

Antibiotikabehandling ved infeksøs endokarditt



Tema:
Infeksjoner

Infeksøs endokarditt er en septisk tilstand der hjerteklaffer eller endokard er utgangspunktet for bakteriemien. I Norge er infeksøs endokarditt den vanligste formen for alvorlig infeksøs hjertesykdom og er årsak til om lag en av 1000 innleggelser i sykehus. Dødeligheten er 15–40 %.

I denne artikkelen gis en oversikt over antibiotikabehandling ved infeksøs endokarditt basert på relevant litteratur og på egne kliniske og vitenskapelige erfaringer. Profylaktisk behandling omtales ikke.

Tidlig start av antimikrobiell behandling er svært viktig for å unngå destruksjon av klaffene, og behandling bør startes så snart blodkulturer er tatt. Pasienten må behandles med baktericide antibiotika i høye doser intravenøst i fire, seks eller åtte uker, avhengig av bakteriell årsak og respons på behandling. Det er viktig å velge antibiotika som empirisk har vist god effekt ved endokarditt og ikke kun etter resistensmåling. Undersøkelse av minste hemmende konsentrasjon må foretas.

Tegn på sepsis og langvarig feber hos pasient med medfødt hjertefeil eller ervervet hjerteklaffesykdom skal gi mistanke om infeksøs endokarditt, og pasienten skal snarest innlegges i sykehus. Hos pasienter med feber, frostanfall og bilyd over hjertet, spesielt hos intravenøse stoffmisbrukere, må man også mistenke endokarditt.

Endokarditt oppstår når det foreligger skade av hjerteklaffene eller når skade oppstår pga. trykkforandringer som skaper turbulens, f.eks. i forbindelse med stenose eller insuffisiente klaffer. Typisk oppstår endokarditten på atriesiden av mitralklaffen eller på ventrikkelsiden av aortaklaffen. Forekomsten av endokarditt er korrelert til trykket gjennom klaffen og er hyppigst i den klaffen hvor trykket er høyest, nemlig mitralklaffen, dernest aortaklaffen (1).

I de senere år har det vært en betydelig økt insidens av høyresidig endokarditt hos intravenøse stoffmisbrukere. Hos ikke-narkomane pasienter er høyresidig endokarditt uvanlig (2, 3), men økt bruk av intravenøse katetre er en viktig årsak til økende hyppighet av høyresidig endokarditt også hos ikke-narkomane pasienter.

Haakon Sjørnsen

haakon.sjursen@haukeland.no

Infeksjonsmedisinsk seksjon

Medisinsk avdeling

Haukeland Sykehus

5021 Bergen

Sjørnsen H.

Antimicrobial treatment of infective endocarditis.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3300–5.

Background. Infective endocarditis is a septic condition in which the heart valves and the endocardial surfaces are infected, causing bacteraemia. In Norway, infective endocarditis is the most common infectious disease of the heart and accounts for approximately one case per 1,000 hospital admissions. The mortality rate is 15–40 %.

Material and methods. This article presents a review of antimicrobial treatment of infective endocarditis, based on relevant literature and the author's clinical experience. Prophylactic treatment is not described.

Results and interpretation. Early start of antimicrobial treatment is extremely important in order to avoid destruction of the heart valves and should always be started as soon as endocarditis is suspected and blood cultures have been drawn. The patient must be treated with bactericidal antibiotics in high doses given intravenously for four to eight weeks, depending on the aetiological agents and the response. Only antibiotics that have been proven effective against endocarditis should be used. The minimal inhibitory concentration (MIC) should be determined for all antibiotics used.

☞ Se også side 3262

Etiologi

Bakteriers evne til å adherere til hjerteklaffene er vesentlig for utvikling av endokarditt (4). Streptokokker er den hyppigste årsaken til endokarditt (60–80 % av alle tilfeller), først og fremst viridansstreptokokker (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis* og *Streptococcus mutans*) og enterokokker (5–18 %) (5). Stafylokokker er den nest hyppigste årsaken (20–35 %), først og fremst *Staphylococcus aureus*, mens koagulasenegative stafylokokker kun utgjør 1–3 % ved affeksjon av native hjerteklaffer. Gramnegative aerobe bakterier (1,5–13 %) og sopp, oftest *Candida* (2–4 %), er sjeldnere årsaker, mens dyrkingsnegativ endokarditt utgjør fra < 5 % til 24 % (5). Ved ventilendokarditt er *Staphylococcus epidermidis* den hyppigste årsak (6), dernest *S. aureus*. Viridansstreptokokker sees hyppigst ved sene infeksjoner (mer enn 60 dager etter ventilinnsetting).

I Tidsskriftet nr. 26–29/2001 publiseres en serie artikler om mikrobiologiske og infeksjonsmedisinske emner. Serien er redigert av Petter Jensen Gjersvik i samarbeid med de andre fagredaktørene

HACEK-gruppen (*Haemophilus arophilus*, *Haemophilus paraprofilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* og *Kingella kingae*) omfatter en gruppe gram-negative aerobe bakterier i øvre luftveier som kan forårsake endokarditt, særlig hos pasienter med unormale klaffer eller med kunstig ventil (7). Det karakteristiske ved disse bakteriene er at de vokser langsomt og kan kreve 5–7 dagers dyrking i laboratoriet.

Symptomer og funn

Det kliniske bildet ved endokarditt er mangfoldig og kan forandre seg over tid og involvere ethvert organsystem. Fire prosesser bidrar til symptomene:

- Klaffeinfeksjon og lokale kardiale komplikasjoner
- Mikroembolier til andre organer
- Septikemi og infeksiose, metastatiske foci
- Sirkulerende immunkomplekser

Dette medfører at det kliniske bildet ved endokarditt er høyst variabelt og gjør at det ofte kan ta langt tid før korrekt diagnose blir stilt.

I en studie fra Haukeland Sykehus fra 1970-årene var tiden fra de første symptomer på streptokokkendokarditt til diagnosen ble stilt gjennomsnittlig 27 dager dersom pasientene ikke fikk antibiotika på forhånd, og 47 dager dersom antibiotika var blitt gitt for feber av ukjent årsak (8). Gule stafylokokker forårsaker en akutt form for endokarditt, og tiden fra symptomdebut til diagnose var i gjennomsnitt henholdsvis tre og 11 dager uten og med foregående bruk av antibiotika.

Feber er nesten alltid til stede ved endokarditt, men er vanligvis av lav grad, under 39 °C, eller remitterende. Kardial bilyd eller forandring av hjertetonene er til stede hos mer enn 80%.

Hudmanifestasjoner sees hos ca. 50% av pasientene og skyldes perifere embolier som splintblødninger i negler, petekkier, Janeways lesjoner og Roths flekker (petekkier på retina) eller immunkompleksnedslag: Oslerknuter perifert på ekstremitetene og mikroskopisk hematuri og proteinuri som sees hos ca. 60%.

Nevrologiske manifestasjoner (hemiparese, ataksi, afasi, sensoriske utfall, kramper, hodepine, synsforandringer og pareser av hjernenerver) sees hos en tredel av pasientene og skyldes vanligvis cerebrale embolier, eventuelt intracerebrale eller subaraknoidale blødninger.

Endokarditt hos pasienter med intravenøst narkotikamisbruk

Gjentatte intravenøse injeksjoner med fremmedmateriale predisponerer for endokarditt ved å forårsake endokardial skade og plate-tromber (5, 9). Hos narkomane er mer enn 80% av tilfellene høyresidig endokarditt, oftest i trikuspidklaffen. *S aureus* er årsaken

Tabell 1 Hoved- og bikriterier for diagnosen infeksjos endokarditt (Dukes' kriterier). Diagnosen stilles ved minst to hovedkriterier, ved ett hovedkriterium og tre bikriterier, eller ved fem bikriterier. Modifisert etter Durack og medarbeidere (9)

Hovedkriterier – mikrobiologi

Typiske bakterier i to blodkulturer (*Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, *Staphylococcus aureus*, HACEK-gruppen, enterokokker) med ikke påvist primærfokus
 Persisterende bakteriemi (≥ 12 timer)
 Vekst i tre av tre eller i tre av fire blodkulturer

Hovedkriterier – klaffer

Typiske ekkokardiografiske funn (oscillerende intrakardial masse på klaffer eller støtteapparat)

Abscess

Ny partiell løsning av klaffeprotese

Ny bilyd (økning eller forandring av kjent bilyd er ikke tilstrekkelig)

Bikriterier

Predisponerende hjertesykdom eller intravenøst stoffmisbruk

Feber ≥ 38 °C

Vaskulære funn: arteriell embolus, mykotisk aneurisme, intracerebral blødning, konjunktival blødning, Roths flekker, petekkier, Janeways lesjoner

Immunfenomen: glomerulonefritt, Oslers knuter, positiv revmatoid faktor

Positive blodkulturer som ikke oppfyller hovedkriteriene (vekst av andre bakterier enn de nevnt under hovedkriterier)

Ekkokardiografi: unormale, men ikke diagnostiske funn

hos 60% og meticillinresistente *S aureus* er et økende problem.

Feber, frysninger, hoste og pleurittiske brystmerter er de hyppigste symptomene. Embolier og metastatiske foci i lungekretsløpet, pneumoni og multiple abscesser opptrer hos mer enn 75%, ofte bilateralt i basale deler av lungene. En systolisk bilyd som er høyere i inspirasjonsfasen, er typisk. Gallopprytme, V-bølger og leverpulsasjon er andre vanlige funn. Høyresidig endokarditt bør mistenkes hos pasienter som har feber og triaden multiple lungeinfiltrater, anemi og mikroskopisk hematuri, det såkalte trikuspid syndromet (2).

Diagnostikk

Prognosen ved endokarditt er avhengig av tidlig diagnostikk og tidlig igangsatt behandling. Diagnosen kan være vanskelig å fastslå pga. diffuse og variable symptomer. Det viktigste rådet er at man tenker på at det kan foreligge en endokarditt. For å lette diagnostikken, er det utarbeidet diagnostiske kriterier, de såkalte Dukes' kliniske kriterier (tab 1) (9).

Hjerte-lunge-auskultasjon må gjøres daglig. I tillegg overvåkes puls, blodtrykk, respirasjonsfrekvens og oksygenering, avhengig av allmenntilstand. Daglig undersøkelse av hjernefunksjon og inspeksjon av hud med tanke på emboliske fenomener må foretas. Blodprøvekontroll må inkludere hemoglobin, hvite blodceller, differensialtelling, trombocytter og CRP minst to ganger per uke, samt måling av senkning og kreatininnivå minst ukentlig. Ekkokardiografisk undersøkelse tas minst ukentlig eller hver annen uke, avhengig av allmenntilstanden.

Behandling

Det er utarbeidet retningslinjer for antibiotikavalg og dosering (10, 11). Antibiotika skal alltid gis intravenøst og ikke som peroral behandling. Rask start av behandling er uhyre viktig for å unngå destruksjon av klaffene. Det er vanskelig å få permanent sterilisering av vegetasjonene, særlig ved ventilendokarditt. Pasienten må derfor behandles med baktericide antibiotika i høye doser intravenøst i fire til seks eller åtte uker, avhengig av mikrobiell årsak og respons på behandlingen. For kort behandling er assosiert med residiv. Peroral behandling i slutten av behandlingstiden har man stort sett gått bort fra (5, 10).

Det er viktig at det ikke velges antibiotika kun etter resistensundersøkelse, men at det foretas måling av minste hemmende konsentrasjon (minimal inhibitory concentration; MIC) av antibiotika mot den påviste bakterie. Man må velge antibiotika som empirisk har god effekt ved endokarditt, som har gunstige farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper og som gir høye vevskonsentrasjoner i klaffene.

Farmakodynamiske variabler som konsentrasjonsavhengig baktericid aktivitet, tidsavhengig baktericid aktivitet, synergisme og post-antibiotikaeffekt har alle betydning for valg av antibiotikaregime (12). Konsentrasjonsmåling av antibiotika er nyttig der dette er mulig å foreta. Man bør alltid sette i gang behandling på mistanke om endokarditt så snart blodkulturer er tatt.

Selv om bakterien kan utvise høy følsomhet in vitro for de antibiotika som anvendes, tar det uker å oppnå total utryddelse av bakteriene, og residiv er ikke uvanlig. Det er fle-

re årsaker til dette: Infeksjonen forekommer i et område med redusert immunforsvar, ettersom vegetasjonene er dekket av et fibrinnettverk, og bakteriekoloniene kan dermed vokse relativt uhindret uten interferens fra fagocytterende celler. Klaffene er karfattige og vegetasjonene mangler blodkar, slik at fagocytter og antibiotika har vanskelig for å nå infeksjonsfokus. En medvirkende årsak er også at mengden av bakterier i vegetasjonene kan bli svært stor, ofte 10^9 – 10^{10} CFU/g, mens proliferasjonen kan være lav. I så høye konsentrasjoner har bakteriene redusert metabolsk aktivitet og celledeling, slik at antibiotikas drapsevne blir nedsatt (13).

Antibiotikas evne til å penetrere inn i vegetasjonene har stor betydning. I studier av eksperimentell endokarditt er det vist at ulike antibiotika penetrerer klaffene i svært ulik grad (12, 14): konsentrasjon i periferien av vegetasjonen med liten diffusjon inn i kjernen (teikoplanin), progressiv diffusjon med en høy gradient fra periferi til kerne (ceftriaxon), eller homogen diffusjon gjennom vegetasjonen (fluorokinoloner).

Bakteriostatisk antibiotika er vanligvis ineffektive. Behandling med slike antibiotika medfører forsinket infeksjonskontroll og hyppigere residiv. Monoterapi med bakteriostatisk midler som tetrasykliner, makrolider eller klindamycin har vist seg å være lite effektivt (5, 15).

På den annen side gir flere antibiotika i kombinasjon en raskere baktericid effekt. Synergisme er vist mellom penicillin og aminoglykosid ved behandling av endokarditt forårsaket av viridansstreptokokker, enterokokker og stafylokokker (16, 17). Antagonistiske kombinasjoner som penicillin og kloramfenikol er mindre effektive enn penicillin alene (18).

Annen medikamentell behandling

Studier tyder på at acetylsalisylsyre og annen antikoagulasjonsbehandling kan være gunstig ved infeksjos endokarditt. Ved eksperimentell endokarditt er det vist at acetylsalisylsyre reduserer størrelsen av vegetasjonene og den bakterielle tettheten i vegetasjonene på aortaklaffene (19). Behandling av pasienter med acetylsalisylsyre har gitt redusert vekst av vegetasjoner og hindret cerebrale embolier (20). Ved dyrestudier er det vist at antikoagulasjonsbehandling hemmer vegetasjonsdanningen og gir en raskere utryddelse av bakteriene med penicillin (21). Bruk av antikoagulasjonsbehandling ved nativ klaffeendokarditt hos mennesker har imidlertid vært assosiert med fatal subarahnoidalblødning, og de fleste mener derfor at antikoagulasjon er kontraindisert ved vensresidiv endokarditt. Ved ventilendokarditt anbefales det å holde antikoagulasjonen innenfor det terapeutiske område forutsatt at pasienten ikke har hatt symptomer på vaskulære embolier.

Valg av antimikrobielt middel

Valg av antimikrobielt middel avhenger av hvilken mikrobe som påvises. I det følgende gjennomgås kriterier for valg av antibiotika ved ulike bakterielle årsaker (tab 2) samt valg av soppmidler ved soppendokarditt. For profylaktisk behandling henvises til artikkel i Tidsskriftet i 1992 (22).

Endokarditt forårsaket av penicillinfølsomme streptokokker

De fleste stammene av viridansstreptokokker som *Streptococcus pyogenes*, og gruppe D-streptokokker, som *Streptococcus bovis*, er svært følsomme for penicillin med en MIC-verdi $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ ($\leq 0,5$ for ampicillin).

Ved endokarditt forårsaket av penicillinfølsomme streptokokker er benzylpenicillin i fire uker vanligvis god nok behandling hos voksne (tab 2). Det er ofte synergistisk virkning med betalaktamantibiotika og et aminoglykosid, for eksempel gentamicin (16, 23), som anbefales gitt som tillegg de første to ukene. Serumkonsentrasjonen av aminoglykosid og kreatinin må måles regelmessig for å overvåke risikoen for oto- og nefrotoksitet.

Hos pasienter med penicillinallergi kan et cefalosporin velges (tab 2) (23, 24). Det bør da gis en liten prøvedose subkutan for å teste om kryssallergi er til stede. Ved bruk av ceftriaxon, som gis én gang daglig, kan pasienten behandles ambulant forutsatt stabil tilstand og feberfri pasient (23, 24).

Der betalaktamantibiotika er kontraindisert, er vankomycin i fire uker et godt alternativ. Kombinasjon med aminoglykosid de første to ukene bør gis under nøye kontroll av serumkonsentrasjoner av begge antibiotika og av nyrefunksjon.

Endokarditt forårsaket av penicillinresistente streptokokker

Cirka 15–20% av viridansstreptokokkene har nedsatt følsomhet (MIC-verdi 0,25–2 $\mu\text{g/ml}$) eller er resistente (MIC-verdi ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$) for lave konsentrasjoner av penicilliner (5).

Selv om MIC-verdien kan være lav, kan det likevel foreligge toleranse for penicillin, dvs. at minste bactericide konsentrasjon er mer enn 32 ganger høyere enn MIC-verdien (5, 25). S mutans for eksempel har lav MIC-verdi for penicillin ($< 0,1$ $\mu\text{g/ml}$), men minste bactericide konsentrasjon er betydelig høyere (1,25–50 $\mu\text{g/ml}$) (25).

Penicillintolerante streptokokker må vanligvis behandles med penicillin eller ampisillin i høy dose kombinert med gentamicin de to første ukene når MIC-verdien er 0,2–0,5 $\mu\text{g/ml}$ (tab 2) (26). Ceftriaxon kombinert med aminoglykosid de to første uker har også god effekt (23). Streptokokker med MIC-verdi $> 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ bør behandles med samme regime som for relativt penicillinresistente enterokokker.

Endokarditt forårsaket av enterokokker

Endokarditt forårsaket av enterokokker er ofte relativt terapieresistent, mortaliteten er høyere og residiv hyppigere. Behandlingstiden bør derfor være minst seks uker. Dersom det er lav MIC-verdi for penicillin, kan dette brukes; hvis ikke, er ampisillin førstevalget (tab 2).

Penicillin må alltid kombineres med gentamicin de første to ukene om ikke enterokokkene er høygradig resistente for gentamicin (27). Ved høy MIC-verdi for penicillinen gis høy dose ampisillin i 8–12 uker i kombinasjon med aminoglykosid og/eller vankomycin de første to ukene, eller lenger ved behov.

Der betalaktamantibiotika er kontraindiserte gis vankomycin i kombinasjon med et aminoglykosid (tab 2). Teikoplanin eller daptomycin (uregistrert) kan virke mot vankomycinresistente enterokokker som bærer vanB-genet (28).

Stafylokokkendokarditt

Stafylokokker forårsaker ofte en svært akutt og alvorlig form for endokarditt. Dødeligheten er fortsatt opp mot 40%, og disse pasientene må oftere opereres enn andre pasienter.

Penicillinastabile penicilliner eller cefalosporiner gitt alene (tab 2) synes å gi like god effekt som når disse midler kombineres med et aminoglykosid (26). Aminoglykosider virker synergistisk med betalaktamantibiotika på de fleste stammer av gule stafylokokker (5). Dette medfører at bakterier i blodet fjernes raskere, men kombinasjonsterapi gir ikke høyere kurrate enn penicillinastabile penicilliner alene (29). Mange nyere stafylokokkantibiotika har god effekt ved stafylokokkendokarditt, men erfaringene er ennå sparsomme (30).

Ekvacillin er førstevalg og gis i kombinasjon med netilmicin eller gentamicin de første to ukene (26), alternativt gis cefuroxim i kombinasjon med aminoglykosid (tab 2). Ved penicillinallergi eller ved meticillinresistente *S aureus* gis vankomycin i kombinasjon med et aminoglykosid. Glykopeptidene har langsommere baktericid effekt enn betalaktamantibiotika mot stafylokokker (31), og ved dårlig effekt kan rifampicin legges til (32).

Ventilendokarditt

Ved ventilendokarditt er *Staphylococcus epidermidis* den hyppigste årsaken (5, 6), dernest *S aureus* og viridansstreptokokker. De fleste stammer med *S epidermidis* er meticillinresistente og i så fall er vankomycin og rifampicin pluss et aminoglykosid de første to ukene den beste behandlingen (tab 2) på samme måte som ved *S aureus* (6).

Ventilendokarditt forårsaket av viridansstreptokokker behandles som nativ endokarditt, men i minst seks uker. I tillegg kan HACEK-gruppen og korynebakterier forårsake ventilendokarditt. De fleste korynebakterier kan behandles med penicillin

Tabell 2 Antibiotikabehandling av endokarditt ved de vanligst forekommende bakterier

Bakterie	Antibiotika	Daglig dose intravenøst	Varighet (uker)
Penicillinfølsomme streptokokker (MIC-verdi $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$)	Penicillin G + gentamicin	3–4 mill IE \times 6 3 mg/kg/dg i 1–3 doser ¹	4 (ev. 6)
Ved penicillinallergi	Ceftriaxon + gentamicin	2 g \times 1 3 mg/kg/dg i 1–3 doser ¹	4 (ev. 6)
Ved betalaktamallergi	Vankomycin	1 g \times 2 ²	4 (ev. 6)
Streptokokker, relativt penicillinresistente (MIC-verdi 0,25–0,5 $\mu\text{g/ml}$), inkludert pneumokokker	Penicillin G + gentamicin	3–5 mill IE \times 6 3 mg/kg/dg i 1–3 doser ¹	6
Ved penicillinallergi	Ceftriaxon + gentamicin	2 g \times 1 3 mg/kg/dg i 1–3 doser ¹	6
Enterokokker, penicillinfølsomme	Penicillin G + gentamicin	3–5 mill IE \times 6 3 mg/kg/dg i 1–3 doser ¹	6
Enterokokker, relativt penicillinresistente	Ampicillin + gentamicin	2–3 g \times 4–6 3 mg/kg/dg i 1–3 doser ³	8–12
Enterokokker, høygradig aminoglykosidresistente	Ampicillin + vankomycin	2–3 g \times 4–6 1 g \times 2 ²	8–12
Stafylokokker, meticillinfølsomme	Ekvacillin + aminoglykosid	1,5–2 g \times 4–6 3–6 mg/kg/dg i 1–3 doser ¹	6
Ved penicillinallergi	Cefuroksim + aminoglykosid	1,5–2 g \times 4–6 3–6 mg/kg/dg i 1–3 doser ¹	6
Stafylokokker, meticillinresistente eller ved betalaktamallergi	Vankomycin + aminoglykosid \pm rifampicin	1 g \times 2 ² 3–6 mg/kg/dg i 1–3 doser ³ 300 mg \times 3	6
HACEK-gruppen ⁴ , intestinale staver ⁵	Ampicillin \pm aminoglykosid	2 g \times 4–6 3–6 mg/kg/dg i 1–3 doser ¹	4 (ev. 8) ⁴
Ved penicillaseproduserende bakterier og ved penicillinallergi	Ceftriaxon	2 g \times 1	4 (ev. 8) ⁴
Pseudomonas	Ceftazidim + tobramycin	2 g \times 3–4 6–8 mg/kg/dg i 2–3 doser ³	6–8

¹ Aminoglykosid gis vanligvis ikke utover to uker. Gentamicin 3–4 mg/kg/dg, netilmicin 4–6 mg/kg/dg

² Dosen justeres etter serumkonsentrasjonen

³ Aminoglykosid må ofte gis i mer enn to uker under nøye kontroll av nyrefunksjon

⁴ Haemophilus aphrophilus, Haemophilus paraprohilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens og Kingella kingae

⁵ Intestinale staver krever 6–8 ukers behandling

pluss aminoglykosid, mens Corynebacterium jeikeium må behandles med vankomycin (6).

Endokarditt forårsaket av gramnegative intestinale stavbakterier

Intestinale stavbakterier er en relativt sjelden årsak til endokarditt. Mortaliteten er ofte høy, og det er ofte nødvendig med kirurgi. Behandlingslengden må være minst seks uker.

Kombinasjon av ampicillin eller et tredje-generasjons kefalosporin (ceftriaxon, cefotaksim) med et aminoglykosid virker synergistisk mot mange intestinale staver og anbefales ved endokarditt forårsaket av Escherichia coli eller Proteus mirabilis (tab 2).

Tredjegerasjonskefalosporinene er svært effektive ved endokarditt forårsaket av

E coli og monoterapi er oftest tilstrekkelig (33). Salmonella responderer også vanligvis godt på et tredjegerasjonskefalosporin, men ved Klebsiella bør et tredjegerasjonskefalosporin kombineres med et aminoglykosid. Ceftazidim i kombinasjon med tobramycin i høy dosering er anbefalt ved pseudomonasendokarditt (tab 2) (34, 35).

Endokarditt forårsaket av bakteriene i HACEK-gruppen

Cardiobacterium hominis, Eikenella og Kingella er vanligvis følsomme for penicilliner og kan behandles med ampicillin alene, eventuelt i kombinasjon med aminoglykosid de første to uker (tab 2) (7). Penicillinfølsomheten for haemophilusartene og Actinobacillus kan variere. Ceftriaxon i fire uker har meget god effekt mot alle bakteriene i HACEK-gruppen (7, 26).

Endokarditt forårsaket av anaerobe bakterier

Anaerobe bakterier er en sjelden årsak til endokarditt, og de fleste er penicillinfølsomme. Penicillin er det beste terapivalget (tab 2). Bacteroides fragilis er oftest penicillinresistent og assosiert med høy mortalitet og bør behandles med metronidazol, eventuelt imipenem eller piperacillin pluss tazobactam.

Pneumokokkendokarditt

Pneumokokkendokarditt forekommer i økende frekvens og opptrer spesielt hos pasienter med meningitt og sepsis og hos alkoholikere. Høye doser med benzylpenicillin i seks uker er førstevalg (5). Ved penicillininsensitive eller resistente pneumokokker, noe som sjelden forekommer i Norge, bør et tredjegerasjonskefalosporin gis, eventuelt i kombinasjon med vankomycin (tab 2).

Soppendokarditt

Soppendokarditt er sjeldent, men frekvensen er økende og mortaliteten er meget høy. *Candida albicans* er den soppen som hyppigst forekommer og sees hos pasienter med ventilendokarditt og hos intravenøse stoffmisbrukere. Pasientene må ofte opereres, men bør forbehandles med et soppmiddel 1–2 uker hvis mulig. Amfotericin B har vært det anbefalte medikamentet, men de siste ti år har flukonazol blitt stadig mer brukt pga. mindre bivirkninger enn amfotericin B. Ved eksperimentell candidaendokarditt har amfotericin B vært mer effektivt, både som profylakse og behandling (36). Det er imidlertid vist at flukonazol kan kurere candidaendokarditt hos pasienter der operasjon er kontraindisert (37, 38).

Flukonazol etter initial behandling med amfotericin B i de første to uker reduserer risikoen for permanent nyreskade som særlig opptrer ved totaldose av amfotericin B på over 2–3 g. Lengden av behandlingen etter kirurgi bør være minst 6–8 uker.

Endokarditt av ukjent etiologi

Hos ca. 20% av pasientene med endokarditt vil det ikke være vekst i blodkulturer. I tilfeller der pasienten ikke er narkoman og ikke har ventil, bør behandlingen være den samme som under behandling av endokarditt forårsaket av viridansstreptokokker og enterokokker. Benzylpenicillin i 4–6 uker pluss aminoglykosid de første to ukene er anbefalt behandling. Ved ventilendokarditt eller hos narkomane må behandlingen i tillegg dekke mot stafylokokker. Nøye oppfølging etter avsluttet behandling er spesielt viktig når etiologien er ukjent.

Høyresidig endokarditt hos narkomane

Initialbehandling er som for stafylokokk-endokarditt med ekvacin plus et aminoglykosid (39). Behandlingen ved streptokokk-endokarditt er som hos ikke-narkomane. Ved *Pseudomonas aeruginosa* gis ceftazidim i kombinasjon med tobramycin i minimum 6–8 uker (34, 35), eventuelt ciprofloxacin i kombinasjon med tobramycin (40).

Polymikrobiell etiologi forekommer hyppigere hos intravenøse stoffmisbrukere enn ellers (35, 41). Behandlingen må velges ut fra resistensmønsteret hos de påviste bakterier. Ekvacin i kombinasjon med et aminoglykosid eller med ceftazidim pluss metronidazol vil være et godt valg inntil resistensbestemmelse foreligger.

Indikasjon for kirurgi

Pasienter med venstresidig endokarditt, spesielt *S aureus* endokarditt, bør initialt behandles i sykehus med hjertekirurgisk tilbud, fordi 20–30% av disse pasientene må opereres i akuttfasen (42). Nøyaktig monitorering, spesielt med ekkokardiografi (transorakal og transøsofageal ekko), og tidlig kirurgisk konsultasjon er viktig. Ekkokar-

Tabell 3 Ekkokardiografiske funn som øker indikasjonen for kirurgi. Etter Bayer og medarbeidere (43)

Persisterende vegetasjoner etter en alvorlig embolisk episode
Store (> 1 cm i diameter) anteriore mitralklaffvegetasjoner
Økt vegetasjonsstørrelse etter fire ukers antibiotikaterapi
Akutt mitralinsuffisiens
Klaffeperforasjon eller -ruptur
Periannulær utbredelse av infeksjonen

diografiske funn som øker indikasjon for kirurgi, er oppsummert i en oversiktsartikkel av Bayer og medarbeidere (tab 3) (43).

De vanligste indikasjonene for kirurgi er økende hjertesvikt og persisterende infeksjon (44). Pasienter med vedvarende feber, vedvarende forhøyede infeksjonsparametere eller hjertesvikt skal derfor flyttes til sykehus med hjertekirurg. Pasienter med ventilendokarditt, endokarditt forårsaket av *S aureus* eller *Candida* skal *alltid* flyttes til sykehus med hjertekirurg så raskt som mulig på grunn av den høye risikoen for at operativt inngrep må foretas. Pasienten skal straks vurderes av hjertekirurg slik at en eventuell operasjon kan forberedes. Indikasjoner for kirurgi er oppsummert i oversiktsartikler (tab 4) (6, 42, 44).

Prognose

Dødeligheten ved endokarditt er fortsatt høy, 15–40%, avhengig av bakterie og lokalisasjon. Høyest mortalitet er det ved ventilendokarditt, ved sent opptredende infeksjon og etter ventilinnsetning. De viktigste dødsårsakene har vært ukontrollerbar infeksjon, klafferuptur med hjertesvikt, emboli og ruptur av mykotisk aneurisme.

Prognosen ved høyresidig endokarditt hos narkomane er god: mens mortaliteten ved akutt venstresidig stafylokokk-endokarditt hos eldre pasienter er opp imot 40%, er mortaliteten kun 6% ved høyresidig endokarditt hos unge.

Tabell 4 Indikasjon for kirurgi ved endokarditt (42, 44)

Hjertesvikt som ikke korrigeres av medikamentell behandling
Mer enn én alvorlig embolus
Infeksjon som ikke responderer tilfredsstillende på antibakterielle midler, spesielt ventilendokarditt
Betydelig klaffedysfunksjon
Reseksjon av mykotisk aneurisme
Alvorlige ledningsforstyrrelser

Mer effektive antimikrobielle midler og bedret mikrobiell diagnostikk har ført til at mer effektive regimer kan velges og dette har medført at stadig færre dør av ukontrollerbar infeksjon.

Litteratur

1. Rodbard S. Blood velocity and endocarditis. *Circulation* 1963; 27: 18–28.
2. Sjørusen H. En uvanlig infeksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 10: 1462.
3. Gravem T. Spontanabort med komplikasjoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 10: 1461–4.
4. Gould K, Ramirez-Ronda CH, Holmes RK, Sandford JP. Adherence of bacteria to heart valves in vitro. *J Clin Invest* 1975; 56: 1364–70.
5. Bayer AS, Scheld WM. Endocarditis and intravascular infections. I: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, red. Principles and practice of infectious diseases. 5. utg. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 857–902.
6. Karchmer AW. Infections of prosthetic valves and intravascular devices. I: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, red. Principles and practice of infectious diseases, 5. utg. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 903–17.
7. Janda WM. The HACEK group: enigmatic fastidious gram-negative bacilli. *Rev Med Microbiol* 1999; 10: 37–50.
8. Lien EA, Solberg CO, Kalager T. Infective endocarditis 1973–1984 at the Bergen University Hospital: clinical feature, treatment and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 239–46.
9. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96: 200–9.
10. Wilson WR, Gilbert DN, Bisno AL, Freedman LR, Smith C, Drusano G et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992; 15 (suppl 1): 89–95.
11. Solberg CO. Bakteriell endokarditt. I: Vennerød AM, red. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok, 2001; T1.11: 72–6.
12. Cremieux A-C, Carbon C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic requirements for antibiotic therapy of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2069–74.
13. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. II. Survival of bacteria in endocardial vegetations. *Br J Exp Pathol* 1972; 53: 50–3.
14. Gilbert DN, Wood CA, Kimbrough RC. Failure of treatment with teicoplanin at 6 milligrams/kilogram/day in patients with *Staphylococcus aureus* intravascular infection. The Infectious Diseases Consortium of Oregon. *Antimicrobial Agents Chemother* 1991; 35: 79–87.
15. Watanakunakorn C. Clindamycin therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. Clinical relapse and development of resistance to clindamycin, lincomycin, and erythromycin. *Am J Med* 1976; 60: 419–25.
16. Scheld WM. Therapy of streptococcal endocarditis: correlation of animal model and clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl A): 71–81.
17. Watanakunakorn C. Penicillin combined with gentamicin or streptomycin: Synergism against enterococci. *J Infect Dis* 1971; 124: 581–6.
18. Carrizosa J, Kobosa WD, Kaye D. Antagonism between chloramphenicol and penicillin in streptococcal endocarditis in rabbits. *J Lab Clin Med* 1975; 85: 307–11.
19. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG et al. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental Sta-

→

- phyllococcus aureus endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation* 1999; 99: 2791–7.
20. Taha TH, Durrant SS, Mazeika PK, Nihoyanopoulos P, Oakley CM. Aspirin to prevent growth of vegetations and cerebral emboli in infective endocarditis. *J Intern Med* 1992; 231: 543–6.
21. Hook EW III, Sande MA. Role of the vegetation in experimental *Streptococcus viridans* endocarditis. *Infect Immun* 1974; 10: 1433–8.
22. Brubakk O, Bruun JN, Hovig B, Andrew M, Eskerud J, Skoglund LA. Antibiotikaproylaksen mot bakteriell endokarditt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992; 112: 466–71.
23. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D et al. Ceftriaxone once daily for 4 weeks compared to ceftriaxone plus gentamicin once daily for 2 weeks for treatment of penicillin-susceptible streptococcal endocarditis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1470–4.
24. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992; 267: 264–7.
25. Meylan PR, Francioli P, Glauser MP. Discrepancies between MBC and actual killing by viridans group streptococci by cell-wall-active antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 418–23.
26. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995; 274: 1706–13.
27. Patterson JE, Zervos MJ. High-level gentamicin resistance in *Enterococcus*: microbiology, genetic basis, and epidemiology. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 644–52.
28. Caron F, Kitzis MD, Gutmann L, Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM et al. Daptomycin or teicoplanin in combination with gentamicin for treatment of experimental endocarditis due to highly glycopeptide-resistant isolate of *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2611–6.
29. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in non-addicts: a prospective study. *Ann Intern Med* 1982; 97: 496–503.
30. Sjørnsen H. Staphylococcal septicemia, endocarditis and intracranial infections. I: Espersen F, Hedström SÅ, Solberg CO, red. The ever present pathogens. An update on staphylococci and staphylococcal infections. Göteborg: Rosell, 1999: 209–36.
31. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1227–31.
32. Zak O, Scheld WM, Sande MA. Rifampicin in experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in rabbits. *Rev Infect Dis* 1983; 5 (suppl): 481–90.
33. Joly V, Pangon B, Vallois JM, Abel L, Brion N, Bure A et al. Value of antibiotic levels in serum and cardiac vegetations for predicting antibacterial effect of ceftriaxone in experimental *Escherichia coli* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1632–9.
34. Reyes MP, Lerner AM. Current problems in the treatment of infective endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 314–21.
35. Crane LR, Levine DP, Zervos MJ, Cummings G. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 364–73.
36. Witt MD, Bayer AS. Comparison of fluconazole and amphotericin B for prevention and treatment of experimental *Candida* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2481–5.
37. Czerwicz FS, Bilsker MS, Kamerman ML, Bisno AL. Long-term survival after fluconazole therapy of candidal prosthetic valve endocarditis. *Am J Med* 1993; 94: 545–6.
38. Moyer D, Edwards JE. Fungal endocarditis. I: Kaye D, red. Infective endocarditis. New York: Raven, 1992: 299–312.
39. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, Valle O, Planes A, Gonzales-Alujas T et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-termed therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 969–74.
40. Daikos GL, Kathalia SB, Lolans VT, Jackson GG, Fosslie E. Long-term oral ciprofloxacin: experience in the treatment of incurable infective endocarditis. *Am J Med* 1988; 84: 786–90.
41. Baddour LM, Meyer J, Henry B. Polymicrobial infective endocarditis in the 1980's. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 963–70.
42. D'Agostino RS, Miller DC, Stinson EB, Mitchell RS, Oyer PE, Jamieson SW et al. Valve replacement in patients with native valve endocarditis: What really determines operative outcome? *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 429–38.
43. Bayer AS, Bolger AF, Tauber KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936–48.
44. Moon MR, Stinson EB, Miller DC. Surgical treatment of endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40: 239–64.

○

