



Dansk Cardiologisk Selskab

www.cardio.dk

Infektøs endokardit

Diagnose og behandling

DCS vejledning
2007 · Nr. 1

Infektøs endokardit

DCS vejledning · 2007 · Nr. 1

Copyright © Dansk Cardiologisk Selskab.

Udgivet januar 2007 af:
Dansk Cardiologisk Selskab
Hauser Plads 10
1127 København K
dcs@dadlnet.dk

Indholdet af denne DCS vejledning må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings, og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af DCS vejledningens data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra Dansk Cardiologisk Selskab.

ISBN: 978-87-92010-03-2

Grafisk produktion og tryk:
KLS Grafisk Hus A/S

INDHOLD

LISTE MED FORKORTELSER	4
DANSK CARDIOLOGISK SELSKABS ANBEFALINGER	5
RESUMÉ	6
INDLEDNING OG KOMMISSORIUM	7
DEFINITION	8
KLASSIFIKATION	8
INCIDENS	8
RISIKOGRUPPER	8
PATOGENESE	8
PROFYLAKSE	9
VISITATION	10
DIAGNOSTIK	10
SYMPTOMER	10
DUKE KRITERIERNE	11
LABORATORIETESTS	12
EKKOKARDIOGRAFI	12
FOKUSJAGT	13
VANSKELIGE DIAGNOSTISKE TILFÆLDE	14
SANDSYNLIG MEN IKKE SIKKER ENDOKARDIT	14
DYRKNINGS-NEGATIV ENDOKARDIT	14
DIAGNOSTISK FORSINKELSE	14
BEHANDLING AF ENDOKARDIT	15
GENERELLE BETRAGTNINGER OVER ÅRSAGER TIL INFEKTØS ENDOKARDIT.	15
GENERELLE BETRAGTNINGER VEDRØRENDE BRUG AF ANTIBIOTIKA TIL BEHANDLING AF ENDOKARDIT.	15
ANTIBIOTISK BEHANDLING AF ENDOKARDIT	15
MONITORERING AF ANTIBIOTISK BEHANDLING.	16
KLINISK VURDERING AF MEDICINSK BEHANDLING.	16
HJERTEKIRURGISK BEHANDLING AF ENDOKARDIT.	16
VANSKELIGE BEHANDLINGSTILFÆLDE	17
ENDOKARDIT MED VEDVARENDE FEBRILIA.	17
RECIDIV AF ENDOKARDIT.	18
KOMPLIKATIONER	18
ANTITROMBOTISK BEHANDLING	19
AMBULANT BEHANDLING	20
ENDOKARDIT I SÆRLIGE TILFÆLDE	20
INFEKTION AF ANDRE INTRAKARDIELLE FREMMEDLEGEMER	20
ENDOKARDIT VED INTRAVENØST STOFMISBRUG	20
ENDOKARDIT VED HIV INFEKTION	21
KONGENIT HJERTESYGDOM	21
PROGNOSE	22
OPFØLGNING	22
APPENDIX I	23
REFERENCER	26

Arbejdsgruppen har bestået af følgende medlemmer:

Dansk Cardiologisk Selskab

Niels Eske Bruun (formand)

Hanne Elming

Knud Nørregård Hansen

Christian Hassager

Carsten Toftager Larsen

Steen Hvitfeldt Poulsen

Lars Søndergaard

Dansk Thoraxkirurgisk Selskab

Henrik K Kjærgaard

Jens Juel Thiis

Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi

Kurt Fuursted

Michael Tvede

Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Jannik Helweg-Larsen

LISTE MED FORKORTELSER

AI	Aortainsufficiens
ASA	Acetylsalicylsyre
ASD	Atrium septum defekt
CABG	Coronar by-pass operation
CRP	C-reaktiv protein
CT	Computer tomografi
ESC	European Society of Cardiology
GUCH	Voksne med medfødt hjertesygdom (Grown-up congenital heart disease)
HACEK	Gruppe af Gram negative bakterier omfattende: <i>Haemophilus species arter</i> , <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenela corrodens</i> , <i>Kingella kingae</i> .
HIV	Humant immundefekt virus
HOCM	Hypertrofisk obstruktiv cardiomyopathi
ICD	Implanterbar kardioverter defibrillator
IE	Infektøs endokardit
IUD	Spiral (intra uterin device)
KMA	Klinisk mikrobiologisk afdeling
MI	Mitralinsufficiens
MIC	Minimal inhibitorisk koncentration
PCR	Polymerase kæde reaktion
PFO	Persisterende foramen ovale
VSD	Ventrikel septum defekt
TEE	Transeosophageal ekkokardiografi
TTE	Transthorakal ekkokardiografi
WHO	World Health Organization

Om vejledningen om Infektiøs Endokardit konkluderer Dansk Cardiologisk Selskab:

- at infektiøs endokardit (IE) fortsat er en alvorlig infektion af kardielle strukturer og ikke mindst af paceledninger og kunstige hjerteklapper.
- at incidensen er stigende med omkring 470 diagnosticerede tilfælde i 2005.
- at sygdommen fortsat er en af de alvorligste infektionssygdomme i den vestlige verden, med en hospitalsmortalitet på 12-15% og en 5-års overlevelse på kun 70-85%.
- at forsinket diagnostik øger hyppigheden af kardielt destruktive og emboliske fænomener og kan bidrage til den høje mortalitet. Korrekt og hurtig behandling kan forbedre prognosen og mindske komplikationsfrekvensen.
- at patienter mistænkt for IE straks skal have foretaget en transthorakal ekkokardiograf (TTE), suppleret for langt hovedparten af patienterne med hurtig transøsofageal ekkokardiografi (TEE). Almindelig TTE har ikke tilstrækkelig sensitivitet (ca 50-60%) hvorimod sensitiviteten er > 90% ved TEE.
- at den diagnostiske proces og behandlingen er kompleks. Der kræves en høj grad af ekkokardiografisk ekspertise og ofte tæt samarbejde mellem kardiologer, thoraxkirurger, mikrobiologer og infektionsmedicinere.

Dansk Cardiologisk Selskab foreslår konkret:

- at patienter med verificeret eller uafklaret IE henvises til landsdelscenter mhp. vurdering, herunder stillingtagen til operativ behandling.

Henrik Steen Hansen
Formand
Dansk Cardiologisk Selskab

Niels Eske Bruun
Formand for Arbejdsgruppen
Dansk Cardiologisk Selskab

i samarbejde med

**Dansk Thoraxkirurgisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi
og Dansk Selskab for Infektionsmedicin**

Ovennævnte konklusioner baseres på arbejdsgruppens rapport
Infektiøs endocardit – DCS vejledning · Nr. 1 · 2007.

RESUMÉ

Infektiøs endokardit, diagnose og behandling.

Infektiøs endokardit (IE) er en alvorlig endovaskulær infektion af kardielle strukturer inklusiv fremmedlegmer (klapprotoser, pacemaker og ICD ledninger). Incidensen synes stigende med omkring 470 diagnosticerede tilfælde i 2005 og med en hospitalsmortalitet på 12-15% og en 5-års overlevelse for patienter udskrevet i live på kun 70-85%.

Infektiøs endokardit manifesterer sig oftest som en subakut sygdom med langvarig feber, almene symptomer, træthed, kvalme, vægttab, led- og muskelsmerter. Herudover kan der opstå symptomer som følge af alvorlige komplikationer: hjerteinsufficiens, emboliske fænomener, nyrepåvirkning samt bradyarytmi. Sygdommen kan også have et mere akut sygdomsbillede som oftest er forbundet med komplikationer.

Diagnosen IE baseres væsentligst på tilstedeværelse af kontinuerlig bakteræmi (5-10% dog dyrkningsnegative) og ekkokardiografisk påvisning af klapvegetationer, abscesser, paravalvulær lækage eller løshed af klapprotose. Diagnosen stilles ofte sent i sygdomsforløbet og ofte med op til ugers/måneders forsinkelse. Forsinket diagnostik øger hyppigheden af kardielt destruktive og emboliske fænomener og kan bidrage til den høje mortalitet. Den diagnostiske forsinkelse kan være knyttet til patienterne, men primær- og hospitalssektoren bidrager sandsynligt også væsentlig til denne.

Ved mistanken om IE foretages der umiddelbar transthorakal ekkokardiograf (TTE) suppleret med transøsofageal ekkokardiograf (TEE). TTE har ikke tilstrækkelig sensitivitet (ca 50-60%) hvorimod sensitiviteten er > 90% ved TEE. TEE er altid indiceret ved mistanke om protese-klap IE eller pacemaker endokardit. Patienter med mistænkt IE men med relativ lav sandsynlighed for IE kan dog vurderes med TTE alene, såfremt billedfremstillingen er tilfredsstillende.

Behandlingen indbefatter oftest 4-6 ugers intravenøs antibiotika behandling og en større del af patienterne vil have behov for ledsagende hjertekirurgi. Operation for IE foretages akut hos patienter med svær hjerteinsufficiens som følge af klapdestruktion, løs klapprotose og subakut hos patienter med truende embolier, betydende klapinsufficiencer, abscesser, klapprotose med betydende randlækage, nyopstået 2-3 AV-blok, valvulær obstruktion.

Den diagnostiske proces og behandlingen er kompleks. Der kræves en høj grad af ekkokardiografisk ekspertise og ofte tæt samarbejde mellem kardiologer, thoraxkirurger, mikrobiologer og infektionsmedicinere. Korrekt og hurtig behandling kan forbedre prognosen og mindske komplikationsfrekvensen.

Det anbefales at patienter med verificeret eller uafklaret IE henvises til landsdelscenter mhp. vurdering, herunder stillingtagen til operativ behandling.

KOMMISSORIUM

Trods klare fremskridt i den medicinske og kirurgiske behandling af infektiøs endokardit (IE), er det uændret en af de alvorligste infektionssygdomme i den vestlige verden. Incidensen er stigende, og tiltagende resistensudvikling mod de hyppigst anvendte antibiotika spreder sig blandt de bakterier, der oftest er årsag til infektiøs endokardit. Dette gælder såvel hospitalserhvervede som samfundserhvervede infektioner.

Der har ikke tidligere været udgivet en dansk klaringsrapport med retningslinier for diagnostik og behandling af infektiøs endokardit, og internationale guidelines om IE er kun delvist relevante for danske forhold.

Bestyrelsen for Dansk Cardiologisk Selskab har derfor i sommeren 2005 nedsat en arbejdsgruppe med det formål at udfærdige en klaringsrapport om infektiøs endokardit ud fra følgende kommissorium:

At fastlægge retningslinier for: Profylakse, visitation, diagnostik, behandling, og opfølgning af infektiøs endokardit. Yderligere ønskes forslag til hvordan "diagnostisk forsinkelse" (tiden fra symptomdebut til endelig diagnose) kan afkortes.

Det har været diskuteret i arbejdsgruppen, om der skulle angives evidensniveau for de enkelte rekommandationer, som det bl.a. kendes fra ESC og nordamerikanske guidelines. Imidlertid består litteraturen om infektiøs endokardit af mange kasuistikker og observationelle studier, men få randomiserede undersøgelser og endnu ingen meta-analyser. Arbejdsgruppen har derfor ikke fundet det relevant systematisk at angive evidensniveau i den aktuelle rapport. Derimod er der fokuseret på angivelse af et fyldestgørende referencemateriale. Rapporten har været sendt i offentlig høring blandt alle medlemmer af DCS, samt været diskuteret ved DCS møde 4-6. maj 2006, inden endelig offentliggørelse. Rapporten er godkendt af Dansk Selskab for Infektionsmedicin og Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi.

DEFINITION

Infektiøs endokardit er en endovaskulær mikrobiologisk infektion af kardielle strukturer (f. eks. native klapper, atrielt eller ventrikulært endokardium) inkluderende endarteritis af de store intrathorakale kar (f. eks. i en persisterende åbentstående ductus arteriosus, arteriovenøse shunts, aorta coarctation) eller af intrakardielle fremmedlegemer (f.eks. klapprotoser, pacemaker eller ICD elektroder) som har forbindelse med det cirkulerende blod¹.

KLASSIFIKATION

Endokardit inddeles deskriptivt efter mikrobiologiske fund, anatomisk lokalisation, sygdomsaktivitet, hvor sikker diagnosen er og patogenetiske forhold. Derimod er det sjældent, at WHO's inddeling i akut, subakut og kronisk bliver anvendt i den daglige klinik.

Tabel 1. Klassifikation af infektiøs endokardit.

Mikroorganisme:	Dyrknings positiv med bestemmelse af ætiologisk agens, eller dyrknings negativ.
Anatomisk lokalisation	Aorta-, mitral-, tricuspidal-, og pulmonalklap, muralt, arteriovenøse shunts, aorta coarctation, pacemaker/ICD elektroder.
Aktivitet	Aktiv, ophelet, "relaps" (tidligere IE ikke saneret), "recurrent" (tidligere IE saneret).
Diagnostisk status	Sikker, mulig, afkræftet.
Patogenese	Native klapper, tidlig klapprotose endokardit < 1 år efter klapoperation, sen klapprotose endokardit, ≥ 1 år efter klapoperation, endokardit hos intravenøse stofmisbrugere

INCIDENS

Incidensen af IE angives i vestlige lande fra 1.9 til 7.0 infektioner pr 100.000 pr år²⁻⁶. Der er ingen tvivl om, at IE underdiagnostiseres, en del tilfælde findes først ved obduktion. Sygdommen kan optræde i alle aldersgrupper, men diagnosticeres især i 30-40 års alderen og > 65 år. I Danmark steg antal udskrivelser med diagnosen IE fra 301 i 1995 til 470 i 2005 (Fig. 1). For at undgå, at patienter overflyttet fra et sygehus til et andet tæller med flere gange, er tallene i figuren korrigerede således, at der kun er medtaget én indlæggelse per patient/år, og der er kun tale om heldøgnspatienter. Tallene repræsenterer minimumsværdier. Det er uafklaret i hvor høj grad det tiltagende antal endokardit patienter fra 1995 til 2005, kan tilskrives bedre diagnostiske metoder vs. stigende incidens. Flere faktorer taler imidlertid for, at der er tale om en reel stigning i IE incidensen. Den øgede gennemsnitlige levealder bevirker, at der er flere ældre med aldersdegenererede klapper. Desuden overlever flere med eksisterende klaplidelser i længere tid, flere lever med hjerteklapprotose, brugen af "devices" er stigende (pacemakere, permanente intravenøse katetre) og flere overlever længere i dialyse. Det skønnes, at incidensen af IE i Danmark er mindst 10/100.000 pr. år.

- Incidensen af IE er stigende i DK, og vurderes til mindst 10/100.000 pr. år.

Incidensudvikling af endokardit i DK 1995-2005.

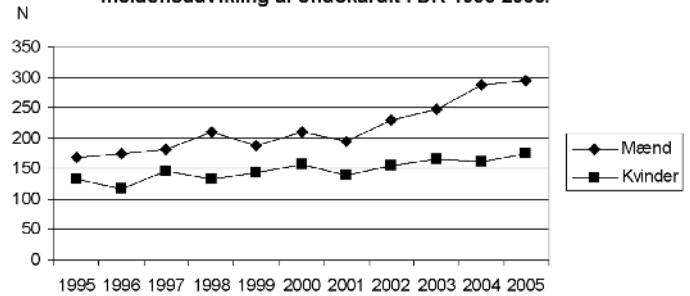


Fig 1.

Patienter udskrevet med endokardit i Danmark 1995 – 2005, se tekst for detaljer. (S.Z. Abildstrøm, Statens Institut for Folkesundhed, Landspatientregisteret januar 2006).

RISIKOGRUPPER

Det er muligt at udpege grupper af patienter med markant øget risiko (incidens på op mod 2000/100.000 pr. år), som altid skal undersøges særligt intensivt selv ved lav mistanke om endokardit:

1. Patienter med hjerteklaplidelser: Native klaplidelser (fraset lette eller funktionelle insufficiencer, sclerose uden stenose) og hjerteklapprotoser.
2. Patienter med tidligere endokardit, kongenit strukturel hjertesygdom (med undtagelse af ASD sekundum), hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati især med mitralinsufficiens⁷⁻⁹.
3. Patienter med permanente transvenøse katetre. Specielt patienter i dialysebehandling er i øget risiko for endokardit, dels er deres immunforsvar nedsat på grund af nefropati og dels øges risikoen ved hyppige transvenøse punkterer¹⁰.
4. Organtransplanterede patienter: fra 1989 til 2004 fik ca.1% endokardit (med stabil incidens)¹¹.
5. Patienter med i.v. misbrug¹².
6. Patienter med permanente pacemakere/ICD enheder.

Prædispositioner ses hos ca. halvdelen af patienter med endokardit på native klapper^{13, 14}. Hos de yngre dominerer kongenitte hjertelidelser inkl. bikuspid aortaklap, mitralprolaps samt patienter med intravenøs stofmisbrug, mens degenerative klaplidelser og mitralprolaps dominerer hos de ældre^{13, 14}. Ca. 20% af samtlige IE tilfælde findes hos patienter med hjerteklapprotose^{13, 14}. Endokardit på pacemaker/ICD elektroder er derimod sjældent forekommende¹⁵.

PATOGENESE

De mekanismer, der kan føre til IE, er kun delvist kendte. Udover bakteriemie med relevant mikroorganisme, er beskadigelse af endokardiet af afgørende betydning. Immunologiske og hæmostatiske forhold spiller også en vigtig rolle.

Endothelskade i hjertet kan opstå, hvor der forekommer turbulent blodstrømning (aortastenose, mitralinsufficiens ved prolaps, paravalvulær randlækage ved hjerteklapprotose, VSD, ductus arteriosus persistens, ect.). Hos disponerede patienter med øget koagulations-tendens kan endothelskaden give anledning til dannelse af små sterile tromber (nonbakteriel trombotisk endokardit). Disse forekommer hos 1-2% i autopsimateriale. Opstår bakteriemie kan bakterierne adhære til mikrotromberne, som derved omdannes til vegetationer, også kaldet excrescenser. Klappernes lukkelinier er prædilektionssteder for excrescenser. En excrescens består af trombocytter, erythrocytter, fibrin, inflammationsceller og mikroorganismer. På grund af de højere strømningshastigheder over de venstresidige klapper, og den højere ilt

tension i venstre side af hjertet, er de venstresidige klapper oftest afficerede. Når bakterierne først er adhæreret, kan de formere sig, excrescenserne vokser og på længere sigt kan klappen destrueres. Det omgivende væv kan ødelægges ved inflammation og direkte spredning af infektionen evt. med absces/pseudoaneurisme dannelse. Excrescenser sidder typisk på den atriale side af mitral- og trikuspidalklappen og på den ventrikulære side af aorta- og pulmonalklappen. Pulmonalklap endokardit er ekstrem sjælden.

Gram positive kokker har let ved at adhærere og i modsætning til Gram negative stave er de samtidig resistente overfor den baktericide aktivitet i serum. Gram positive kokker er derfor typiske endokardit bakterier.

Nedsat immunforsvar (som ved alkoholisme, levercirrhose, i.v. misbrug, steroidbehandling, antifosfolipid antistof syndrom) øger også risikoen for, at bakterier kan adhærere til mikrotromber i hjertet, formere sig og forårsage IE.

Forekomsten af nonbakteriel trombotisk endokardit er øget ved bl.a. malignitet, uræmi, LED, inflammatorisk tarmsygdom, i.v. stofmisbrug.

PROFYLAKSE

En række procedurer er associeret med en høj forekomst af bakteriæmi med bakterier, som kan forårsage endokardit. Inden sådanne procedurer gennemføres gives derfor relevant antibiotikabehandling i profylaktisk øjemed til patienter med øget endokardit risiko⁶. Der er større risiko for bakteriæmi ved terapeutiske end ved diagnostiske procedurer. Ofte er bakteriæmien kortlivet (sekunder til minutter). Det er aldrig vist i klinisk kontrollerede undersøgelser, at profylakse har effekt og bakteriæmi kan opstå f.eks. ved simpel tandbørstning. Men endokardit er en livstruende sygdom, og der er international konsensus om at profylakse skal gives.

Hvis patienten allerede er i antibiotisk behandling, vurderes om denne gives i korrekt dosering og dækker samme spektrum, som den tiltænkte profylakse. Er dette ikke tilfældet, gives profylakse jvf. Tabel 6 og 7. Det er dokumenteret, at højrisikopatienter er dårligt informeret om forebyggelse: I et nyligt studie fra Europa var kun 50% af patienter med hjerteklaplidelse oplyst om endokardit profylakse¹⁷. Øget fokus på dette område er derfor påkrævet.

Af følgende tabeller fremgår for hvilke patienter og ved hvilke procedurer profylakse anbefales, samt hvornår profylakse ikke anses for nødvendigt og endeligt hvilke præparater og doseringer, der anbefales:

Tabel 2. Patienter med moderat/høj risiko, hvor profylakse anbefales.

<ul style="list-style-type: none"> • Moderat til betydende venstresidig hjerteklapstenose eller insufficiens • Mitralprolaps med insufficiens • Hjerteklapprotese • HOCM uanset om der er mitralinsufficiens eller ej • Bicuspid aortaklap • Uopereret VSD • Ductus arteriosus persistens (DAP) • Coarctatio aortae • Primum ASD • GUCH patienter med kompleks anomali • GUCH patienter med indsatte "conduits" • Tidligere endokardit • I.v. misbrug
--

Tabel 3. Patienter med lav risiko, hvor profylakse *ikke* er nødvendig.

<ul style="list-style-type: none"> • Aortaklapsclerose uden stenose • Ubetydelig hjerteklap insufficiens
<ul style="list-style-type: none"> • Mitralprolaps uden insufficiens
<ul style="list-style-type: none"> • Mitralplastik uden restinsufficiens • Tidligere indlagt Pacemaker / ICD
<ul style="list-style-type: none"> • Tidligere CABG • Tidlige indlagte stents • Åben eller lukket ASD(secundum) eller PFO (dog profylakse 12 mdr. efter indsættelse af device) • Lukket VSD (dog profylakse 12 mdr. efter indsættelse af device) • Isoleret pulmonalstenose
<ul style="list-style-type: none"> • HIV

Tabel 4. Procedurer, hvor profylakse anbefales.

<ul style="list-style-type: none"> • Mundhule (f.eks. tandlæge ved indgreb med risiko for blødning, tonsillektomi), øvre gastroenteral kanal (f.eks. sclerosering af eosophagus varicer, ERCP) • Øvre luftveje (f.eks. bronkoskopi med stift skop) • Urogenital system (cystoskopi, TUR-P, ureterdilatation, abrasio, opsætning/fjernelse af IUD, vaginal fødsel, sectio) • Body piercing¹⁸ • Tatovering¹⁹

Tabel 5. Procedurer, hvor profylakse *ikke* anbefales.

<ul style="list-style-type: none"> • TEE • Hjertekaterisation • PM/ICD anlæggelse kræver ikke yderligere end vanlig kirurgisk profylakse • Bronkoskopi med fiber skop • Gastroskopi • Intubation • Anlæggelse af blærekateter • Recto/koloskopi

suppleres med antibiotika mod Staphylococcer i 2 døgn efter den thorakirurgiske afdelings vanlige retningslinier.

Mindst 2 uger af den samlede endokardit behandling skal ligge postoperativt. Opereres sent i forløbet, kan det derfor blive nødvendigt at forlænge den samlede antibiotiske behandlingsperiode. Ved positiv mikroskopi (bakterier) og/eller dyrkning af det væv, der perioperativt sendes til mikrobiologisk undersøgelse, regnes operationsdagen som den første dag af den antibiotiske behandlingsperiode, og sammensætningen af det antibiotiske regime revurderes.

Tidspunkt for operation hos patienter med neurologiske komplikationer til endokardit

Neurologiske komplikationer til endokardit i de venstresidige klapper forekommer hyppigt og kan være det første symptom på sygdommen^{65,66}. Hos ca. 2/3 med neurologiske udfald findes et iskæmisk infarkt i hjernen forårsaget af en emboli, mens blødninger og mykotiske aneurysmer er sjældnere⁶⁷. Et iskæmisk insult er ikke en kontraindikation til akut operation, hvorimod patienter med blødninger i hjernen ikke bør opereres i den akutte/subakutte fase, fordi det er forbundet med risiko for en fatal blødning i hjernen⁶⁸. Hos patienter med endokardit og neurologiske symptomer skal der derfor udføres akut CT-scanning af hjernen for at udelukke blødning.

Hæmodynamisk stabil patient

- iskæmisk hjerneinfarkt – kan opereres efter CT-scanning uden forsinkelse.
- intrakraniell blødning – operation udsættes 2-3 uger

Hæmodynamisk ustabil patient

- akut operation på vital indikation

Operation for endokardit

Intraoperativ TEE (eller TEE < 72 timer gammel) er nødvendig for at vurdere de patologiske forandringer umiddelbart før indgrebet på klappen, og for efterfølgende at vurdere klappfunktionen samt udelukke rand-lækager ved slutningen af operationen. Manipulation af hjertet begrænses før der er tang på aorta for ikke at løsrive vegetationer.

Det afgørende ved operation for endokardit er radikal debridering af alt inficeret væv, spaltning af fistler samt åbning og drænage af abscaviteter. Alt inficeret materiale, inklusiv en eksplanteret klapprotese, sendes ubehandlet til mikrobiologisk undersøgelse.

Efter saneringen følger rekonstruktionen.

Ved aortaendokardit indsættes hyppigst en klapprotese i de tilfælde hvor kun klapfligene er involveret og valg af klaptypen følger de gængse kriterier for klappimplantation. Udbredt infektion uden for klapfligene kan kræve rekonstruktion, f.eks. med perikardium og ved annulusdestruktion kan indsyning af en aorta-homograft, stentless aortarod eller compositegraft være nødvendig.

Patienter, med akut endokardit, har ofte koagulopati, hvorfor det er indiceret at anvende systemisk (trasylo) og lokalt virkende hæmostasemidler samt at give patienterne transfusioner af plasma og trombocytter ved afslutningen af operationen.

Aortaendokardit:

- | | |
|---------------------------------------|---|
| • Læsionen begrænset til klapfligene: | Mekanisk eller biologisk klapprotese |
| • Udbredning uden for selve klappen: | Homograft, stentless aortarod eller composite graft |

Mitralendokardit er oftest tilgængelig for reparation med resektion af det afficerede område eller patching af en perforation med glutaraldehyd behandlet perikardium.^{69,70} Ved udbredt destruktion af fligene kan en kunstig klap indsys efter almindelige retningslinier. En støttende mitralring kan ofte udelades hvis patienten ikke er tidligere mitralsyg eller annulus ikke er dilateret.

Mitralendokardit:

- | | |
|------------------------|--|
| • Simple tilfælde: | Mitralplastik (resektion eller patching) |
| • Udbredt destruktion: | Mitralklapprotese |

Postoperative fase

Når patienterne er kirurgisk stabiliseret flyttes de til kardiologisk afdeling. Der foretages postoperativ TEE til kontrol af klappen og den antibiotiske behandling fortsættes i op til ca. 6 uger i alt afhængigt af dyrkningssvar. Mortaliteten ved operation for nativ endokardit er ca. 10% og for proteseendokardit 20-30%. Risikoen for recidiv af klapproteseendokardit er 10-20%.

Vanskelige behandlingstilfælde

Endokardit med vedvarende febrilia

Ifølge ældre opgørelser bliver ca. ¾ af endokardit patienter afebrile i løbet af en uges relevant antibiotika behandling⁷¹. Vedvarende febrilia trods formodet relevant antibiotika behandling skyldes kun sjældent resistente bakterier⁷² – oftere er det et tegn på en komplikation; enten i hjertet (absces, pseudoaneurisme eller fistel) eller en perifer absces f.eks. i hjerne, knogler eller milt. Et større svensk arbejde⁷³ fandt en kardiell komplikation hos 56% af endokardit patienter med vedvarende feber ud over 7 dage trods relevant antibiotikabehandling. Ved vedvarende feber trods relevant antibiotikabehandling ud over en uge uden tegn på fald af CPR anbefales det derfor primært, at patienten undersøges for komplikationer. Dette indebærer TEE undersøgelse samt individuel bakterie og symptom vejledt udredning for evt. perifer absces. Skift af antibiotika kommer kun sjældent på tale hos disse patienter, og ikke før komplikationer til endokardit er forsøgt udelukket.

Recidiv feber under pågående behandling, efter at patienten har været afebril i en periode, skyldes omvendt kun sjældent manglende infektionskontrol^{72,73}. Dette ses hyppigst i 3.-4. behandlingsuge, og skyldes næsten altid overfølsomhed over for det givne antibiotikum. Denne tilstand er ofte ledsaget af stigende CRP og evt. eosinofili. Antibiotikaskift er her ofte nødvendig, men naturligvis bør kateterinfektion og komplikationer udelukkes ved f.eks. kateterskift og TEE.

- Vedvarende feber under relevant antibiotisk behandling skyldes oftest en bakteriel komplikation, mens recidiv feber oftest skyldes overfølsomhed over for det anvendte antibiotikum.

Tabel 4. Endokardit på native klapper eller hjerteklapprotoser forårsaget af staphylokokker.

Antibiotika	Dosis	Varighed af behandling
<i>Penicillin følsomme:</i>		
Penicillin G <i>plus</i> Gentamicin¶	5 mill.IE x 4 iv/døgn(65.000 IE/kg x 4) 3 mg/kg x 1 iv/døgn (max 240mg)	4-6 uger (6 uger ved protesemateriale) 4 dage
<i>Evt. suppl. med</i> Rifampicin† <i>eller</i> Fusidint	600mg x 2 p.o. (7 mg/kg x 2) 500mg x 3 p.o. (8 mg/kg x 3)	4-6 uger (6 uger ved protesemateriale) 4-6 uger (6 uger ved protesemateriale)
<i>Methicillin følsomme:</i>		
Dicloxacillin*** <i>plus</i> Gentamicin¶	2g x 4 iv/døgn(30 mg/kg x 4) 3 mg/kg x 1 iv/døgn (max 240mg)	4-6 uger (6 uger ved protesemateriale) 4 dage
<i>Evt. suppl. med</i> Rifampicin† <i>eller</i> Fusidint	600mg x 2 p.o. (7 mg/kg x 2) 500mg x 3 p.o. (8 mg/kg x 3)	4-6 uger (6 uger ved protesemateriale) 4-6 uger (6 uger ved protesemateriale)
<i>Ved Pc allergi:</i>		
Cefuroxim‡ <i>plus</i> Gentamicin¶	3g x 3 iv/døgn(45 mg/kg x 3) 3 mg/kg x 1 iv/døgn (max 240mg)	4-6 uger (6 uger ved protesemateriale) 4 dage
<i>Evt. suppl. med</i> Rifampicin† <i>eller</i> Fusidint	600mg x 2 p.o. (7 mg/kg x 2) 500mg x 3 p.o. (8 mg/kg x 3)	4-6 uger (6 uger ved protesemateriale) 4-6 uger (6 uger ved protesemateriale)
<i>Ved IgE medieret Pc allergi:</i>		
Vancomycin** <i>plus</i> Gentamicin¶	1g x 2 iv/døgn (15 mg/kg x 2) 3 mg/kg x 1 iv/døgn (max 240mg)	4-6 uger (6 uger ved protesemateriale) 4 dage
<i>Evt. suppl. med</i> Rifampicin† <i>eller</i> Fusidint	600mg x 2 p.o. (7 mg/kg x 2) 500mg x 3 p.o. (8 mg/kg x 3)	4-6 uger (6 uger ved protesemateriale) 4-6 uger (6 uger ved protesemateriale)
<i>Methicillin resistente:</i>		
Vancomycin** <i>plus</i> Gentamicin¶	1g x 2 iv/døgn (15 mg/kg x 2) 3 mg/kg x 1 iv/døgn (max 240mg)	4-6 uger (6 uger ved protesemateriale) 4 dage
<i>Evt. suppl. med</i> Rifampicin† <i>eller</i> Fusidint	600mg x 2 p.o. (7 mg/kg x 2) 500mg x 3 p.o. (8 mg/kg x 3)	4-6 uger (6 uger ved protesemateriale) 4-6 uger (6 uger ved protesemateriale)

Ca. 10% af *S. aureus* er Pc følsomme. Hvis MIC for Pc er < 0.1µg/ml vælges Pc i stedet for dicloxacillin.

†Rifampicin/fusidin: Ved endokardit på hjerteklapprotoser gives altid rifampicin eller fusidin.

***Dicloxacillin: Dosis reduktion til 4g ved kreatinin clearance < 20ml/min, vægt < 50kg, alder > 80år.

‡ Cefuroxim: Reduceret dosis ved nedsat nyrefunktion, estimeret kreatinin clearance 20-50ml/min: 50-75% af normal dosis, estimeret kreatinin clearance 10-20ml/min: 33% af normal dosis.

Vedrørende **Vancomycin: se fodnote til Tabel 1.

Vedrørende ¶ Gentamicin: se fodnote til Tabel 2.

Tabel 5. Endokardit på native klapper og hjerteklapprotoser forårsaget af HACEK (Haemophilus parainfluenza, Haemophilus aphrophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens og Kingella kingae).

Antibiotika	Dosis	Varighed af behandling
Ceftriaxon	2g x 1 iv/døgn (30 mg/kg)	4-6 uger (6 uger ved protesemateriale)
<i>Ved IgE medieret Pc allergi:</i> Ciprofloxacin	400mg x 2iv/døgn(6 mg/kg x 2)	4-6 uger (6 uger ved protesemateriale)

Tabel 6. Endokardit forårsaget af svampe på native klapper og hjerteklapprotese.

Antibiotika	Dosis	Varighed af behandling
Liposomt Amphotericin B eller Caspofungin	4mg/kg x 1 iv/døgn 50mg x 1	≥8 uger, efterfulgt af po. behandling ≥8 uger, efterfulgt af po. behandling

Caspofungin foretrækkes ved nedsat nyrefunktion. Per oral behandling: Fluconazol 400 mg x 1 (5 mg/kg) eller voriconazol 200 mg x 2 (7 mg/kg x 2) afhængig af resistens, fortsættes evt. livslangt.

Tabel 7. Empirisk initialbehandling samt behandling af dyrkningsnegativ endokardit.

Antibiotika	Dosis	Varighed af behandling
<i>Native klapper:</i> Penicillin plus Gentamicin¶	5 MIE x 4 iv/døgn (65000 IE/kg x 4) 3 mg/kg x 1 iv/døgn (max 240mg)	4-6 uger 2 uger
<i>Ved penicillin allergi eller mistanke om S. aureus eller Gram-negativ infektion:</i> Imipenem* plus Gentamicin¶	1 g x 4 iv/døgn (15 mg/kg x 4) 3 mg/kg x 1 iv/døgn (max 240mg)	4-6 uger 2 uger
<i>Ved type-1 penicillin allergi:</i> Vancomycin plus Gentamicin¶	1 g x 2 iv/døgn (15 mg/kg x 2) 3 mg/kg x 1 iv/døgn (max 240mg)	4-6 uger 2 uger
<i>Hjerteklapprotoser:</i> Vancomycin** plus Gentamicin¶ Suppl. med Rifampicin eller Fusidint‡	1 g x 2 iv/døgn (15 mg/kg x 2) 3 mg/kg x 1 iv/døgn (max 240mg) 600 mg x 2 (7 mg/kg x 2) po 500mg x 3 p.o. (8 mg/kg x 3)	6 uger 2 uger 6 uger 6 uger

Empirisk behandling gives til der er svar på bloddyrknings, hvorefter behandlingen ændres i overensstemmelse med dyrkningsresultatet.
Vedrørende *Imipenem ved nedsat nyrefunktion: se fodnote til Tabel 1. Imipenem kan erstattes af meropenem (2g x 3, 25mg/kg), men dokumentationen er bedst for imipenem. Meropenem dosis ved estimeret kreatinin clearance 30-10 ml/min: 1g x 2. Ved estimeret kreatinin clearance < 10ml/min: 1g x 2 (mål s-koncentration dalværdi).
Vedrørende **Vancomycin se fodnote til Tabel 1.
Vedrørende ¶ Gentamicin, se fodnote til Tabel 2.
Vedrørende ‡ Cefuroxim, se fodnote til Tabel 4.

Ved endokardit forårsaget af mikroorganismer, der ikke er nævnt i ovenstående tabeller, konfereres med mikrobiologisk og evt. med infektionsmedicinsk afdeling.

Referencer

- Horstkotte D, Follath F, Gutschik E et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004 February;25(3):267-76.
- Foghsgaard J, Pedersen SA, Launbjerg J. [Incidence and diagnosis of infectious endocarditis in Frederiksberg county, 1990-2000]. *Ugeskr Laeger* 2004 June 14;166(25):2446-50.
- Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA* 2005 June 22;293(24):3022-8.
- Cecchi E, Forno D, Imazio M et al. New trends in the epidemiological and clinical features of infective endocarditis: results of a multicenter prospective study. *Ital Heart J* 2004 April;5(4):249-56.
- Nissen H, Nielsen PF, Frederiksen M, Helleberg C, Nielsen JS. [Endocarditis-clinical picture of native valve infection]. *Ugeskr Laeger* 1994 August 8;156(32):4576-9.
- Rohmann S, Erbel R, Gorge G et al. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992 April;13(4):446-52.
- Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001 November 1;345(18):1318-30.
- Spirito P, Rapezzi C, Bellone P et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation* 1999 April 27;99(16):2132-7.
- Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1995 May 15;75(15):1028-32.
- Abbott KC, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron* 2002 June;91(2):203-9.
- Ruttmann E, Bonatti H, Legit C et al. Severe endocarditis in transplant recipients-an epidemiologic study. *Transpl Int* 2005 June;18(6):690-6.
- Frontera JA, Graddon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000 February;30(2):374-9.
- Hoën B, Alla F, Selton-Suty C et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002 July 3;288(1):75-81.
- Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995 November;74(6):324-39.
- Duval X, Selton-Suty C, Alla F et al. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2004 July 1;39(1):68-74.
- Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995 January 5;332(1):38-44.
- Tornos P, lung B, Permyer-Miralda G et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005 May;91(5):571-5.
- Millar BC, Moore JE. Antibiotic prophylaxis, body piercing and infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2004 February;53(2):123-6.
- Satchithananda DK, Walsh J, Schofield PM. Bacterial endocarditis following repeated tattooing. *Heart* 2001 January;85(1):11-2.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service. Am J Med* 1994 March;96(3):200-9.
- Bayer AS, Ward JI, Ginzton LE, Shapiro SM. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994 March;96(3):211-9.
- Hoën B, Selton-Suty C, Danchin N et al. Evaluation of the Duke criteria versus the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1995 October;21(4):905-9.
- Dodds GA, Sexton DJ, Durack DT, Bashore TM, Corey GR, Kisslo J. Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1996 February 15;77(5):403-7.
- Hoën B, Beguinton I, Rabaud C et al. The Duke criteria for diagnosing infective endocarditis are specific: analysis of 100 patients with acute fever or fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1996 August;23(2):298-302.
- Nettles RE, McCarty DE, Corey GR, Li J, Sexton DJ. An evaluation of the Duke criteria in 25 pathologically confirmed cases of prosthetic valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 1997 December;25(6):1401-3.
- Stockheim JA, Chadwick EG, Kessler S et al. Are the Duke criteria superior to the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis in children? *Clin Infect Dis* 1998 December;27(6):1451-6.
- Heiro M, Nikoskelainen J, Hartiala JJ, Saraste MK, Kotilainen PM. Diagnosis of infective endocarditis. Sensitivity of the Duke vs von Reyn criteria. *Arch Intern Med* 1998 January 12;158(1):18-24.
- Gagliardi JP, Nettles RE, McCarty DE, Sanders LL, Corey GR, Sexton DJ. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria and the Duke Endocarditis Database. *Clin Infect Dis* 1998 May;26(5):1165-8.
- Fowler VG, Jr, Olsen MK, Corey GR et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003 September 22;163(17):2066-72.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000 April;30(4):633-8.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005 June 14;111(23):e394-e434.
- Birmingham GD, Rahko PS, Ballantyne F, III. Improved detection of infective endocarditis with transoesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1992 March;123(3):774-81.
- Erbel R, Rohmann S, Drexler M et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transoesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J* 1988 January;9(1):43-53.
- Shapiro SM, Young E, De GS et al. Transoesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. *Chest* 1994 February;105(2):377-82.
- Reynolds HR, Jagen MA, Tunick PA, Kronzon I. Sensitivity of transthoracic versus transoesophageal echocardiography for the detection of native valve vegetations in the modern era. *J Am Soc Echocardiogr* 2003 January;16(1):67-70.
- Daniel WG, Mugge A, Grote J et al. Comparison of transthoracic and transoesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am J Cardiol* 1993 January 15;71(2):210-5.
- Taams MA, Gusenhoven EJ, Bos E et al. Enhanced morphological diagnosis in infective endocarditis by transoesophageal echocardiography. *Br Heart J* 1990 February;63(2):109-13.
- Wemer M, Andersson R, Olaison L, Hogevik H. A clinical study of culture-negative endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2003 July;82(4):263-73.
- Choussat R, Thomas D, Isnard R et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis; clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. Perivalvular Abscesses French Multicentre Study. *Eur Heart J* 1999 February;20(3):232-41.
- Daniel WG, Mugge A, Martin RP et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transoesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991 March 21;324(12):795-800.
- Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA et al. Usefulness of transoesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994 June;89(6):2684-7.
- Victor F, De PC, Camus C et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart* 1999 January;81(1):82-7.
- Winslow T, Foster E, Adams JR, Schiller NB. Pulmonary valve endocarditis: improved diagnosis with biplane transoesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1992 March;5(2):206-10.
- San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almeria C, Sanchez-Harguindey L. Transoesophageal echocardiography in rightsided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993 April;21(5):1226-30.
- Greaves K, Mou D, Patel A, Celemajer DS. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart* 2003 March;89(3):273-5.
- Kuruppu JC, Corretti M, Mackowiak P, Roghmann MC. Overuse of transthoracic echocardiography in the diagnosis of native valve endocarditis. *Arch Intern Med* 2002 August 12;162(15):1715-20.
- Fowler VG, Jr, Li J, Corey GR et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997 October;30(4):1072-8.
- Herrero IA, Rouse MS, Piper KE, Al-yaseen SA, Steckelberg JM, Patel R. Reevaluation of *Streptococcus bovis* endocarditis cases from 1975 to 1985 by 16S ribosomal DNA sequence analysis. *J Clin Microbiol* 2002 October;40(10):3848-50.
- Pedersen SA, Foghsgaard J, Launbjerg J. [Infectious endocarditis in the county of Frederiksberg, 1990-2000. Clinical findings and prognostic aspects]. *Ugeskr Laeger* 2004 June 14;166(25):2441-6.
- Seibaek MB, Olsen E, Hoier-Madsen K, Hansen PF. [Bacterial endocarditis at a county hospital department, 1983-1992. Prognosis in relation to bacteriology, disease localization and treatment]. *Ugeskr Laeger* 1994 October 10;156(41):6028-32.
- Kjerulf A, Tvede M, Aldershvile J, Hoiby N. Bacterial endocarditis at a tertiary hospital-how do we improve diagnosis and delay of treatment? A retrospective study of 140 patients. *Cardiology* 1998;89(2):79-86.
- Benn M, Hagelskjaer LH, Tvede M. Infective endocarditis, 1984 through 1993: a clinical and microbiological survey. *J Intern Med* 1997 July;242(1):15-22.
- Olaison L, Belin L, Hogevik H, Alestig K. Incidence of beta-lactam induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1999 March 22;159(6):607-15.
- Dickinson G, Rodriguez K, Arcey S, Alea A, Greenman R. Efficacy of imipenem/cilastatin in endocarditis. *Am J Med* 1985 June 7;78(6A):117-21.
- Graham JC, Gould FK. Role of amino-glycosides in the treatment of bacterial endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2002 March;49(3):437-44.
- Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2003 March 1;36(5):615-21.
- Elliott TS, Foweraker J, Gould FK, Perry JD, Sandoe JA. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2004 December;54(6):971-81.
- Tam VH, Preston SL, Briceand LL. Once-daily aminoglycosides in the treatment of gram-positive endocarditis. *Ann Pharmacother* 1999 May;33(5):600-6.
- Gavalda J, Cardona PJ, Almirante B et al. Treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* using once-daily dosing regimen of gentamicin plus simulated profiles of ampicillin in human serum. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 January;40(1):173-8.
- Houlihan HH, Stokes DP, Rybak MJ. Pharmacodynamics of vancomycin and ampicillin alone and in combination with gentamicin once daily or thrice daily against *Enterococcus faecalis* in an in vitro infection model. *J Antimicrob Chemother* 2000 July;46(1):79-86.
- Lopez P, Gavalda J, Martin MT et al. Efficacy of teicoplanin-gentamicin given once a day on the basis of pharmacokinetics in humans for treatment of enterococcal experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 May;45(5):1387-93.
- Marangos MN, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. Influence of gentamicin dosing interval on the efficacy of penicillin-containing regimens in experimental *Enterococcus faecalis* endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1997 April;39(4):519-22.
- Ross GH, Hovde LB, Ibrahim YH, Rotschafer JC. In vitro pharmacodynamic analysis of single daily dosing versus conventional dosing of gentamicin administered with penicillin against *Enterococcus faecalis*. *Pharmacotherapy* 2001 December;21(12):1479-85.
- Schwank S, Blaser J. Once-versus thrice-daily netilmicin combined with amoxicillin, penicillin, or vancomycin against *Enterococcus faecalis* in a pharmacodynamic in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 October;40(10):2258-61.
- Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000 October 9;160(18):2781-7.
- Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE et al. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996 April;61(4):1125-9.
- Thuny F, Disalvo G, Belliard O et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005 July 5;112(1):69-75.
- Delahaye F, Celard M, Roth O, De GG. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart* 2004 June;90(6):618-20.
- Ruttmann E, Legit C, Poeltl G et al. Mitral valve repair provides improved outcome over replacement in acute infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 September;130(3):765-71.
- Sternik L, Zehr KJ, Orszulak TA, Mullany CJ, Daly RC, Schaff HV. The advantage of repair of mitral valve in acute endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2002 January;11(1):91-7.
- Lederman MM, Sprague L, Wallis RS, Ellner JJ. Duration of fever during treatment of infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1992 January;71(1):52-7.
- Blumberg EA, Robbins N, Adimora A, Lowy FD. Persistent fever in association with infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992 December;15(6):983-90.
- Olaison L, Hogevik H, Alestig K. Fever, C-reactive protein, and other acute-phase reactants during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1997 April 28;157(8):885-92.
- Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term followup after infective endocarditis. *Am Heart J* 2001 January;141(1):78-86.
- Tornos MP, Permyer-Miralda G, Olona M et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in nonaddicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992 October 1;117(7):567-72.
- Verheul HA, van den Brink RB, van VT, Moulign AC, Duren DR, Dunning AJ. Effects of changes in management of active infective endocarditis on outcome in a 25-year period. *Am J Cardiol* 1993 September 15;72(9):682-7.
- Delahaye F, Ecohard R, De GG et al. The long term prognosis of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995 April;16 Suppl B:48-53.
- Romano G, Carozza A, Della CA et al. Native versus primary prosthetic valve endocarditis: comparison of clinical features and long-term outcome in 353 patients. *J Heart Valve Dis* 2004 March;13(2):200-8.
- Camus C, Leprot C, Raffi F, Michelet C, Cartier F, Vilde JL. Sustained bacteremia in 26 patients with a permanent endocardial pacemaker: assessment of wire removal. *Clin Infect Dis* 1993 July;17(1):46-55.
- Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991 November 1;18(5):1191-9.
- Mugge A. Echocardiographic detection of cardiac valve vegetations and prognostic implications. *Infect Dis Clin North Am* 1993 December;7(4):877-98.
- Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981 April;94(4 pt 1):505-18.
- Harris KM, Li DY, ECuyer P et al. The prospective role of transoesophageal echocardiography in the diagnosis and management of patients with suspected infective endocarditis. *Echocardiography* 2003 January;20(1):57-62.
- Lutas EM, Roberts RB, Devereux RB, Prieto LM. Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986 July;112(1):107-13.

- 85 Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991 April 15;114(8):635-40.
- 86 Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, Nichols TR, Beck GJ. Neurologic complications of endocarditis: a 12-year experience. *Neurology* 1989 February;39(2 Pt 1):173-8.
- 87 Buda AJ, Zoltz RJ, LeMire MS, Bach DS. Prognostic significance of vegetations detected by two-dimensional echocardiography in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986 December;112(6):1291-6.
- 88 Vuille C, Nidorf M, Weyman AE, Picard MH. Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. *Am Heart J* 1994 December;128(6 Pt 1):1200-9.
- 89 Di SG, Habib G, Pergola V et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001 March 15;37(4):1069-76.
- 90 Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a metaanalysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997 June;10(5):562-8.
- 91 De CS, Magni G, Beni S et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997 October 15;80(8):1030-4.
- 92 Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989 September;14(3):631-8.
- 93 Acar J, Michel PL, Varenne O, Michaud P, Rafik T. Surgical treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995 April;16 Suppl B:94-8.
- 94 Espersen F, Frimodt-Moller N, Rosdahl VT, Jessen O, Faber V, Rosendal K. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with hematological malignancies and/or agranulocytosis. *Acta Med Scand* 1987;222(5):465-70.
- 95 Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for acute renal failure in bacterial endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002 May 1;39(9):1489-95.
- 96 Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkoete D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001 November;10(6):703-11.
- 97 Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003 April 16;289(15):1933-40.
- 98 Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003 May;21(2):273-viii.
- 99 Weisse AB, Khan MY. The relationship between new cardiac conduction defects and extension of valve infection in native valve endocarditis. *Clin Cardiol* 1990 May;13(5):337-45.
- 100 DiNubile MJ. Heart block during bacterial endocarditis: a review of the literature and guidelines for surgical intervention. *Am J Med Sci* 1984 May;287(3):30-2.
- 101 DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhilber DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1986 December 1;58(13):1213-7.
- 102 Truninger K, tettenhofer Jost CH, Seifert B et al. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart* 1999 December;82(6):714-20.
- 103 Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998 February;49(2):96-101.
- 104 Nadjji G, Remadi JP, Covaux F et al. Comparison of clinical and morphological characteristics of Staphylococcus aureus endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart* 2005 July;91(7):932-7.
- 105 Wolff M, Witczitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995 September;108(3):688-94.
- 106 Ting W, Silverman NA, Arzouman DA, Levitsky S. Splenic septic emboli in endocarditis. *Circulation* 1990 November;82(5 Suppl):IV105-IV109.
- 107 Robinson SL, Saxe JM, Lucas CE, Arbulu A, Ledgerwood AM, Lucas WF. Splenic abscess associated with endocarditis. *Surgery* 1992 October;112(4):781-6.
- 108 Middlemost S, Wisenbaugh T, Meyerowitz C et al. A case for early surgery in native leftsided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991 September;18(3):663-7.
- 109 Carpenter JL. Perivalvular extension of infection in patients with infective endocarditis. *Rev Infect Dis* 1991 Jan;13(1):127-38.
- 110 Anguera I, Miro JM, Vilacosta I et al. Aortocavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J* 2005 February;26(3):288-97.
- 111 Chambers HF, Morris DL, Tauber MG, Modin G. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. *Ann Intern Med* 1987 June;106(6):833-6.
- 112 Moon MR, Stinson EB, Miller DC. Surgical treatment of endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997 November;40(3):239-64.
- 113 Wilson WR, Giuliani ER, Danielson GK, Geraci JE. Management of complications of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982 March;57(3):162-70.
- 114 Abraham J, Veledar E, Lerakis S. Comparison of frequency of active infective endocarditis by echocardiography in patients with bacteremia with and without human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol* 2003 June 15;91(12):1500-3, A9.
- 115 Camarata PJ, Latchaw RE, Rufenacht DA, Heros RC. Intracranial aneurysms. *Invest Radiol* 1993 April;28(4):373-82.
- 116 Clare CE, Barrow DL. Infectious intracranial aneurysms. *Neurosurg Clin N Am* 1992 July;3(3):551-66.
- 117 White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology* 2001 June;219(3):739-49.
- 118 Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice JP et al. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Radiology* 2002 February;222(2):389-96.
- 119 Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratlai N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000 October 17;133(8):604-8.
- 120 Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevis H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis* 2004;36(9):674-9.
- 121 Cacoub P, Nataf P, Nataf P et al. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1998 August 15;82(4):480-4.
- 122 Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003 September 3;42(5):775-80.
- 123 Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to Staphylococcus aureus: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999 March 8;159(5):473-5.
- 124 Delahaye JP, Poncet P, Malquart V, Beaune J, Gare JP, Mann JM. Cerebrovascular accidents in infective endocarditis: role of anticoagulation. *Eur Heart J* 1990 December;11(12):1074-8.
- 125 Witczitz S, Wolff M, Chastang C, Regnier B, Vachon F. [Prognostic factors of prosthetic valve endocarditis. Apropos of 122 cases]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996 June;89(6):671-7.
- 126 Andrews MM, Von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001 July 15;33(2):203-9.
- 127 Monteiro CA, Cobbs CG. Outpatient Management of Infective Endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2001 August;3(4):319-27.
- 128 Gordon RJ, Lowy FD. Bacterial infections in drug users. *N Engl J Med* 2005 November 3;353(18):1945-54.
- 129 Alestig K, Hogevis H, Olaison L. Infective endocarditis: a diagnostic and therapeutic challenge for the new millennium. *Scand J Infect Dis* 2000;32(4):343-56.
- 130 Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002 January 15;34(2):159-66.
- 131 Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA. Staphylococcus aureus endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. *Medicine (Baltimore)* 1983 May;62(3):170-7.
- 132 Ribera E, Miro JM, Cortes E et al. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998 October 12;158(18):2043-50.
- 133 Martin-Davila P, Navas E, Fortun J et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J* 2005 November;150(5):1099-106.
- 134 Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriological findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1995 August 7;155(15):1641-8.
- 135 Young GP, Hedges JR, Dixon L, Reeves J. Inability to validate a predictive score for infective endocarditis in intravenous drug users. *J Emerg Med* 1993 January;11(1):1-7.
- 136 Marantz PR, Linzer M, Feiner CJ, Fein-stein SA, Kozin AM, Friedland GH. Inability to predict diagnosis in febrile intravenous drug abusers. *Ann Intern Med* 1987 June;106(6):823-8.
- 137 Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. *Rev Infect Dis* 1986 May;8(3):374-96.
- 138 Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided Staphylococcus aureus endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996 December 15;125(12):969-74.
- 139 Heldman AW, Hartert TV, Ray SC et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996 July;101(1):68-76.
- 140 Trachiotis CD, Alexander EP, Benator D, Gharagozloo F. Cardiac surgery in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Ann Thorac Surg* 2003 October;76(4):1114-8.
- 141 Faber M, Frimodt-Moller N, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl V. Staphylococcus aureus endocarditis in Danish intravenous drug users: high proportion of leftsided endocarditis. *Scand J Infect Dis* 1995;27(5):483-7.
- 142 Valencia E, Miro J. Endocarditis in the setting of HIV infection. *AIDS Rev* 2004 April;6(2):97-106.
- 143 Losa JE, Miro JM, Del Rio A et al. Infective endocarditis not related to intravenous drug abuse in HIV-1-infected patients: report of eight cases and re-view of the literature. *Clin Microbiol Infect* 2003 January;9(1):45-54.
- 144 Benjamin DK, Jr, Miro JM, Hoen B et al. Candida endocarditis: contempo-rary cases from the International Col-laboration of Infectious Endocarditis Merged Database (ICE-md). *Scand J Infect Dis* 2004;36(6-7):453-5.
- 145 Chong T, Alejo DE, Greene PS et al. Cardiac valve replacement in human immunodeficiency virus-infected patients. *Ann Thorac Surg* 2003 August;76(2):478-80.
- 146 Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993 February;87(2 Suppl):I121-I126.
- 147 Shah P, Singh WS, Rose V, Keith JD. Incidence of bacterial endocarditis in ventricular septal defects. *Circulation* 1966 July;34(1):127-31.
- 148 Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grownup congenital heart (CUCH) population. *Eur Heart J* 1998 January;19(1):166-73.
- 149 Di FS, Semiond B, Celard M et al. [Characteristics of infectious endocarditis in ventricular septal defects in children and adults]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004 May;97(5):507-14.
- 150 Child JS, Perloff JK. Infective Endocarditis: Risks and Prophylaxis. In: Perloff JK, Child JS, editors. *Congenital Heart Disease in Adults*. Philadelphia: W B Saunders; 1991. p. 129-43.
- 151 Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. *JAMA* 1998 February 25;279(8):599-603.
- 152 Anguera I, Miro JM, Cabell CH et al. Clinical characteristics and outcome of aortic endocarditis with periannular abscess in the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am J Cardiol* 2005 October 1;96(7):976-81.
- 153 Miro JM, Anguera I, Cabell CH et al. Staphylococcus aureus native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2005 August 15;41(4):507-14.
- 154 McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med* 2005 July;118(7):759-66.
- 155 Mullany CJ, Chua YL, Schaff HV et al. Early and late survival after surgical treatment of culturepositive active endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1995 June;70(6):517-25.
- 156 Pompilio G, Brockmann C, Bruneau M et al. Longterm survival after aortic valve replacement for native active infective endocarditis. *Cardiovasc Surg* 1998 April;6(2):126-32.
- 157 Castillo JC, Anguita MP, Torres F et al. Longterm prognosis of early and late prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol* 2004 May 1;93(9):1185-7.
- 158 Schulz R, Werner GS, Fuchs JB et al. Clinical outcome and echocardiographic findings of native and prosthetic valve endocarditis in the 1990's. *Eur Heart J* 1996 February;17(2):281-8.
- 159 Tornos P, Almirante B, Olona M et al. Clinical outcome and longterm prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis* 1997 March;24(3):381-6.
- 160 Guerra JM, Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Almirante B, Murtra M, Soler-Soler J. Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart* 2001 July;86(1):63-8.
- 161 Habib G, Tribouilloy C, Thuny F et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005 July;91(7):954-9.
- 162 Aranki SF, Santini F, Adams DH et al. Aortic valve endocarditis. Determinants of early survival and late morbidity. *Circulation* 1994 November;90(5 Pt 2):II175-II182.
- 163 Aranki SF, Adams DH, Rizzo RJ et al. Determinants of early mortality and late survival in mitral valve endocarditis. *Circulation* 1995 November 1;92(9 Suppl):II143-II149.
- 164 Lytle BW, Priest BP, Taylor PC et al. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 January;111(1):198-207.
- 165 Delay D, Pellerin M, Carrier M et al. Immediate and longterm results of valve replacement for native and prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2000 October;70(4):1219-23.
- 166 Alexiou C, Langley SM, Stafford H, Haw MP, Livesey SA, Monro JL. Surgical treatment of infective mitral valve endocarditis: predictors of early and late outcome. *J Heart Valve Dis* 2000 May;9(3):327-34.
- 167 Gulbins H, Kilian E, Roth S, Uhlrig A, Kreuzer E, Reichart B. Is there an advantage in using homografts in patients with acute infective endocarditis of the aortic valve? *J Heart Valve Dis* 2002 July;11(4):492-7.
- 168 Siniawski H, Lehmkuhl H, Weng Y et al. Stentless aortic valves as an alternative to homografts for valve replacement in active infective endocarditis complicated by ring abscess. *Ann Thorac Surg* 2003 March;75(3):803-8.

Afsender:
Dansk Cardiologisk Selskab
Hauser Plads 10
1127 K

Returneres ved varig adresseændring

