

Ny behandlingsregim kan bli möjlig vid infektiös endokardit

KORTARE INTRAVENÖS ANTIBIOTIKABEHANDLING FÖLJS AV PERORAL ANTIBIOTIKAKUR – MINDRE SLUTENVÅRD KRÄVS

Resultaten från den nyligen publicerade POET-studien (Partially oral endocarditis treatment) utmanar den rådande dogmen att infektiös endokardit ska behandlas med långvarig administration av intravenösa antibiotika [1]. Resultaten från POET-studien kan tolkas som att infektiös endokardit i utvalda fall kan behandlas med inledande intravenös antibiotikabehandling följt av peroral antibiotika.

Infektiös endokardit är en sjukdom som i den preantibiotiska eran associerades med utdraget lidande, långvarig feber, tilltagande hjärtsvikt, skov med emboliseringar till olika kroppsorgan och slutligen död. Den nuvarande behandlingsprincipen med intravenös antibiotikabehandling etablerades när penicillin kom, och en rapport om de första framgångsrikt behandlade fallen publicerades 1944 [2].

Tillgången på penicillin var dock begränsad, och därför studerades om det var bättre att ge en viss total mängd penicillin (5 miljoner enheter, motsvarande 3 gram) under 5 eller 20 dygn. Om penicillin gav under 5 dygn botades inga patienter, medan 44 procent botades om samma mängd gavs under 20 dygn. I nästa serie av behandlingar kunde man visa att andelen botade patienter ökade från 35 till 55 procent om



Magnus Rasmussen, professor,

specialistläkare, verksamhetsområde infektionssjukdomar, Skånes universitetssjukvård, Lund
 ● magnus.rasmussen@med.lu.se



Andreas Berge, med dr,

överläkare, patientområde infektion, Karolinska universitetssjukhuset, Solna



Lars Olaison, docent,

överläkare, infektionskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

man gav 0,5 megaenheter (motsvarande 0,3 gram) i stället för 0,1 megaenheter penicillin per dygn under 28 dagar [3]. En behandling etablerades där höga doser antibiotika gavs under långa perioder.

Enstaka rapporter om att kortare intravenös behandling kunde vara tillräcklig för bot publicerades tidigt [4]. Det prövades också att kombinera peroral behandling med penicillin med intramuskulär injektion av en aminoglykosid [5]. Resultaten från dessa studier var lovande, men långvarig behandling med intravenösa antibiotika blev den allmänt accepterade principen.

Betalaktamreaktion – ett problem

Med bättre tillgång på penicillin under 1960- och 1970-talen ökade given dygnsdos från de – med dagens mått – osannolikt låga nivåerna till dygnsdoser på 12–24 gram. Biverkningar som neutropeni, som tvingade fram avbrott i penicillinbehandling-

en, blev ett problem hos närmare hälften av penicillinbehandlade patienter.

Efter hand kunde man fastställa att detta inte var betingat av någon klassisk allergisk reaktion och att det alltid krävdes mer än 14 dagars intravenös behandling för att denna sk betalaktamreaktion skulle uppträda [6].

Inget talar för just intravenös behandling

Försvare av traditionen med långvarig intravenös antibiotikabehandling lyfter gärna fram att höga doser behövs för att penetrera den vegetation där bakterier finns vid infektiös endokardit. Stödet för en penetrationsproblematik är relativt svagt och kommer framför allt från äldre in vitro-studier [7].

Relevanta studier med penicillin från in vivo-liknande förhållanden saknas, och det är därför svårt att uttala sig om huruvida diffusionen i vegetationen är en relevant faktor. Det har också hävdats att värd-

försvar inte kan avdöda bakterierna i vegetationen. Obehandlad infektiös endokardit är mycket svår för kroppen att hantera, och det finns t ex stöd för att antikroppar mot bakterier inte kan diffundera in till bakterier i en vegetation [8]. Av detta skäl har det ofta hävdats att baktericida antibiotika, såsom betalaktamer, är nödvändiga vid endokardit.

Vidare framförs ofta hypotesen att bakterierna vid endokardit är i ett speciellt metaboliskt tillstånd liknande det som ses då bakterier bildar biofilm på främmande material. I biofilm bildar bakterier ett eget matrix, där de är metaboliskt inaktiva och otillgängliga för antibiotikaavdödning.

En del antibiotika, särskilt rifampicin, har visats vara effektiva vid andra infektioner där bakterier bildar biofilm. Sådana antibiotika framhålls ibland som möjligt

»Det framkom alltså ingenting som talade för att peroral behandling var sämre än intravenös.«

effektiva vid endokardit i protesklaff. Det finns klinisk erfarenhet av sådan behandling, men vetenskapligt stöd saknas.

Erfarenheten och det vetenskapliga stödet för att betalaktamer är effektiva vid endokardit med känsliga bakterier är mycket starkt, men givet att doseringen är adekvat finns det ingenting som egentligen talar för att antibiotika ska ges just intravenöst vid endokardit.

Behovet av slutenvård kan minska

I Sverige är dödligheten i infektiös endokardit ca 10 procent, vilket i en internationell jämförelse är en låg siffra. Så varför skulle man ändra på en fungerande behandlingsstrategi? Ett viktigt skäl är

HUVUDBUDSKAP

- Intravenös antibiotikabehandling följt av peroral är säker för utvalda patienter med infektiös endokardit.
- Peroral behandling ska i nuläget ske med två antibiotikapreparat under strukturerad uppföljning.
- Formerna för antibiotikabehandling vid endokardit kommer i framtiden sannolikt att variera.

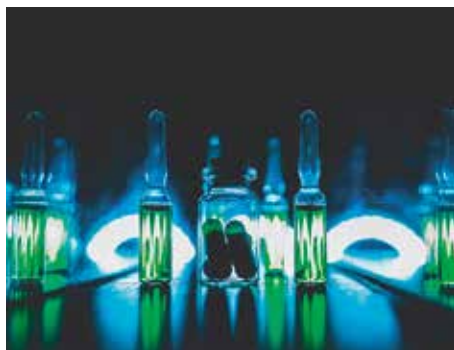


Foto: Shutterstock/TT

I en nära framtid kanske intravenösa antibiotika inte är allena rådande vid behandling av infektiös endokardit. Den danska POET-studien visar nämligen att utfallet för vissa patienter tycks vara minst lika bra med en kortare intravenös antibiotikabehandling följt av behandling med två perorala antibiotika-preparat.

att en del patienter är relativt friska för övrigt och att det endast är på grund av antibiotikabehandlingen som de behöver vistas på sjukhus.

Att administrera antibiotika på annat sätt än intravenöst inom slutenvård gör att en del patienter med infektiös endokardit skulle kunna vistas i hemmet i stället. Att tillgången på slutenvårdsplatser ständigt minskar är också en anledning till att alternativ till traditionell behandling vid endokardit har undersökts.

Internationellt har parenteral antibiotikabehandling i hemmet (outpatient antibiotic treatment; OPAT) blivit vanlig vid endokardit [9]. Också i Sverige har parenteral antibiotikabehandling getts i hemmet, men inte till någon stor andel av patienterna.

Den andra uppenbara strategin för att undvika inneliggande vård vid endokardit är givetvis att byta den intravenösa behandlingen mot peroral. Detta har tidigare inte prövats i någon omfattning i Sverige, och endast ett fåtal mindre retrospektiva studier finns sedan tidigare på området [10-13].

Djävrt avstamp i POET-studien

Den danska POET-studien tar ett djävrt avstamp i att undersöka om byte till peroral antibiotikabehandling efter minst 10 dagars intravenös behandling vid endokardit orsakad av stafylokokker, enterokocker eller streptokocker är sämre än dansk standardterapi (som liknar svenska riktlinjer). Patienter med vänstersidig endokardit inkluderades, och de som, enligt strikta kriterier, ansågs stabila randomiserades till antingen standardbehandling eller peroral behandling.

Designen var non-inferiority, och utfallsmåttet var sammansatt av en kombination av död, oplanerad kirurgi, återfall av bakteriemi och embolisk händelse. Man screenade 1954 patienter, och efter bortfall randomiserades 400. Byte till peroral behandling skedde efter i median 17 dagar, och patienterna med peroral behandling monitorerades tätt med kliniska kontroller, blodprov och bestämning av antibiotikakoncentration.

Det primära negativa utfallet uppkom hos 24 (12 procent) av patienterna i den intravenöst behandlade gruppen och hos 18 (9 procent) patienter i den peroralt behandlade gruppen.

Det framkom alltså ingenting som talade för att peroral behandling var sämre än intravenös. Det var fler som dog i gruppen som fick intravenös behandling; i övrigt var antalet utfall närmast identiskt mellan grupperna.

Liten del av patienterna randomiserades

Peroral behandling gavs alltid med två olika antibiotika med effekt mot den isolerade stammen upp till 4 gånger per dygn. Många olika kombinationer accepterades i studien, och koncentrationsbestämningar av antibiotika gjordes vid fastställda tidpunkter. Data från dessa koncentrationsbestämningar redovisas bristfälligt, men det anges att endast 7 patienter inte uppnådde målkoncentrationen för ett av preparaten. En del av målkoncentrationerna, framför allt den för dikloxacillin, var satt lägre än vad svensk expertis brukar förorda.

Trots att studien är relativt stor blev antalet fall som behandlades för infektiös endokardit med en given patogen med en given antibiotikakombination lågt. Dessutom var det endast en liten del av alla de patienter som screenades som i slutändan randomiserades.

Det största antalet patienter hade alfastreptokock- eller enterokockorsakad endokardit, och där fanns det bra perorala antibiotikaalternativ.

Infektionsläkarföreningens förslag

Svenska infektionsläkarföreningens expertgrupp för endokardit har därför föreslagit att man, givet att strikta kriterier uppfylls, kan överväga delvis peroral behandling till patienter med alfastreptokock- eller enterokockorsakad endokardit i nativ klaff. Under den perorala behandlingstiden måste patienterna övervakas noggrant med täta polikliniska kontakter.

Antalet fall av stafylokokorsakad endokardit var relativt lågt, och det sammantaget med de tveksamheter som finns kring den farmakokinetiska profilen hos flukloxacillin och dikloxacillin gjorde att expertgruppen ansåg att det saknas till-

räckligt stöd för peroral behandling (pm tillgängligt via <http://infektion.net>).

Patientgrupperna med endokardit i protesklaff och på pacemaker-elektroder ansågs vara för små för att man ska kunna ge rekommendation om peroral behandling.

Kan ge paradigmskifte

Resultaten från POET-studien kan komma att leda till ett paradigmskifte. Trots att studien skulle kunna avfärdas på grund av heterogenitet i både orsakande agens, typ av endokardit och behandling visar den att det verkar gå minst lika bra för de patienter som får kortare intravenös behandling med uppföljande behandling med två perorala preparat som för de patienter som endast får intravenös antibiotikabehandling.

Fältet ligger nu öppet för det som många inom området länge känt är motiverat, nämligen att systematiskt studera om kortare intravenösa behandlingstider fungerar lika bra som de nuvarande. Sådana studier måste ske med noggrann övervakning så att patientsäkerheten inte äventyras. Studierna kommer sannolikt att resultera i att behandling av infektiös endokardit i en nära framtid ofta ges under kortare tid, delvis polikliniskt och delvis peroralt. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2019;116:FPZY

REFERENSER

1. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(5):415-24.
2. Loewe L, Rosenblatt P, Greene HJ, et al. Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis: report of seven consecutive successfully treated patients. *JAMA*. 1944;124(3):144-9.
3. Christie RV. Penicillin in subacute bacterial endocarditis. *Br Med J*. 1948;1(4539):1-4.
4. Hamburger M, Stein L. Streptococcus viridans subacute bacterial endocarditis; two week treatment schedule with penicillin. *J Am Med Assoc*. 1952;149(6):542-5.
5. Hamburger M, Kaplan S, Walker WF. Subacute bacterial endocarditis caused by penicillin-sensitive streptococci. Value of oral phenoxymethyl penicillin and intramuscular streptomycin. *JAMA*. 1961;175:554-7.
6. Olaison L, Belin L, Høgevik H, et al. Incidence of beta-lactam-induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med*. 1999;159(6):607-15.
7. McColm AA, Ryan DM. Penetration of beta-lactam antibiotics into cardiac vegetations, aorta and heart muscle in experimental Staphylococcus aureus endocarditis: comparison of ceftazidime, cefuroxime and methicillin. *J Antimicrob Chemother*. 1985;16(3):349-58.
8. McCormick JK, Tripp TJ, Dunny GM, et al. Formation of vegetations during infective endocarditis excludes binding of bacterial-specific host antibodies to Enterococcus faecalis. *J Infect Dis*. 2002;185(7):994-7.
9. Pericàs JM, Llopis J, González-Ramallo V, et al; GAMES Investigators. Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment (OPAT) for infective endocarditis: a prospective cohort study from the GAMES cohort. *Clin Infect Dis*. Epub 14 Jan 2019. doi: 10.1093/cid/ciz030.
10. 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;101(1):68-76.
11. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, et al. Treatment of right-sided Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet*. 1989;2(8671):1071-3.
12. Mzabi A, Kernéis S, Richaud C, et al. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(7):607-12.
13. Stamboulian D, Bonvehi P, Arevalo C, et al. Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Rev Infect Dis*. 1991;13(Suppl 2):S160-3.