Behandling/vårdplan. I Vårdhandboken*. 2019.
94. 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.
95. 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.
96. Cockerill, F.R., 3rd, et al., *Optimal testing parameters for blood cultures*. *Clin Infect Dis*, 2004. **38**(12): p. 1724-30.



97. 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.
98. Henning, C., et al., *Rekommenderade metoder- Diagnostik av infektioner i blod orsakade av bakterier och svamp.* 2022.
99. 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.
100. 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.
101. Kahn, F., et al., *Time to blood culture positivity in Staphylococcus aureus bacteraemia to determine risk of infective endocarditis.* Clin Microbiol Infect, 2021. **27**(9): p. 1345 e7-1345 e12.
102. Oldberg, K., et al., *Short time to blood culture positivity in Enterococcus faecalis infective endocarditis.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021. **40**(8): p. 1657-1664.
103. Krus, D., et al., *Blood culture time to positivity in non-beta-hemolytic streptococcal bacteremia as a predictor of infective endocarditis-a retrospective cohort study.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022. **41**(2): p. 325-329.
104. 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.
105. Oldberg, K. and M. Rasmussen, *Enterococcus faecalis in blood cultures-a prospective study on the role of persistent bacteremia.* Diagn Microbiol Infect Dis, 2021. **101**(1): p. 115433.
106. Tubiana, S., et al., *The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with Staphylococcus aureus bacteremia.* J Infect, 2016. **72**(5): p. 544-53.
107. RAF. *Minimikriterier för resistensbestämning.* 2025; Available from: <https://forening.sls.se/raf/resistensbestamning/minimiuval-for-resistensbestamning>.
108. Sunnerhagen, T., et al., *HANDOC: A Handy Score to Determine the Need for Echocardiography in Non-beta-Hemolytic Streptococcal Bacteremia.* Clin Infect Dis, 2018. **66**(5): p. 693-698.
109. Chamat-Hedemand, S., et al., *Prevalence of Infective Endocarditis in Streptococcal Bloodstream Infections Is Dependent on Streptococcal Species.* Circulation, 2020. **142**(8): p. 720-730.
110. Berge, A., et al., *The DENOVA score efficiently identifies patients with monomicrobial Enterococcus faecalis bacteremia where echocardiography is not necessary.* Infection, 2019. **47**(1): p. 45-50.
111. Dahl, A., et al., *Risk Factors of Endocarditis in Patients With Enterococcus faecalis Bacteremia: External Validation of the NOVA Score.* Clin Infect Dis, 2016. **63**(6): p. 771-5.
112. Berge, A., et al., *Risk for Endocarditis in Bacteremia With Streptococcus-Like Bacteria: A Retrospective Population-Based Cohort Study.* Open Forum Infect Dis, 2019. **6**(10): p. ofz437.
113. Berge, A., et al., *Epidemiology, bacteriology, and clinical characteristics of HACEK bacteremia and endocarditis: a population-based retrospective study.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020.
114. Lohikoski, R., K. Oldberg, and M. Rasmussen, *Bacteraemia caused by non-faecalis and non-faecium Enterococcus species-a retrospective study of incidence, focus of infection, and prognosis.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2024. **43**(1): p. 45-53.
115. Sunnerhagen, T., E. Senneby, and M. Rasmussen, *Microorganisms that commonly cause infective endocarditis- what about Aerococcus in the Duke-ISCVID criteria?* Clin Infect Dis, 2023.
116. Aldman, M.H., et al., *Endocarditis due to Staphylococcus lugdunensis-a retrospective national registry-based study.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021. **40**(5): p. 1103-1106.
117. 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.
118. Aldman, M.H., et al., *Endocarditis due to Staphylococcus lugdunensis-a retrospective national registry-based study.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020.
119. Houpiqian, P. and D. Raoult, *Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases.* Medicine (Baltimore), 2005. **84**(3): p. 162-173.
120. 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.



121. Westling, K., et al., *Bartonella henselae* antibodies after cat bite. *Emerg Infect Dis*, 2008. **14**(12): p. 1943-4.
122. Ohlson, A., et al., *Surveys on Coxiella burnetii* infections in Swedish cattle, sheep, goats and moose. *Acta Vet Scand*, 2014. **56**(1): p. 39.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. Johansson, G., et al., *Clinical Significance of a 16S-rDNA Analysis of Heart Valves in Patients with Infective Endocarditis: a Retrospective Study*. *Microbiol Spectr*, 2023. **11**(3): p. e0113623.
127. 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.
128. Greub, G., et al., *Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery*. *Am J Med*, 2005. **118**(3): p. 230-8.
129. Høgevik, 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.
130. Ribeyrolles, S., et al., *Infective endocarditis without biological inflammatory syndrome: Description of a particular entity*. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019. **112**(6-7): p. 381-389.
131. 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.
132. Snipsoyr, M.G., et al., *A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis*. *Int J Cardiol*, 2016. **202**: p. 564-70.
133. Kohli, U., et al., *PR interval prolongation is significantly associated with aortic root abscess: An age- and gender-matched study*. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2021. **26**(4): p. e12849.
134. Roberts, N.K. and J. Somerville, *Pathological significance of electrocardiographic changes in aortic valve endocarditis*. *Br Heart J*, 1969. **31**(3): p. 395-6.
135. Wang, K., et al., *Complete heart block complicating bacterial endocarditis*. *Circulation*, 1972. **46**(5): p. 939-47.
136. 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.
137. Habets, J., et al., *Are novel non-invasive imaging techniques needed in patients with suspected prosthetic heart valve endocarditis? A systematic review and meta-analysis*. *Eur Radiol*, 2015. **25**(7): p. 2125-33.
138. Bai, A.D., et al., *Diagnostic Accuracy of Transthoracic Echocardiography for Infective Endocarditis Findings Using Transesophageal Echocardiography as the Reference Standard: A Meta-Analysis*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017. **30**(7): p. 639-646 e8.
139. Bonzi, M., et al., *Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography to identify native valve infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis*. *Intern Emerg Med*, 2018. **13**(6): p. 937-946.
140. Damlin, A., M.J. Eriksson, and E. Maret, *Can transthoracic echocardiography be used to a greater extent in the diagnostics of infective endocarditis to avoid unnecessary transoesophageal examinations without jeopardising accuracy?* *Cardiovasc Ultrasound*, 2023. **21**(1): p. 3.
141. Penk, J.S., et al., *Echocardiography in pediatric infective endocarditis*. *Pediatr Infect Dis J*, 2011. **30**(12): p. 1109-11.
142. Ostergaard, L., et al., *Diagnostic Potential of Intracardiac Echocardiography in Patients with Suspected Prosthetic Valve Endocarditis*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019. **32**(12): p. 1558-1564 e3.
143. Yang, Y.C., et al., *Utility of Intracardiac Echocardiography to Diagnose Infective Endocarditis*. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2019. **7**: p. 2324709618822075.
144. Caiati, C., et al., *Pacemaker Lead Endocarditis Investigated with Intracardiac Echocardiography: Factors Modulating the Size of Vegetations and Larger Vegetation Embolic Risk during Lead Extraction*. *Antibiotics (Basel)*, 2019. **8**(4).



145. Thalme, A., et al., *Endocarditis: clinical outcome and benefit of trans-oesophageal echocardiography*. Scand J Infect Dis, 2000. **32**(3): p. 303-7.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. Iwasaki, Y., et al., *Spiral CT findings in septic pulmonary emboli*. Eur J Radiol, 2001. **37**(3): p. 190-4.
151. Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur Heart J, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.
152. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. Eur Heart J, 2020. **41**(3): p. 407-477.
153. 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.
154. Koo, H.J., et al., *Demonstration of infective endocarditis by cardiac CT and transoesophageal echocardiography: comparison with intra-operative findings*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018. **19**(2): p. 199-207.
155. Jain, V., et al., *Diagnostic performance of cardiac computed tomography versus transesophageal echocardiography in infective endocarditis: A contemporary comparative meta-analysis*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2021. **15**(4): p. 313-321.
156. Oliveira, M., et al., *Comparative Value of Cardiac CT and Transesophageal Echocardiography in Infective Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Radiol Cardiothorac Imaging, 2020. **2**(3): p. e190189.
157. Gray, R., et al., *Comparative evaluation of CTCA and TOE in the detection of paravalvular complications in prosthetic valve endocarditis*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2025.
158. Palmisano, A., et al., *Comprehensive CT study to assess local and systemic involvement in patients with infective endocarditis: experience from a multidisciplinary team of a tertiary referral center*. Radiol Med, 2025. **130**(3): p. 302-314.
159. Fagman, E., et al., *Surgical decision-making in aortic prosthetic valve endocarditis: the influence of electrocardiogram-gated computed tomography*. Eur J Cardiothorac Surg, 2016. **50**(6): p. 1165-1171.
160. Chaosuwanakit, N. and P. Makarawate, *Value of cardiac computed tomography angiography in pre-operative assessment of infective endocarditis*. J Cardiothorac Surg, 2019. **14**(1): p. 56.
161. Foreman, S.C., et al., *Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Parameters Associated with Poor Clinical Outcome in Spondylodiscitis*. World Neurosurg, 2017. **104**: p. 919-926 e2.
162. Sotero, F.D., et al., *Neurological Complications of Infective Endocarditis*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019. **19**(5): p. 23.
163. de Camargo, R.A., et al., *The Role of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis of Left-sided Endocarditis: Native vs Prosthetic Valves Endocarditis*. Clin Infect Dis, 2020. **70**(4): p. 583-594.
164. Fagman, E., et al., *18F-FDG PET/CT in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis*. Int J Cardiovasc Imaging, 2016. **32**(4): p. 679-86.
165. 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.
166. Ten Hove, D., et al., *(18)F-FDG PET/CT in Infective Endocarditis: Indications and Approaches for Standardization*. Curr Cardiol Rep, 2021. **23**(9): p. 130.
167. Salomaki, S.P., et al., *(18)F-FDG positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis*. J Nucl Cardiol, 2017. **24**(1): p. 195-206.
168. Orvin, K., et al., *The role of FDG-PET/CT imaging in early detection of extra-cardiac complications of infective endocarditis*. Clin Microbiol Infect, 2015. **21**(1): p. 69-76.



169. Hohmann, C., et al., *Diagnostic challenges in infective endocarditis: is PET/CT the solution?* Infection, 2019. **47**(4): p. 579-587.
170. Jamar, F., et al., *EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection.* J Nucl Med, 2013. **54**(4): p. 647-58.
171. Mathieu, C., et al., *Characterization of (18)F-Fluorodeoxyglucose Uptake Pattern in Noninfected Prosthetic Heart Valves.* Circ Cardiovasc Imaging, 2017. **10**(3): p. e005585.
172. Roque, A., et al., *Morpho-metabolic post-surgical patterns of non-infected prosthetic heart valves by [18F]FDG PET/CTA: "normality" is a possible diagnosis.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2020. **21**(1): p. 24-33.
173. Cahill, T.J., et al., *Contemporary epidemiology of infective endocarditis in patients with congenital heart disease: A UK prospective study.* Am Heart J, 2019. **215**: p. 70-77.
174. Snygg-Martin, U., et al., *Cumulative Incidence of Infective Endocarditis in Patients with Congenital Heart Disease: A Nationwide, Case-Control Study Over Nine Decades.* Clin Infect Dis, 2021. **73**(8): p. 1469-1475.
175. 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.
176. Pruitt, A.A., *Neurologic complications of infective endocarditis.* Curr Treat Options Neurol, 2013. **15**(4): p. 465-76.
177. Delaunay, M., et al., *Assessing the risk of infective endocarditis in Staphylococcus aureus bacteremia: a comparison of 4 scoring systems.* Int J Infect Dis, 2026. **162**: p. 108183.
178. Khatib, R. and M. Sharma, *Echocardiography is dispensable in uncomplicated Staphylococcus aureus bacteremia.* Medicine (Baltimore), 2013. **92**(3): p. 182-188.
179. 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.
180. 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.
181. Toth, N., et al., *Treatment Strategies and Risk of Recurrence in Patients With Heart Valve Prosthesis, Staphylococcus aureus Bacteremia, and Possible Endocarditis-A Retrospective Cohort Study.* Open Forum Infect Dis, 2022. **9**(7): p. ofac207.
182. Toivonen, F., et al., *Non-beta-hemolytic Streptococcal Bacteremia in Patients With Heart Valve Prosthesis-Is It Always Infective Endocarditis?* Open Forum Infect Dis, 2025. **12**(5): p. ofaf242.
183. Rosengren, K., P. Gilje, and M. Rasmussen, *Clinical suspicion and empirical treatment of infective endocarditis on hospital admission - a population-based cohort study.* Infect Dis (Lond), 2025. **57**(1): p. 27-34.
184. Bock, M., et al., *Attainment of Target Antibiotic Levels by Oral Treatment of Left-Sided Infective Endocarditis: A POET Substudy.* Clin Infect Dis, 2023. **77**(2): p. 242-251.
185. Pries-Heje, M.M., et al., *Clinical implementation of partial oral treatment in infective endocarditis: the Danish POETry study.* Eur Heart J, 2023. **44**(48): p. 5095-5106.
186. 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.
187. Wildenthal, J.A., et al., *Outcomes of Partial Oral Antibiotic Treatment for Complicated Staphylococcus aureus Bacteremia in People Who Inject Drugs.* Clin Infect Dis, 2023. **76**(3): p. 487-496.
188. Freling, S., et al., *Real-World Application of Oral Therapy for Infective Endocarditis: A Multicenter, Retrospective, Cohort Study.* Clin Infect Dis, 2023. **77**(5): p. 672-679.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. 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.



193. Pericas, J.M., et al., *Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment vs Hospitalization for Infective Endocarditis: Validation of the OPAT-GAMES Criteria*. Open Forum Infect Dis, 2022. **9**(9): p. ofac442.
194. Pajaron, M., et al., *Efficiency of a self-administered outpatient parenteral antimicrobial therapy (s-opat) for infective endocarditis within the context of a shortened hospital admission based on hospital at home program*. Hosp Pract (1995), 2017. **45**(5): p. 246-252.
195. Perica, S.J., et al., *Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment for Infective Endocarditis: A Prospective Cohort Study From the GAMES Cohort*. Clin Infect Dis, 2019. **69**(10): p. 1690-1700.
196. Briggs, S., et al., *Outpatient continuous-infusion benzylpenicillin combined with either gentamicin or ceftriaxone for enterococcal endocarditis*. J Antimicrob Chemother, 2021. **76**(8): p. 2168-2171.
197. Briggs, S., et al., *Outpatient parenteral antimicrobial therapy for patients with Enterococcus faecalis endocarditis using continuous infusion IV benzylpenicillin plus IV ceftriaxone*. JAC Antimicrob Resist, 2024. **6**(5): p. dlae168.
198. Campbell, P.O., et al., *Safety and clinical outcomes of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis in Christchurch, New Zealand: A retrospective cohort study*. Int J Infect Dis, 2023. **134**: p. 172-176.
199. Dorel, M., et al., *Amoxicillin therapeutic drug monitoring for endocarditis: A comparative study (EISTAB)*. Int J Antimicrob Agents, 2023. **62**(1): p. 106821.
200. Hughes, D.W., et al., *Continuous versus intermittent infusion of oxacillin for treatment of infective endocarditis caused by methicillin-susceptible Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother, 2009. **53**(5): p. 2014-9.
201. Sztterenlicht, Y., et al., *Enterococcal Infective Endocarditis - Post discharge treatment with continuous benzylpenicillin and ceftriaxone: A retrospective cohort study*. J Infect Chemother, 2024. **30**(5): p. 429-433.
202. Tritle, B.J., et al., *Penicillin as a Potential Agent for Dual beta-Lactam Therapy for Enterococcal Endocarditis*. Clin Infect Dis, 2020. **70**(6): p. 1263-1264.
203. Ingram, P.R., et al., *A clinical and in vitro assessment of outpatient parenteral benzylpenicillin and ceftriaxone combination therapy for enterococcal endovascular infections*. JAC Antimicrob Resist, 2021. **3**(3): p. dlab128.
204. Clarkson, A.M. and S. Snape, *Clinical Effectiveness of Continuous Infusion Flucloxacillin in the Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) Setting in a UK Hospital: A Service Evaluation*. Antibiotics (Basel), 2024. **13**(2).
205. Suzuki, H., J.R. Carlson, and E. Matsumoto, *Treatment of Enterococcus faecalis infective endocarditis with penicillin G plus ceftriaxone*. Infect Dis (Lond), 2020. **52**(2): p. 135-138.
206. Diamantis, S., et al., *Home intravenous antibiotherapy and the proper use of elastomeric pumps: Systematic review of the literature and proposals for improved use*. Infect Dis Now, 2021. **51**(1): p. 39-49.
207. Lewis, P.O., et al., *Continuous Infusion Ampicillin for the Outpatient Management of Enterococcal Endocarditis: A Case Report and Literature Review*. J Pharm Pract, 2020. **33**(3): p. 392-394.
208. Ogawa, T., et al., *Infective endocarditis caused by Enterococcus faecalis treated with continuous infusion of ampicillin without adjunctive aminoglycosides*. Intern Med, 2013. **52**(10): p. 1131-5.
209. Ferro Rodriguez, S. and A. Misa Garcia, *Home antibiotic therapy in elastomeric infusion pumps - past, present and future*. Eur J Hosp Pharm, 2024.
210. Giuliano, G., et al., *Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) through elastomeric continuous infusion pumps in a real-life observational study: Characteristics, safety, and efficacy analysis*. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed), 2024. **42**(10): p. 581-587.
211. Voumard, R., et al., *Efficacy and safety of continuous infusions with elastomeric pumps for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): an observational study*. J Antimicrob Chemother, 2018. **73**(9): p. 2540-2545.
212. Hakkarainen, T., et al., *Cost comparison analysis of continuous versus intermittent antimicrobial therapy infusions in inpatient and outpatient care: real-world data from Finland*. BMJ Open, 2024. **14**(9): p. e085242.
213. Robson, C., et al., *A systematic review of optimal pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters for beta-lactam therapy in infective endocarditis*. J Antimicrob Chemother, 2023. **78**(3): p. 599-612.



214. McColm, A.A. and D.M. Ryan, *Penetration of beta-lactam antibiotics into cardiac vegetations, aorta and heart muscle in experimental Staphylococcus aureus endocarditis: comparison of ceftazidime, cefuroxime and methicillin*. J Antimicrob Chemother, 1985. **16**(3): p. 349-58.
215. Obrink-Hansen, K., et al., *Penicillin G Treatment in Infective Endocarditis Patients - Does Standard Dosing Result in Therapeutic Plasma Concentrations?* Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2017. **120**(2): p. 179-186.
216. Macheda, G., et al., *Impact of therapeutic drug monitoring of antibiotics in the management of infective endocarditis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022. **41**(9): p. 1183-1190.
217. Kihlberg, P., et al., *Reliability of disc diffusion testing and molecular epidemiology of penicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia*. J Antimicrob Chemother, 2025. **80**(8): p. 2187-2193.
218. Rasmussen, G., et al., *Long term molecular epidemiology of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia isolates in Sweden*. PLoS One, 2014. **9**(12): p. e114276.
219. Hagstrand Aldman, M., A. Skovby, and I.P. L., *Penicillin-susceptible Staphylococcus aureus: susceptibility testing, resistance rates and outcome of infection*. Infect Dis (Lond), 2017. **49**(6): p. 454-460.
220. Henderson, A., et al., *Benzylpenicillin versus flucloxacillin for penicillin-susceptible Staphylococcus aureus bloodstream infections from a large retrospective cohort study*. Int J Antimicrob Agents, 2019. **54**(4): p. 491-495.
221. Nissen, J.L., et al., *Effectiveness of penicillin, dicloxacillin and cefuroxime for penicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia: a retrospective, propensity-score-adjusted case-control and cohort analysis*. J Antimicrob Chemother, 2013. **68**(8): p. 1894-900.
222. Hagstrand Aldman, M., et al., *Treatment outcome with penicillin G or cloxacillin in penicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia: a retrospective cohort study*. Int J Antimicrob Agents, 2022. **59**(4): p. 106567.
223. Mok, H.T., et al., *Treatment outcomes with benzylpenicillin and non-benzylpenicillin antibiotics, and the performance of the penicillin zone-edge test versus molecular detection of blaZ in penicillin-susceptible Staphylococcus aureus (PSSA) bacteraemia*. J Antimicrob Chemother, 2023. **78**(10): p. 2515-2523.
224. Chua, Z.H., et al., *Antibiotic therapy and clinical outcomes of penicillin-susceptible Staphylococcus aureus (PSSA) bloodstream infection (BSI): a ten-year retrospective cohort study*. Sci Rep, 2025. **15**(1): p. 12103.
225. Geriak, M., et al., *Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia*. Antimicrob Agents Chemother, 2019. **63**(5).
226. Cheng, M.P., et al., *Adjunctive Daptomycin in the Treatment of Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia: A Randomized, Controlled Trial*. Clin Infect Dis, 2021. **72**(9): p. e196-e203.
227. Lecomte, R., et al., *Comparative outcomes of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus infective endocarditis: a post hoc analysis of a prospective multicentre French cohort study*. Clin Microbiol Infect, 2021. **27**(7): p. 1015-1021.
228. Prosty, C., et al., *Cefazolin vs. antistaphylococcal penicillins for the treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia: a systematic review and meta-analysis*. Clin Microbiol Infect, 2025. **31**(8): p. 1272-1282.
229. Destache, C.J., D.J. Guervil, and K.S. Kaye, *Ceftaroline fosamil for the treatment of Gram-positive endocarditis: CAPTURE study experience*. Int J Antimicrob Agents, 2019. **53**(5): p. 644-649.
230. Lebeaux, D., et al., *Aminoglycosides for infective endocarditis: time to say goodbye?* Clin Microbiol Infect, 2020. **26**(6): p. 723-728.
231. Sande, M.A. and W.M. Scheld, *Combination antibiotic therapy of bacterial endocarditis*. Ann Intern Med, 1980. **92**(3): p. 390-5.
232. 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.
233. 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.
234. 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.



235. 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.
236. Moore, R.D., et al., *Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides*. Ann Intern Med, 1984. **100**(3): p. 352-7.
237. Wilson, W.R. and J.E. Geraci, *Treatment of streptococcal infective endocarditis*. Am J Med, 1985. **78**(6B): p. 128-37.
238. 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.
239. 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.
240. 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.
241. Holmberg, A., M. Mörgelin, 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.
242. Forrest, G.N. and K. Tamura, *Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections*. Clin Microbiol Rev, 2010. **23**(1): p. 14-34.
243. Lee, C.Y., et al., *Role of rifampin for the treatment of bacterial infections other than mycobacteriosis*. J Infect, 2017. **75**(5): p. 395-408.
244. Le Bot, A., et al., *Is Rifampin Use Associated With Better Outcome in Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis? A Multicenter Retrospective Study*. Clin Infect Dis, 2021. **72**(9): p. e249-e255.
245. Ryder, J.H., et al., *Deconstructing the Dogma: Systematic Literature Review and Meta-analysis of Adjunctive Gentamicin and Rifampin in Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis*. Open Forum Infect Dis, 2022. **9**(11): p. ofac583.
246. Ilges, D., J. Shubeilat, and S.R. Nagarakanti, *Should Rifampin Be Used to Treat Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis?* Mayo Clin Proc, 2024. **99**(7): p. 1032-1034.
247. Shrestha, N.K., et al., *Rifampin for Surgically Treated Staphylococcal Infective Endocarditis: A Propensity Score-Adjusted Cohort Study*. Ann Thorac Surg, 2016. **101**(6): p. 2243-50.
248. Soriano, A., et al., *Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty*. Clin Microbiol Infect, 2006. **12**(9): p. 930-3.
249. Hirai, J., et al., *Investigation on rifampicin administration from the standpoint of pharmacokinetics/pharmacodynamics in a neutropenic murine thigh infection model*. J Infect Chemother, 2016. **22**(6): p. 387-94.
250. Sendi, P. and W. Zimmerli, *The use of rifampin in staphylococcal orthopaedic-device-related infections*. Clin Microbiol Infect, 2017. **23**(6): p. 349-350.
251. 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.
252. Stevens, D.L., *The role of vancomycin in the treatment paradigm*. Clin Infect Dis, 2006. **42** Suppl 1: p. S51-7.
253. Claeys, K.C., et al., *Daptomycin Improves Outcomes Regardless of Vancomycin MIC in a Propensity-Matched Analysis of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infections*. Antimicrob Agents Chemother, 2016. **60**(10): p. 5841-8.
254. Moise, P.A., et al., *Comparative Effectiveness of Vancomycin Versus Daptomycin for MRSA Bacteremia With Vancomycin MIC >1 mg/L: A Multicenter Evaluation*. Clin Ther, 2016. **38**(1): p. 16-30.
255. 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.
256. Rybak, M.J., et al., *Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. Pharmacotherapy, 2009. **29**(11): p. 1275-9.
257. Rybak, M.J., et al., *Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious*



- Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*, 2020. **71**(6): p. 1361-1364.
258. Jumah, M.T.B., et al., *Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Determinants of Vancomycin Efficacy in Enterococcal Bacteremia*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. **62**(3).
259. Shen, K., et al., *Model-based Evaluation of the Clinical and Microbiological Efficacy of Vancomycin: A Prospective Study of Chinese Adult In-house Patients*. *Clin Infect Dis*, 2018. **67**(suppl\_2): p. S256-S262.
260. 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.
261. Leite, B., et al., *In vitro activity of daptomycin, linezolid and rifampicin on Staphylococcus epidermidis biofilms*. *Curr Microbiol*, 2011. **63**(3): p. 313-7.
262. Bauer, J., et al., *A combined pharmacodynamic quantitative and qualitative model reveals the potent activity of daptomycin and delafloxacin against Staphylococcus aureus biofilms*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013. **57**(6): p. 2726-37.
263. Sutrave, S., et al., *Effect of daptomycin and vancomycin on Staphylococcus epidermidis biofilms: An in vitro assessment using fluorescence in situ hybridization*. *PLoS One*, 2019. **14**(8): p. e0221786.
264. 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.
265. 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.
266. 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.
267. Antonello, R.M., D. Canetti, and N. Riccardi, *Daptomycin synergistic properties from in vitro and in vivo studies: a systematic review*. *J Antimicrob Chemother*, 2022. **78**(1): p. 52-77.
268. Pujol, M., et al., *Daptomycin Plus Fosfomycin Versus Daptomycin Alone for Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bacteremia and Endocarditis: A Randomized Clinical Trial*. *Clin Infect Dis*, 2021. **72**(9): p. 1517-1525.
269. Tong, S.Y.C., et al., *Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal beta-Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2020. **323**(6): p. 527-537.
270. 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.
271. 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.
272. Ceron, I., et al., *Efficacy of daptomycin in the treatment of enterococcal endocarditis: a 5 year comparison with conventional therapy*. *J Antimicrob Chemother*, 2014. **69**(6): p. 1669-74.
273. Garcia-de-la-Maria, C., et al., *Impact of High-Level Daptomycin Resistance in the Streptococcus mitis Group on Virulence and Survivability during Daptomycin Treatment in Experimental Infective Endocarditis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017. **61**(5).
274. Fukushima, S., et al., *Clinical and microbiological characteristics of high-level daptomycin-resistant Corynebacterium species: A systematic scoping review*. *J Infect Chemother*, 2025. **31**(2): p. 102575.
275. De Gregori, S., et al., *A prospective study to evaluate high dose daptomycin pharmacokinetics and pharmacodynamics in Staphylococcus spp. infective endocarditis*. *Ther Adv Infect Dis*, 2025. **12**: p. 20499361241296232.
276. Jones, T.W., et al., *High-Dose Daptomycin and Clinical Applications*. *Ann Pharmacother*, 2021. **55**(11): p. 1363-1378.
277. RAF, *Dosjustering av antibiotika vid dialys*. 2025.
278. Safdar, N., D. Andes, and W.A. Craig, *In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004. **48**(1): p. 63-8.
279. Bhavnani, S.M., et al., *Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis*. *Clin Infect Dis*, 2010. **50**(12): p. 1568-74.



280. Tai, C.H., et al., *Safety of high-dose daptomycin in patients with severe renal impairment*. Ther Clin Risk Manag, 2018. **14**: p. 493-499.
281. Gidari, A., C. Pallotto, and D. Francisci, *Daptomycin eosinophilic pneumonia, a systematic review of the literature and case series*. Infection, 2024. **52**(6): p. 2145-2168.
282. Soldevila-Boixader, L., et al., *Risk Factors of Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia in a Population with Osteoarticular Infection*. Antibiotics (Basel), 2021. **10**(4).
283. Andes, D., et al., *In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid)*. Antimicrob Agents Chemother, 2002. **46**(11): p. 3484-9.
284. 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.
285. 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.
286. 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.
287. Zhao, M., et al., *Similar efficacy and safety of daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis*. Int J Antimicrob Agents, 2016. **48**(3): p. 231-8.
288. Britt, N.S., et al., *Effect of Continuous and Sequential Therapy among Veterans Receiving Daptomycin or Linezolid for Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium Bacteremia*. Antimicrob Agents Chemother, 2017. **61**(5).
289. Tascini, C., et al., *Linezolid for endocarditis: a case series of 14 patients*. J Antimicrob Chemother, 2011. **66**(3): p. 679-82.
290. Hiraki, Y., et al., *Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia*. Scand J Infect Dis, 2012. **44**(1): p. 60-4.
291. Kufel, W.D., et al., *Real-world evaluation of linezolid-associated serotonin toxicity with and without concurrent serotonergic agents*. Int J Antimicrob Agents, 2023. **62**(1): p. 106843.
292. Bai, A.D., et al., *Association of Linezolid With Risk of Serotonin Syndrome in Patients Receiving Antidepressants*. JAMA Netw Open, 2022. **5**(12): p. e2247426.
293. 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.
294. Sader, H.S., et al., *Antimicrobial activity of dalbavancin tested against Gram-positive organisms isolated from patients with infective endocarditis in US and European medical centres*. J Antimicrob Chemother, 2019. **74**(5): p. 1306-1310.
295. Leanza, G.M., et al., *A systematic review of dalbavancin efficacy as a sequential therapy for infective endocarditis*. Infection, 2025. **53**(1): p. 15-23.
296. Hidalgo-Tenorio, C., et al., *EN-DALBACEN 2.0 Cohort: real-life study of dalbavancin as sequential/consolidation therapy in patients with infective endocarditis due to Gram-positive cocci*. Int J Antimicrob Agents, 2023. **62**(3): p. 106918.
297. Hidalgo-Tenorio, C., et al., *Real-world evidence of dalbavancin effectiveness as consolidation therapy in infective endocarditis due to Enterococcus spp.* J Microbiol Immunol Infect, 2025. **58**(4): p. 429-436.
298. Bryson-Cahn, C., et al., *Dalbavancin as Secondary Therapy for Serious Staphylococcus aureus Infections in a Vulnerable Patient Population*. Open Forum Infect Dis, 2019. **6**(2): p. ofz028.
299. Hakim, A., et al., *Successful treatment of methicillin-sensitive Staphylococcus aureus tricuspid-valve endocarditis with dalbavancin as an outpatient in a person who injects drugs: A case report*. Int J Infect Dis, 2020. **91**: p. 202-205.
300. Turner, N.A., et al., *Dalbavancin for Treatment of Staphylococcus aureus Bacteremia: The DOTS Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2025.
301. Senneville, E., et al., *Expert Opinion on Dose Regimen and Therapeutic Drug Monitoring for Long-Term Use of Dalbavancin: Expert Review Panel*. Int J Antimicrob Agents, 2023. **62**(5): p. 106960.
302. Tangden, T., et al., *[Cross allergy between penicillins and other beta lactam antibiotics--the risk is much less than previously thought]*. Lakartidningen, 2015. **112**.



303. 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.
304. Karchmer, A.W., et al., *Single-antibiotic therapy for streptococcal endocarditis*. *JAMA*, 1979. **241**(17): p. 1801-6.
305. 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.
306. 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.
307. Francioli, P., W. Ruch, and D. Stamboulian, *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.
308. 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.
309. Pilmis, B., et al., *Be careful about MICs to amoxicillin for patients with Streptococci-related infective endocarditis*. *Int J Antimicrob Agents*, 2019. **53**(6): p. 850-854.
310. Escrihuela-Vidal, F., et al., *Impact of Intermediate Susceptibility to Penicillin on Antimicrobial Treatment and Outcomes of Endocarditis Caused by Viridans and Gallolyticus Group Streptococci*. *Clin Infect Dis*, 2023. **77**(9): p. 1273-1281.
311. Gressens, S.B., et al., *Prognosis of prosthetic valve infective endocarditis due to Streptococcus spp., a retrospective multi-site study to assess the impact of antibiotic treatment duration*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2024. **43**(1): p. 95-104.
312. Pericas, J.M., et al., *Endocarditis Caused by Highly Penicillin-Resistant Viridans Group Streptococci: Still Room for Vancomycin-Based Regimens*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019. **63**(8).
313. 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.
314. Levitz, R.E., *Prosthetic-valve endocarditis caused by penicillin-resistant Streptococcus mitis*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(23): p. 1843-4.
315. FoHM, *Swedres-Svarm*. 2024.
316. Chu, V.H., et al., *Coagulase-negative staphylococcal prosthetic valve endocarditis--a contemporary update based on the International Collaboration on Endocarditis: prospective cohort study*. *Heart*, 2009. **95**(7): p. 570-6.
317. 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.
318. 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.
319. Wijnakker, R., et al., *The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected antibiotic allergy*. *Clin Microbiol Infect*, 2023. **29**(7): p. 863-875.
320. STRAMA, 2026.
321. Ramos-Martinez, A., et al., *Gentamicin may have no effect on mortality of staphylococcal prosthetic valve endocarditis*. *J Infect Chemother*, 2018. **24**(7): p. 555-562.
322. Chuang, Y.C., et al., *Effect of Daptomycin Dose on the Outcome of Vancomycin-Resistant, Daptomycin-Susceptible Enterococcus faecium Bacteremia*. *Clin Infect Dis*, 2017. **64**(8): p. 1026-1034.
323. Turnidge, J., et al., *Daptomycin in the treatment of enterococcal bloodstream infections and endocarditis: a EUCAST position paper*. *Clin Microbiol Infect*, 2020. **26**(8): p. 1039-1043.
324. 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.
325. Olaison, L., K. Schadewitz, and E. Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for, *Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used?* *Clin Infect Dis*, 2002. **34**(2): p. 159-66.
326. Landman, D., et al., *Bactericidal activity of antibiotic combinations against clinical isolates of Enterococcus gallinarum and Enterococcus casseliflavus*. *J Antimicrob Chemother*, 2025.



327. Oldberg, K. and M. Rasmussen, *Comment on: Bactericidal activity of antibiotic combinations against clinical isolates of Enterococcus gallinarum and Enterococcus casseliflavus*. J Antimicrob Chemother, 2025.
328. Beganovic, M., et al., *A Review of Combination Antimicrobial Therapy for Enterococcus faecalis Bloodstream Infections and Infective Endocarditis*. Clin Infect Dis, 2018. **67**(2): p. 303-309.
329. Danneels, P., et al., *Impact of Enterococcus faecalis Endocarditis Treatment on Risk of Relapse*. Clin Infect Dis, 2023. **76**(2): p. 281-290.
330. Revest, M., et al., *HACEK endocarditis: state-of-the-art*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016. **14**(5): p. 523-30.
331. Coburn, B., et al., *Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of HACEK organisms*. Antimicrob Agents Chemother, 2013. **57**(4): p. 1989-91.
332. EUCAST, *Breakpoint tables*. 2025.
333. Delahaye, J.P., et al., *Cerebrovascular accidents in infective endocarditis: role of anticoagulation*. Eur Heart J, 1990. **11**(12): p. 1074-8.
334. 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.
335. JANUSINFO, *Riktlinjer för antitrombotiska läkemedel vid kirurgi*. 2026.
336. Ostergaard, L., et al., *Temporal Changes, Patient Characteristics, and Mortality, According to Microbiological Cause of Infective Endocarditis: A Nationwide Study*. J Am Heart Assoc, 2022. **11**(16): p. e025801.
337. Hubert, S., et al., *Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(15): p. 1384-92.
338. 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.
339. Rasmussen, R.V., et al., *Major cerebral events in Staphylococcus aureus infective endocarditis: is anticoagulant therapy safe?* Cardiology, 2009. **114**(4): p. 284-91.
340. 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.
341. Lee, S.J., et al., *Usefulness of anticoagulant therapy in the prevention of embolic complications in patients with acute infective endocarditis*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 254187.
342. 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.
343. Sveinsson, O., L. Herrman, and S. Holmin, *Intra-Arterial Mechanical Thrombectomy: An Effective Treatment for Ischemic Stroke Caused by Endocarditis*. Case Rep Neurol, 2016. **8**(3): p. 229-233.
344. Lapena, P., et al., *Efficacy and safety of mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke secondary to infective endocarditis*. Clin Microbiol Infect, 2025. **31**(8): p. 1321-1329.
345. Marnat, G., et al., *Safety and outcomes of mechanical thrombectomy for acute stroke related to infective endocarditis: A case-control study*. Int J Stroke, 2021. **16**(5): p. 585-592.
346. Feil, K., et al., *Safety and efficacy of mechanical thrombectomy in infective endocarditis: A matched case-control analysis from the German Stroke Registry-Endovascular Treatment*. Eur J Neurol, 2021. **28**(3): p. 861-867.
347. D'Anna, L., et al., *Safety and Outcomes of Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke Attributable to Cardiological Diseases: A Scoping Review*. J Am Heart Assoc, 2024. **13**(17): p. e034783.
348. Vikram, H.R., et al., *Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis*. JAMA, 2003. **290**(24): p. 3207-14.
349. Anantha Narayanan, M., et al., *Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis*. Heart, 2016. **102**(12): p. 950-7.
350. Aksoy, O., et al., *Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis*. Clin Infect Dis, 2007. **44**(3): p. 364-72.
351. Tleyjeh, I.M., et al., *The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis*. Circulation, 2007. **115**(13): p. 1721-8.
352. Pettersson, G.B. and S.T. Hussain, *Current AATS guidelines on surgical treatment of infective endocarditis*. Ann Cardiothorac Surg, 2019. **8**(6): p. 630-644.



353. Philip, M., et al., *Atrioventricular conduction disorders in aortic valve infective endocarditis*. Arch Cardiovasc Dis, 2024. **117**(5): p. 304-312.
354. Kok, W., *Is It Useful to Repeat Blood Cultures in Endocarditis Patients? A Critical Appraisal*. Diagnostics (Basel), 2024. **14**(14).
355. Kurland, S., et al., *Antifungal therapy in Candida infective endocarditis: a comparison of echinocandins and other treatment regimens in a nation-wide cohort study*. Clin Infect Dis, 2025.
356. Papadimitriou-Olivgeris, M., et al., *Risk of embolic events before and after antibiotic treatment initiation among patients with left-side infective endocarditis*. Infection, 2024. **52**(1): p. 117-128.
357. El Sabbagh, A., et al., *Outcomes of Percutaneous Mechanical Aspiration in Right-Sided Infective Endocarditis: A Multicenter Registry*. J Am Coll Cardiol, 2025. **86**(12): p. 846-856.
358. Ferrera, C., et al., *Early surgery for acute-onset infective endocarditis*. Eur J Cardiothorac Surg, 2018. **54**(6): p. 1060-1066.
359. 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-Pro prospective Cohort Study*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(5): p. 741-9.
360. Okada, Y., T. Nakai, and T. Kitai, *Role of Mitral Valve Repair for Mitral Infective Endocarditis*. Cardiol Clin, 2021. **39**(2): p. 189-196.
361. Bearpark, L., et al., *Surgery for Endocarditis in Intravenous Drug Users*. Ann Thorac Surg, 2021. **112**(2): p. 573-581.
362. Fernandez-Hidalgo, N., et al., *A pragmatic approach for mortality prediction after surgery in infective endocarditis: optimizing and refining EuroSCORE*. Clin Microbiol Infect, 2018. **24**(10): p. 1102 e7-1102 e15.
363. Siquier-Padilla, J., et al., *Optimal Timing for Cardiac Surgery in Infective Endocarditis with Neurological Complications: A Narrative Review*. J Clin Med, 2022. **11**(18).
364. Okita, Y., et al., *Optimal timing of surgery for active infective endocarditis with cerebral complications: a Japanese multicentre study*. Eur J Cardiothorac Surg, 2016. **50**(2): p. 374-82.
365. 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.
366. Johansson, G., et al., *Risk factors for and consequences of positive valve cultures in patients who undergo cardiac surgery while receiving antimicrobial treatment for infective endocarditis*. Infect Dis (Lond), 2024. **56**(3): p. 244-254.
367. Tellez, A., et al., *Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis due to Abiotrophia and Granulicatella compared to Viridans group streptococci*. J Infect, 2022. **85**(2): p. 137-146.
368. Rasmussen, M., *Aerococcus: an increasingly acknowledged human pathogen*. Clin Microbiol Infect, 2016. **22**(1): p. 22-27.
369. Senneby, E., et al., *A population-based study of aerococcal bacteraemia in the MALDI-TOF MS-era*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016. **35**(5): p. 755-62.
370. Rasmussen, M. and T. Sunnerhagen, *Get the Species Right: Aerococcus viridans is Likely not Responsible*. Indian J Crit Care Med, 2022. **26**(10): p. 1158.
371. Sunnerhagen, T., et al., *Clinical and microbiological features of infective endocarditis caused by aerococci*. Infection, 2016. **44**(2): p. 167-73.
372. Choi, B.I., et al., *Taxonomic considerations on Aerococcus urinae with proposal of subdivision into Aerococcus urinae, Aerococcus tenax sp. nov., Aerococcus mictus sp. nov., and Aerococcus loyolae sp. nov.* Int J Syst Evol Microbiol, 2023. **73**(9).
373. El Rafei, A., et al., *Beta-haemolytic streptococcal endocarditis: clinical presentation, management and outcomes*. Infect Dis (Lond), 2016. **48**(5): p. 373-8.
374. 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.
375. Lam, K. and A.S. Bayer, *In vitro bactericidal synergy of gentamicin combined with penicillin G, vancomycin, or cefotaxime against group G streptococci*. Antimicrob Agents Chemother, 1984. **26**(2): p. 260-2.
376. 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.



377. Sendi, P., *Infective endocarditis caused by Streptococcus agalactiae: time for beta-hemolytic streptococci to follow treatment recommendations for S. aureus?* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019. **38**(3): p. 419-422.
378. Perier, A., et al., *Prognosis of Streptococcus pneumoniae endocarditis in France, a multicenter observational study (2000-2015)*. Int J Cardiol, 2019. **288**: p. 102-106.
379. Yanai, M., et al., *Retrospective evaluation of the clinical characteristics associated with Corynebacterium species bacteremia*. Braz J Infect Dis, 2018. **22**(1): p. 24-29.
380. Brouqui, P. and D. Raoult, *Endocarditis due to rare and fastidious bacteria*. Clin Microbiol Rev, 2001. **14**(1): p. 177-207.
381. Belmares, J., et al., *Corynebacterium endocarditis species-specific risk factors and outcomes*. BMC Infect Dis, 2007. **7**: p. 4.
382. Bläckberg, A., et al., *Infective Endocarditis Due to Corynebacterium Species: Clinical Features and Antibiotic Resistance*. Open Forum Infect Dis, 2021. **8**(3): p. ofab055.
383. Rasmussen, M., A.W. Mohlin, and B. Nilson, *From contamination to infective endocarditis—a population-based retrospective study of Corynebacterium isolated from blood cultures*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020. **39**(1): p. 113-119.
384. Hahn, W.O., et al., *Multidrug-Resistant Corynebacterium striatum Associated with Increased Use of Parenteral Antimicrobial Drugs*. Emerg Infect Dis, 2016. **22**(11): p. 1908-14.
385. McMullen, A.R., et al., *When Good Bugs Go Bad: Epidemiology and Antimicrobial Resistance Profiles of Corynebacterium striatum, an Emerging Multidrug-Resistant, Opportunistic Pathogen*. Antimicrob Agents Chemother, 2017. **61**(11).
386. McElvania TeKippe, E., et al., *Rapid emergence of daptomycin resistance in clinical isolates of Corynebacterium striatum... a cautionary tale*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014. **33**(12): p. 2199-205.
387. Jones, R.N., et al., *In vitro evaluation of BI 397, a novel glycopeptide antimicrobial agent*. J Chemother, 2001. **13**(3): p. 244-54.
388. Arnes-Garcia, D., et al., *Infective Endocarditis Due to Corynebacterium jeikeium: Four Case Reports and Narrative Review of the Literature*. Microorganisms, 2024. **12**(7).
389. Saha, S., et al., *Cutibacterium acnes infective endocarditis—an emerging pathogen*. Eur J Cardiothorac Surg, 2024. **66**(6).
390. Lindell, F., et al., *Prosthetic valve endocarditis caused by Propionibacterium species: a national registry-based study of 51 Swedish cases*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018. **37**(4): p. 765-771.
391. Banzon, J.M., et al., *Propionibacterium acnes endocarditis: a case series*. Clin Microbiol Infect, 2017. **23**(6): p. 396-399.
392. El Rafei, A., et al., *Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections due to Propionibacterium Species*. Pacing Clin Electrophysiol, 2016. **39**(6): p. 522-30.
393. Clayton, J.J., et al., *Endocarditis caused by Propionibacterium species: a report of three cases and a review of clinical features and diagnostic difficulties*. J Med Microbiol, 2006. **55**(Pt 8): p. 981-987.
394. Boman, J., et al., *True infection or contamination in patients with positive Cutibacterium blood cultures—a retrospective cohort study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022. **41**(7): p. 1029-1037.
395. Baddley, J.W., et al., *Candida infective endocarditis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008. **27**(7): p. 519-29.
396. 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.
397. Giuliano, S., et al., *Candida endocarditis: systematic literature review from 1997 to 2014 and analysis of 29 cases from the Italian Study of Endocarditis*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017. **15**(9): p. 807-818.
398. Siciliano, R.F., et al., *Outcomes in patients with fungal endocarditis: A multicenter observational cohort study*. Int J Infect Dis, 2018. **77**: p. 48-52.
399. 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.
400. Foong, K.S., et al., *Risk factors predicting Candida infective endocarditis in patients with candidemia*. Med Mycol, 2020. **58**(5): p. 593-599.



401. Cornely, O.A., et al., *Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM*. *Lancet Infect Dis*, 2025. **25**(5): p. e280-e293.
402. Lefort, A., et al., *Diagnosis, management and outcome of Candida endocarditis*. *Clin Microbiol Infect*, 2012. **18**(4): p. E99-E109.
403. Ellis, M.E., et al., *Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995*. *Clin Infect Dis*, 2001. **32**(1): p. 50-62.
404. Pappas, P.G., et al., *Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis*, 2016. **62**(4): p. e1-50.
405. 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.
406. 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.
407. Steinbach, W.J., F. Lamoth, and P.R. Juvvadi, *Potential Microbiological Effects of Higher Dosing of Echinocandins*. *Clin Infect Dis*, 2015. **61 Suppl 6**: p. S669-77.
408. 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. 237-249.
409. Thompson, G.R., 3rd, et al., *Fungal Endocarditis: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management*. *Clin Microbiol Rev*, 2023. **36**(3): p. e0001923.
410. Ben-Ami, R., et al., *Candida endocarditis: current perspectives on diagnosis and therapy*. *Clin Microbiol Infect*, 2025.
411. Rivoisy, C., et al., *Prosthetic Valve Candida spp. Endocarditis: New Insights Into Long-term Prognosis-The ESCAPE Study*. *Clin Infect Dis*, 2018. **66**(6): p. 825-832.
412. Werner, M., et al., *A clinical study of culture-negative endocarditis*. *Medicine (Baltimore)*, 2003. **82**(4): p. 263-73.
413. Ehrenborg, C., et al., *First known case of Bartonella quintana endocarditis in Sweden*. *Scand J Infect Dis*, 2009. **41**(1): p. 73-5.
414. Narimisa, N., et al., *Prevalence of Brucella endocarditis: A systematic review and meta-analysis*. *Health Sci Rep*, 2023. **6**(5): p. e1301.
415. Jaltotage, B., et al., *Q Fever Endocarditis: A Review of Local and all Reported Cases in the Literature*. *Heart Lung Circ*, 2021. **30**(10): p. 1509-1515.
416. Fenollar, F., et al., *Tropheryma whipplei endocarditis*. *Emerg Infect Dis*, 2013. **19**(11): p. 1721-30.
417. Strabelli, T.M., et al., *Mycobacterium chelonae valve endocarditis resulting from contaminated biological prostheses*. *J Infect*, 2010. **60**(6): p. 467-73.
418. Dalvi, S. and P. Das, *Prosthetic heart valve surgery and potential risk of -developing Mycobacterium chimaera endocarditis*. *Clin Med (Lond)*, 2018. **18**(4): p. 301-303.
419. G, V. and P.S. Sundaram, *Mycobacterium abscessus endocarditis post cardiac catheterisation-a case report and review of 25 cases (2001-2023)*. *Indian J Med Microbiol*, 2024. **47**: p. 100517.
420. Gopal, K., et al., *Aspergillus endocarditis*. *Indian Heart J*, 2024. **76**(4): p. 240-246.
421. Mittal, S., et al., *The World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention (WRAP-IT) trial: Long-term follow-up*. *Heart Rhythm*, 2020. **17**(7): p. 1115-1122.
422. Tarakji, K.G., *Cardiovascular Implantable Electronic Device Infection: Procedure Versus Lifetime Risk*. *JACC Clin Electrophysiol*, 2019. **5**(9): p. 1081-1083.
423. Tarakji, K.G., et al., *Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(20): p. 1895-1905.
424. Olsen, T., et al., *Incidence of device-related infection in 97 750 patients: clinical data from the complete Danish device-cohort (1982-2018)*. *Eur Heart J*, 2019. **40**(23): p. 1862-1869.
425. Polyzos, K.A., A.A. Konstantelias, and M.E. Falagas, *Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis*. *Europace*, 2015. **17**(5): p. 767-77.
426. 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.
427. 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.



428. 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.
429. Hussein, A.A., et al., *Microbiology of Cardiac Implantable Electronic Device Infections*. *JACC Clin Electrophysiol*, 2016. **2**(4): p. 498-505.
430. 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.
431. Harper, M.W., et al., *Clinical presentation of CIED infection following initial implant versus reoperation for generator change or lead addition*. *Open Heart*, 2018. **5**(1): p. e000681.
432. Wang, R., et al., *Microbiological Characteristics and Clinical Features of Cardiac Implantable Electronic Device Infections at a Tertiary Hospital in China*. *Front Microbiol*, 2017. **8**: p. 360.
433. Falcone, M., et al., *Risk Factors and Outcomes of Endocarditis Due to Non-HACEK Gram-Negative Bacilli: Data from the Prospective Multicenter Italian Endocarditis Study Cohort*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. **62**(4).
434. 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.
435. Massoure, P.L., et al., *Pacemaker endocarditis: clinical features and management of 60 consecutive cases*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007. **30**(1): p. 12-9.
436. Athan, E., et al., *Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices*. *JAMA*, 2012. **307**(16): p. 1727-35.
437. Aydin, S., et al., *Clinical Outcomes of Cardiac Implantable Electronic Device-Related Endocarditis: An International ID-IRI Study*. *J Clin Med*, 2025. **14**(19).
438. Downey, B.C., et al., *Incidence and significance of pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead masses discovered during transesophageal echocardiography*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2011. **34**(6): p. 679-83.
439. Lo, R., et al., *Incidence and prognosis of pacemaker lead-associated masses: a study of 1,569 transesophageal echocardiograms*. *J Invasive Cardiol*, 2006. **18**(12): p. 599-601.
440. Robinson, J., W.Y.S. Wang, and G. Kaye, *Mobile echodensities on intracardiac device leads: Is it always a cause for concern?* *Pacing Clin Electrophysiol*, 2020. **43**(4): p. 388-393.
441. Golzio, P.G., et al., *Prevalence and prognosis of lead masses in patients with cardiac implantable electronic devices without infection*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2019. **20**(6): p. 372-378.
442. Juneau, D., et al., *Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging in the Diagnosis of Cardiac Implantable Electronic Device Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017. **10**(4).
443. 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.
444. Mahmood, M., et al., *Meta-analysis of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis*. *J Nucl Cardiol*, 2019. **26**(3): p. 922-935.
445. 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.
446. 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.
447. Snygg-Martin, U., et al., *Does extraction of cardiac implantable electronic devices improve outcome in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia?* *Infect Dis (Lond)*, 2020. **52**(12): p. 877-882.
448. Berge, A., et al., *Staphylococcus aureus bacteraemia, cardiac implantable electronic device, and the risk of endocarditis: a retrospective population-based cohort study*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2023. **42**(5): p. 583-591.
449. Pichtchoulin, S., et al., *Staphylococcus aureus bacteremia and cardiac implantable electronic devices in a county hospital setting: a population-based retrospective cohort study*. *Ups J Med Sci*, 2021. **126**.
450. DeSimone, D.C. and M.R. Sohail, *Management of bacteremia in patients living with cardiovascular implantable electronic devices*. *Heart Rhythm*, 2016. **13**(11): p. 2247-2252.



451. Chesdachai, S., L.M. Baddour, and D.C. DeSimone, *Evaluating the Approach for Gram-Negative Bacteremia and Fungemia in Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections From a Recent Infectious Diseases Society of America Guideline on Advanced Nuclear Imaging in Cardiovascular Infections*. Clin Infect Dis, 2025. **80**(3): p. 694-695.
452. Berge, A., et al., *Enterococcus faecalis bacteremia, cardiac implantable electronic device, extraction, and the risk of recurrence*. Infection, 2022. **50**(6): p. 1517-1523.
453. Berge, A., et al., *Non-betahemolytic streptococcal bacteremia, cardiac implantable electronic device, endocarditis, extraction, and outcome; a population-based retrospective cohort study*. Infection, 2024. **52**(5): p. 1911-1919.
454. Chamis, A.L., et al., *Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators*. Circulation, 2001. **104**(9): p. 1029-33.
455. Kusumoto, F.M., et al., *2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction*. Heart Rhythm, 2017. **14**(12): p. e503-e551.
456. Starck, C.T., et al., *Transcatheter aspiration of large pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead vegetations facilitating safe transvenous lead extraction*. Europace, 2020. **22**(1): p. 133-138.
457. Doring, M., et al., *Extraction of infected cardiac implantable electronic devices and the need for subsequent re-implantation*. Int J Cardiol, 2020. **309**: p. 84-91.
458. Azari, A., et al., *Long- and short-term outcomes after transvenous lead extraction in a large single-centre patient cohort using the clinical frailty scale as a risk assessment tool*. Indian Pacing Electrophysiol J, 2024. **24**(5): p. 263-270.
459. El-Chami, M.F., et al., *Leadless pacemaker implant in patients with pre-existing infections: Results from the Micra postapproval registry*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2019. **30**(4): p. 569-574.
460. Sohail, M.R., et al., *Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(1): p. 46-53.
461. Chambers, S.T., *Diagnosis and management of staphylococcal infections of pacemakers and cardiac defibrillators*. Intern Med J, 2005. **35 Suppl 2**: p. S63-71.
462. Nof, E., et al., *Comparison of outcomes in infected cardiovascular implantable electronic devices between complete, partial, and failed lead removal: an ESC-EHRA-EORP ELECTRa (European Lead Extraction ConTrolled) registry*. Europace, 2019. **21**(12): p. 1876-1889.
463. Ponta, G., et al., *Combination of High-Dose Daptomycin and Ceftriaxone for Cardiac Implantable Electronic Device Infections: A 10-Year Experience*. Clin Ther, 2024. **46**(10): p. 819-821.
464. Lemmet, T., et al., *Suppressive antibiotic therapy for infective endocarditis*. Infect Dis Now, 2024. **54**(3): p. 104867.
465. Tan, E.M., et al., *Outcomes in Patients With Cardiovascular Implantable Electronic Device Infection Managed With Chronic Antibiotic Suppression*. Clin Infect Dis, 2017. **64**(11): p. 1516-1521.
466. Lassen, H., et al., *The epidemiology of infective endocarditis with focus on non-device related right-sided infective endocarditis: A retrospective register-based study in the region of Southern Denmark*. Int J Infect Dis, 2020. **95**: p. 224-230.
467. Rudasill, S.E., et al., *Clinical Outcomes of Infective Endocarditis in Injection Drug Users*. J Am Coll Cardiol, 2019. **73**(5): p. 559-570.
468. Damlin, A. and K. Westling, *Patients with infective endocarditis and history of injection drug use in a Swedish referral hospital during 10 years*. BMC Infect Dis, 2021. **21**(1): p. 236.
469. Pericas, J.M., et al., *Prospective Cohort Study of Infective Endocarditis in People Who Inject Drugs*. J Am Coll Cardiol, 2021. **77**(5): p. 544-555.
470. San Roman, J.A., et al., *Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis: one echocardiographic modality does not fit all*. J Am Soc Echocardiogr, 2012. **25**(8): p. 807-14.
471. Venet, M., et al., *Diagnostic Value of (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Computed Tomography in Prosthetic Pulmonary Valve Infective Endocarditis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2022. **15**(2): p. 299-308.
472. Straw, S., et al., *Long-term Outcomes Are Poor in Intravenous Drug Users Following Infective Endocarditis, Even After Surgery*. Clin Infect Dis, 2020. **71**(3): p. 564-571.
473. Baddour, L.M., et al., *Management of Infective Endocarditis in People Who Inject Drugs: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2022. **146**(14): p. e187-e201.



474. Yucel, E., et al., *Diagnosis and Management of Infective Endocarditis in People Who Inject Drugs: JACC State-of-the-Art Review*. J Am Coll Cardiol, 2022. **79**(20): p. 2037-2057.
475. 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.
476. Mahony, M., et al., *Infective Endocarditis in Children in Queensland, Australia: Epidemiology, Clinical Features and Outcome*. Pediatr Infect Dis J, 2021. **40**(7): p. 617-622.
477. Havers-Borgersen, E., et al., *Infective endocarditis with or without congenital heart disease: clinical features and outcomes*. Eur Heart J, 2024. **45**(44): p. 4704-4715.
478. Vicent, L., et al., *Infective endocarditis in children and adolescents: a different profile with clinical implications*. Pediatr Res, 2022. **92**(5): p. 1400-1406.
479. Day, M.D., et al., *Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis*. Circulation, 2009. **119**(6): p. 865-70.
480. Kelchtermans, J., et al., *Clinical Characteristics of Infective Endocarditis in Children*. Pediatr Infect Dis J, 2019. **38**(5): p. 453-458.
481. Jortveit, J., et al., *Endocarditis in children and adolescents with congenital heart defects: a Norwegian nationwide register-based cohort study*. Arch Dis Child, 2018. **103**(7): p. 670-674.
482. Rushani, D., et al., *Infective endocarditis in children with congenital heart disease: cumulative incidence and predictors*. Circulation, 2013. **128**(13): p. 1412-9.
483. Kuijpers, J.M., et al., *Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: focus on the use of prosthetic material*. Eur Heart J, 2017. **38**(26): p. 2048-2056.
484. Marin-Cruz, I., et al., *Infective endocarditis in pediatric patients: a decade of insights from a leading Spanish heart surgery reference center*. Eur J Pediatr, 2024. **183**(9): p. 3905-3913.
485. Chau, A., P. Renella, and A. Arrieta, *Multimodality cardiovascular imaging in the diagnosis and management of prosthetic valve infective endocarditis in children report of two cases and brief review of the literature*. Cardiol Young, 2019. **29**(12): p. 1526-1529.
486. Nagiub, M., et al., *Value of Time-Resolved Cardiac CT in Children and Young Adults with Congenital Heart Disease and Infective Endocarditis*. Pediatr Cardiol, 2024. **45**(6): p. 1267-1274.
487. Khoo, B., et al., *Outcomes of surgery for infective endocarditis in children: A 30-year experience*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019. **158**(5): p. 1399-1409.
488. Baltimore, R.S., et al., *Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2015. **132**(15): p. 1487-515.
489. Nichols, K.R., et al., *Optimizing Guideline-Recommended Antibiotic Doses for Pediatric Infective Endocarditis*. Ann Pharmacother, 2016. **50**(5): p. 423-7.
490. McMullan, B.J., et al., *Epidemiology and Mortality of Staphylococcus aureus Bacteremia in Australian and New Zealand Children*. JAMA Pediatr, 2016. **170**(10): p. 979-986.
491. 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.
492. Valente, A.M., et al., *Frequency of infective endocarditis among infants and children with Staphylococcus aureus bacteremia*. Pediatrics, 2005. **115**(1): p. e15-9.
493. Santhanam, H., et al., *Systematic review and meta-analysis of the impact of infectious diseases consultation on outcomes of Staphylococcus aureus bacteremia in children*. Antimicrob Steward Healthc Epidemiol, 2024. **4**(1): p. e199.
494. Kelly, P., et al., *The Utility of Echocardiography in Pediatric Patients with Structurally Normal Hearts and Suspected Endocarditis*. Pediatr Cardiol, 2020. **41**(1): p. 62-68.
495. Alagna, L., et al., *Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study*. Clin Microbiol Infect, 2014. **20**(6): p. 566-75.
496. Citro, R., et al., *Clinical profile and outcome of recurrent infective endocarditis*. Heart, 2022. **108**(21): p. 1729-1736.
497. Fernandez-Hidalgo, N., et al., *Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital*. Clin Microbiol Infect, 2012. **18**(12): p. E522-30.
498. Ostergaard, L., et al., *Recurrence of bacteremia and infective endocarditis according to bacterial species of index endocarditis episode*. Infection, 2023. **51**(6): p. 1739-1747.



499. Anantha-Narayanan, M., et al., *Endocarditis risk with bioprosthetic and mechanical valves: systematic review and meta-analysis*. Heart, 2020. **106**(18): p. 1413-1419.
500. Ostergaard, L., et al., *Incidence of infective endocarditis among patients considered at high risk*. Eur Heart J, 2018. **39**(7): p. 623-629.
501. McDonald, E.G., et al., *Guidelines for Diagnosis and Management of Infective Endocarditis in Adults: A WikiGuidelines Group Consensus Statement*. JAMA Netw Open, 2023. **6**(7): p. e2326366.
502. Bundgaard, H., et al., *Long-Term Outcomes of Partial Oral Treatment of Endocarditis*. N Engl J Med, 2019. **380**(14): p. 1373-1374.
503. Rasmussen, T.B., et al., *Validity, reliability and responsiveness of the Body Image Quality of Life Inventory in patients treated for infective endocarditis*. Scand J Caring Sci, 2017. **31**(1): p. 183-190.
504. Rasmussen, T.B., et al., *A randomised clinical trial of comprehensive cardiac rehabilitation versus usual care for patients treated for infective endocarditis--the CopenHeartIE trial protocol*. BMJ Open, 2012. **2**(6).
505. Rasmussen, T.B., et al., *Insufficient living: experiences of recovery after infective endocarditis*. J Cardiovasc Nurs, 2015. **30**(3): p. E11-9.
506. Armstrong, M.L., S. DeBoer, and F. Cetta, *Infective endocarditis after body art: a review of the literature and concerns*. J Adolesc Health, 2008. **43**(3): p. 217-25.



# Patientinformation om endokardit

## Vad är endokardit?

Endokardit är en infektion på hjärtats insida. Bakterier i blodomloppet har slagit sig ned på hjärtklaffarna och bildat bakteriehärdar, så kallade vegetationer. Bakterierna kan skada hjärtklaffarna som normalt fungerar som ventiler i hjärtat. Angripna hjärtklaffar 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, oftast stafylokokker, 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. Smitta mellan olika personer förekommer inte vid infektiös endokardit.

## Vilka är symtomen?

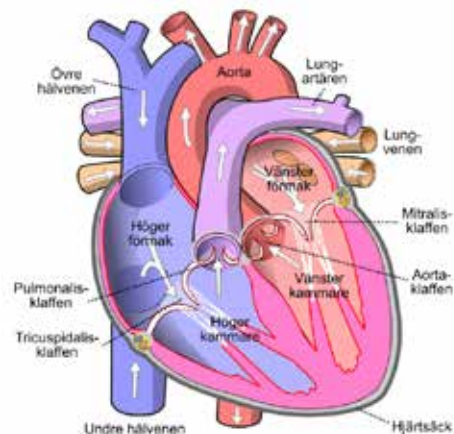
Feber är det vanligaste och viktigaste symtomet, och den fortsätter tills antibiotikabehandling börjar ha effekt. Andra vanliga symtom är trötthet, viktnedgång, värk i kroppen och andfåddhet. Vegetationerna kan lossna från hjärtklaffarna och sedan fastna i andra organ och ge symtom eller besvär därifrån till exempel stroke. 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.

Källa: Caesar under licensen CC-SA 3.0

File:Diagram of the human heart (cropped)-sv.svg - Wikimedia Commons



## 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 eller själv injicerar narkotika.

## Hur ställs diagnosen?

Diagnosen misstänks till exempel vid:

- Feber



- Andra allmänsymtom, till exempel trötthet, andfåddhet
- Blåsljud på hjärtat
- Misstänkta infektionshärddar ses utspridda i kroppen.

Diagnosen ställs då:

- Bakterier påvisas i odling av blod.
- Vegetationer påvisas med ultraljud av hjärtat.

### **Hur går blododlingen till?**

Vid varje blododlingstillfälle tas blodprov 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 som hjälper i det enskilda fallet. Ibland behöver blododlingar upprepas flera gånger under vårdtiden.

### **Hur går ultraljudsundersökningen till?**

Med hjälp av ultraljud kan man avbilda hjärtat och bakteriepålagringar på hjärtklaffarna kan synas. Man kan även se om hjärtklaffarna tagit skada så att läckage uppstått eller om infektionen spridit sig till hjärtmuskeln. Numera görs oftast ultraljudsundersökningen inifrån matstrupen, så kallad TEE, för att få tydligare bilder, eftersom man kommer närmare klaffarna på detta sätt. Inför TEE behöver man fasta några timmar och vid undersökningen ges bedövning i halsen. Behöver man lugnande medicin kan man få det.

### **Hur behandlas endokardit?**

Endokardit måste behandlas med antibiotika, initialt direkt i blodet - intravenöst. Eftersom hjärtats insida är svåråtkomlig för antibiotika måste behandlingen pågå länge. Vid längre tids antibiotikabehandling får man ofta en kärlkateter i ett större kärl som kan sitta längre för att underlätta administreringen av antibiotika och underlätta provtagning.

Efter inledande behandling på sjukhus kan man i utvalda fall fortsätta behandlingen med tabletter eller intravenösa antibiotika i hemmet. Då infektionen är allvarlig kräver det ett gott samarbete och samförstånd mellan vårdgivare och patient och en särskild uppföljning för att trygga lika gott utfall som vid sjukhusvård. Alla patienter har dock inte en infektion som lämpar sig för behandling i hemmet, den ansvarige läkaren gör en individuell bedömning i varje fall.

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 olika blodprover tätt, bland annat för att bedöma svårighetsgraden av infektionen. Då mäts också feber, vikt, puls och blodtryck vilket vi fortsätter med regelbundet under sjukhusvistelsen.

- Temperaturen mäts initialt minst två gånger dagligen för bedömning av infektionen.
- Vikten kontrolleras regelbundet för att bedöma om hjärtat orkar pumpa undan vätska ur kroppen.
- Puls och blodtryck kan bland annat påverkas om klaffskadan ökar.
- Blodprover kontrolleras minst en gång per vecka, ibland flera.



Under sjukhusvistelsen får du besöka tandläkare, eventuellt också träffa en kardiolog, dvs en hjärtläkare. På avdelningen arbetar kunnig vårdpersonal och vid behov tas kontakt med personal med särskild kunskap om rehabilitering, nytillkommen funktionsnedsättning, kostfrågor och krisbearbetning.

- Tandläkarundersökning syftar till att hitta infektionskällor, men framför allt att förebygga senare återinsjuknande i ny endokardit. En del bakterier som orsakar endokardit kommer ofta in via tandkött och tandfickor.
- Hjärtläkaren bedömer om speciella hjärtmediciner behöves och beslutar om hjärtkontroller längre fram.
- Eftersom en sjukdom i hjärtat kan väcka oro och ångest, finns möjlighet till samtal med kurator, diakon eller sjukhuspräst/pastor.
- Besök av anhöriga under vårdtiden går bra men det är inte lämpligt att personer som nyligen insjuknat i förkylning eller liknande besöker dig.

## **Vad händer efteråt?**

### Kondition och 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.

Hur man mår efter en genomgången endokardit är mycket olika. Vissa har endast en lätt trötthet och andfåddhet efter en genomgången endokardit och kan återuppta alla aktiviteter som man hade före insjuknandet. Andra har långvarig påverkan på måendet efter sjukdomen men svår trötthet, svårigheter att hämta igen muskelmassan efter viktförluster. En del kan känna nedstämdhet och ökad oro efter sjukdomstillfället och uppleva sig glömska.

Man ökar inte risken för en ny endokardit genom att vara aktiv. Patienter uppmuntras till träning och hjälp kan ges av fysioterapeut för att få råd om hur man kan komma igång.

### Uppföljning

Efter utskrivningen från sjukhuset får du ett återbesök till infektionsmottagningen. Då har du möjlighet att få svar på ytterligare frågor om din sjukdom och stöd i hur ditt tillfrisknande kan stärkas genom till exempel kontakt med fysioterapeut på vårdcentral eller annan stödfunktion beroende på ditt mående.

Under besöket på infektionsmottagningen görs en ny plan för ditt tillfrisknande upp och du får besked om hur uppföljningen ska ske.

### Förebygga ny endokardit

Du kan själv minska risken för återfall i endokardit genom att:

- Sköta tänderna väl med tandborstning två gånger dagligen och gå på regelbundna kontroller hos tandläkare/tandhygienist
- Sköta om huden och behandla irriterade hudområden och sår
- Helst avstå piercing
- Påminna vården om att du haft endokardit så att den till exempel kan förebygga sjukvårdsrelaterade komplikationer, utreda och behandla infektioner rätt.



### **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 symtom i form av feber.

Det är viktigt **att blododlingar tas innan antibiotikabehandling påbörjas**, detta gäller även tabletter. Berätta alltid att du haft endokardit vid läkarbesök i framtiden.

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

