

Fem fall av *C canimorsus* på kort tid vid Östersunds sjukhus

Capnocytophaga canimorsus är en gramnegativ stav som tillhör munfloran hos hund och katt [1]. Den beskrevs 1976 som orsak till meningit och sepsis efter hundbett [2] och finns väl beskriven som orsak till fulminant sepsis efter hundbett, i synnerhet hos individer med bortopererad mjälte eller alkoholmissbruk. 2010 publicerade kollegor vid infektionskliniken i Örebro en fallrapport, där ett fall med misstänkt meningit beskrevs [3]. Fall av endokardit är ovanliga [4, 5]. Inkubationstiden är vanligen kortare vid sepsis (1-4 dagar) än vid lokaliserad mjukdelsinfektion (4-14 dagar) [1]. Vid fallgenomgångar framkommer att ca 50-60 procent har anamnes på nyligt hundbett, medan 10-30 procent uppger mindre rivmärken, att de blivit slickade av hund eller enbart varit i kontakt med hund. Fall utan uppenbar djurkontakt förekommer. Incidensen för *C canimorsus*-bakteriemi har i europeiska studier angetts till 0,5-0,67 fall per miljon invånare [6]. På avdelningen för laboratoriemedicin vid Östersunds sjukhus identifierades 5 fall av *C canimorsus*-bakteriemi under 3 månader (juli till september) 2022. Senaste fallet dessförinnan inträffade 2015. Vi beskriver fallen, varav ett presenterade sig som meningit och ett bedömdes ha endokardit (Tabell 1).

FALL 1

En tidigare frisk kvinna i 60-årsåldern inkom med ambulans på grund av misstänkt kramp.

Hon hade påträffats okontaktbar med blå läppar av maken, som berättade att hon haft feber samt kraftig huvud- och nackvärk de senaste 2 dagarna. Hon vaknade till och gick själv ut till ambulansen, men var sig inte lik: hon kommunicerade inte verbalt och tedde sig rädd och misstänksam. Vid ankomst till akutmottagningen var hon febril, och i status noterades nackstyvhet, varför meningit misstänktes. Efter blododlingar gavs betametason 8 mg och meropenem 2 g. DT hjärna utföll normal, och lumbalpunktion genomfördes med klar likvor i utbyte. I likvor sågs pleocytos med polyövertikt förenlig med bakteriell meningit (Tabell 2). Tryckmätning visade ett likvortryck på 25 cm H₂O. Behandlingen fortsatte med betametason 8 mg × 4 och meropenem 2 g × 3. PCR-analys (Filmarray) av likvor utföll negativ för de 14 patogener som ingår i panelen. Patienten beskrev nytillkommen hörselnedsättning på vänster öra, vilket bekräftades med audiometri. Dag 4 kom larm om växt av långsmal gramnegativ stav i de anaeroba blododlingsflaskorna, och typen *C canimorsus* identifierades med masspektrometri (MALDI-TOF). För att smälta av från karbapenem, men fortsättningsvis ge ett preparat där det finns stor erfarenhet vid meningit samt där sannolik känslighet föreligger hos *C canimorsus*, byttes meropenem till cefotaxim 3 g × 4. Efter 4 dagars cefotaximbehandling tillkom makulösa kliande exantem över

Elin Hedman, överläkare, infektionskliniken, Östersunds sjukhus

Lisa Fohlin, överläkare, infektionskliniken, Östersunds sjukhus

Bengt Hellmark, med dr, mikrobiologi, laboratoriemedicin, Östersunds sjukhus

Olov Aspevall, överläkare, utredare, Folkhälsomyndigheten

Micael Widerström, docent, institutionen för klinisk mikrobiologi, Umeå universitet
 ● micael.widerstrom@umu.se

bålen och armarna samt stickningar i munnen, vilket tolkades som reaktioner på betalaktam. Behandlingen byttes därför tillbaka till meropenem 2 g × 3 med total behandlingstid på 14 dagar. Det framkom att hon har hund, men inte hade blivit biten eller umgåtts nära den. 16S rRNA-analysen (sekvensering av ribosomalt RNA för att bestämma vilken/vilka bakterier som finns i ett kliniskt prov) av likvor visade bakteriellt DNA tillhörande *C canimorsus*. Vid uppföljning efter en månad var patienten återställd förutom lätt kvarstående hörselnedsättning.

FALL 2

En tidigare väsentligen frisk kvinna i 80-årsåldern inkom till akutmottagningen med ett knappt dygns anamnes på feber, frossa, generell muskelvärk, enstaka diarréer och diffus buksmärta. Hon var högfebril (40,5 °C) och takypnoisk (32/min). Venös blodgas visade stegrad laktat (5,7 mmol/l). Efter odlingar gavs piperacillin-tazobaktam 4 g. På akutmottagningen sjönk hennes blodtryck, och hon flyttades till Iva med bild av multiorgansvikt och septisk chock. Blodanalys visade bild förenlig med koagulopati: TPK (trombocyter, partikelkoncentration) ned till 25 × 10⁹/l, PK (protrombinkomplex) 1,9 samt D-dimer >20 mg/l och akut njursvikt (estimerad GFR [kreatinin] sjönk till 16) (Tabell 2). Dag 2 larmades om växt av gramnegativa stavar i de anaeroba blododlingsflaskorna. Det framkom att patienten hade blivit nafsad av sin hund, som varit sjuk. Leverpåverkan sågs också i blodprov, och då hon även ömmade under höger arcus gjordes ett ultraljud där man såg en misstänkt kolecystitbild. Kolecystektomi utfördes, men gallblåsan såg perioperativt inte infekterad ut och bedömdes inte vara primärt fokus. Dag 4 visade typning av blodisolat *C canimorsus*. Samma dag noterades misstänkta septiska

HUVUDBUDSKAP

- Sepsis orsakad av *Capnocytophaga canimorsus* förekommer även hos individer som inte är immunsupprimerade.
- Majoriteten av dem som drabbas har nyligen haft kontakt med hund, men hundbett är inte nödvändigt.
- Blododlingar före antibiotikabehandling är avgörande för diagnostiken.
- Förstahandsbehandling vid hundbett är cefotaxim vid allvarlig infektion och amoxicillin-klavulansyra vid peroral behandling. *C canimorsus* är inte känslig för flukloxacillin.
- Rapporteringssystemet Svebar kan ge information om förekomsten av olika patogener på de mikrobiologiska laboratorier.

TABELL 1. 5 fall med *Capnocytophaga canimorsus*-infektion, med information om ålder, riskfaktor för allvarlig sjukdom, djurkontakt, manifestation, blododlingsfynd med tid till positivitet (TTP), antibiotikabehandling och utfall.

Kategori	Fall				
	1	2	3	4	5
Ålder/kön	60K	80K	60M	70K	80M
Riskfaktor ²	Nej	Nej	Ja	Nej	Ja
Djurkontakt	Hund, inget bett	Nafs av hund	Hundbett	Hundbett	Hund, inget bett
Diagnos	Meningit	Endokardit	Cellulit + bakteriem	Cellulit + bakteriem	Cellulit + bakteriem
Blododling, växt i antal flaskor	2/4	4/4	4/4	4/4	4/4
TTP	3 dagar 17 h	19 h	4 dagar 3 h	2 dagar 7 h	1 dag 23 h
Behandling efter odlingsvar	Cefotaxim	Ampicillin + ciprofloxacin	Amoxicillin-klavulansyra	Amoxicillin-klavulansyra	Klindamycin
Utfall 30 dagar efter utskrivning	Återställd frånsett lätt hörseldefekt	Återställd	Återställd	Återställd	Återställd

¹Åldern är avrundad till närmaste 10-tal.

²Riskfaktor för allvarlig sjukdom vid infektion med *C canimorsus*, exempelvis nedsatt immunförsvar på grund av sjukdom eller behandling, diabetes mellitus och splenektomi.

TABELL 2. Resultat från blod- och likvoranalyser, ankomstydnet, fall 1–5

Analys	Referensintervall	Fall				
		1	2	3	4	5
B-hemoglobin, g/l	117–153	154	111	119	128	129
B-leukocyter, 10 ⁹ /l	3,5–8,8	12,1	12,2	13,6	12,3	5,3
B-trombocyter, 10 ⁹ /l	165–387	160	56	226	213	123
CRP, mg/l	<5,0	344	188	160	112	174
PCT, µg/l	<0,5					19
PK (INR)	<1,2	1,1	1,6			
eGFR (kreatinin), ml/min/1,73 m ²	>60	90	49	>90	75	74
Csv-albumin, mg/l	<360	1252				
Csv/S-albuminkvot, 10 ⁻³	<8,9	42,6				
Csv-erytrocyter, 10 ⁶ /l	<1 000	<1 000				
Csv-glukos, mmol/l	2,8–4,2	1,9				
Csv/P-glukoskvot	>0,6	0,21				
Csv-laktat, mmol/l	1,2–2,4	11,0				
Csv-leukocyter, 10 ⁶ /l	<5	513				
Csv-LPK, poly, 10 ⁶ /l	<1	460				
Csv-LPK, mono, 10 ⁶ /l	<5	53				

PCT = prokalcitonin, PK = protrombinkomplex, Csv = cerebrospinalvätska.

embolier på tår. Undersökning med transesofagealt ultraljud gjordes dag 7 och visade en slängande vegetationssuspekt förändring (5 × 5 mm) på aortaklaffen. Den bedömdes som sannolik endokardit, och man bytte antibiotikum till ampicillin i kombination med ciprofloxacin. Då förändringen var liten och patienten var kliniskt förbättrad bedömdes toraxkirurgi inte indicerad. Vid upprepat transesofagealt ultraljud var den lilla förändringen kvar på aortaklaffen, men mindre mobil. Under vårdförloppet sågs en långsam men god klinisk förbättring och patienten skrevs ut efter

4 veckors intravenös behandling. Ekokardiografi vid utskrivning visade lindrig aortainsufficiens, och den lilla förändringen fanns kvar som en rest. En uppföljning planerades med ny ekokardiografi och klinisk kontroll 3 månader efter utskrivning.

FALL 3

En man i 60-årsåldern med metotrexatbehandlad systemsjukdom blev biten i handen av sin hund. Redan några timmar efter betten fick han en svullnad över handen, och efter 3 dagar tillkom rodnad och svullnad från metakarpofalangealeden upp 1 dm över underarmen samt feberkänsla, varför han sökte vårdcentralen. Han var lätt kallsvettig med temperaturen 38,3 °C (Tabell 2). Tillståndet bedömdes som cellulit, blododling togs och han erhöll 2 g cefotaxim intravenöst före transport till akutmottagningen. Ortopedjour fann inga tecken på ledengagemang. Såren spolades rent och han vårdades inläggande med bencyllin under ett dygn och skrevs sedan ut med amoxicillin-klavulansyra för 10 dagars behandling. Efter 4 dagar larmade blododling om växt av små gramnegativa stavar, och typning visade *C canimorsus*. Vid telefonkontakt 10 dagar efter utskrivning mätte patienten utmärkt.

FALL 4

En tidigare väsentligen frisk kvinna i 70-årsåldern sökte vårdcentralen efter ett hundbett på handryggen samma dag. Efter spolning och rengöring sattes en sutur för att fästa en hudflik, och antibiotikabehandling avvaktades. Under natten fick hon rejält ont från såret, och under de närmaste dagarna tillkom feber och frossa och senare även kräkningar och illamående. Efter 3 dagar hade hon fortfarande feber och sökte akutmottagning (Tabell 2). Såret bedömdes infekterat, öppnades och spolades. Sår och blododling togs innan hon erhöll cefotaxim. Efter 3 doser cefotaxim skrevs hon ut med amoxicillin-klavulansyra för 10 dagars behandling. 2 dagar senare larmade blododling om växt av *C canimorsus*. Vid bedömning på vårdcentralen samma dag var hon feberfri och opåverkad, såret retningsfritt och CRP 29 mg/l. Sårödling visade växt av *Staphylococcus pseudintermedius*. Vid uppföljning på vårdcentral efter 10 dagar var patienten klart förbättrad.

FALL 5

En man i 80-årsåldern med immunsuppressiv behandling och diabetes mellitus sökte akutmottagning med feber och frossa sedan ett dygn. Patienten uppgav viss högersidig flanksmärta, i övrigt inga fokalsymtom. Laboratorieanalyser visade CRP 175 mg/l, och PCR för covid-19, influensa och RS-virus var negativ. Lungröntgen visade ett misstänkt infiltrat på vänster sida. Efter odlingar påbörjades behandling med cefotaxim 2 g × 3 mot misstänkt pneumoni alternativt pyelonefrit. Urinodling visade signifikant växt av *Escherichia coli* och *Klebsiella pneumoniae*, vilket tolkades som febril urinvägsinfektion, och patienten skrevs ut med trimetoprim-sulfametoxazol. 2 dagar senare kom besked om växt av *C canimorsus* i blod. Patienten ringdes upp, och efter att ha varit feberfri vid utskrivning så hade han nu åter blivit febrig. Behandling byttes till peroralt klindamycin 300 mg × 3 i 7 dagar. Det

TABELL 3. Resistensbestämning av *Capnocytophaga canimorsus*-isolat från blododling, fall 1–5

Antibiotika	Fall				
	1	2	3	4	5
Amoxicillin-klavulansyra, mg/l		<0,016	0,016	0,016	
Ampicillin, mg/l	0,064	<0,016	0,064		0,032
Bensylpenicillin, mg/l	0,125	<0,002	0,25	0,125	0,032
Cefotaxim, mg/l	0,064	0,125	0,125	0,032	0,016
Ciprofloxacin, mg/l	0,064	0,008		0,5	0,012
Klindamycin, mg/l	0,016	<0,016		0,016	0,016
Meropenem, mg/l	0,004	<0,002		0,032	
Tetracyklin, mg/l	0,25	0,032		0,125	0,125
Trimetoprim-sulfametoxazol, mg/l	0,125				32 (S)
Piperacillin-tazobaktam, mg/l		<0,016			

Resistensbestämning utförd som gradienttest med metoden E-test (Biomerieux SA, Lyon, Frankrike). Artspecifikt underlag för SIR-bedömning saknas. Resistens är bedömd utifrån icke-artrelaterade kriterier (farmakokinetik [PK]/farmakodynamik [PD]), vilket gör bedömningen mer osäker. Uppgifter om vildtypsfördelning och PK/PD-brytpunkter saknas för klindamycin, tetracyklin och trimetoprim-sulfametoxazol. MIC-värden (minsta hämmande koncentration) är på en nivå där andra bakteriearter med fastställda brytpunkter betraktas som känsliga, förutom för (S)-markerat värde, som inte betraktas som känsligt.

framkom att han 5 dagar före insjuknandet haft nära kontakt med barnbarn och deras hund.

DISKUSSION

De presenterade fallen av allvarlig infektion orsakad av *C canimorsus* är ovanliga i klinisk vardag, men välkända manifestationer i litteraturen. *Capnocytophaga* beskrivs som långsamväxande bakterier, men i ett av våra fall larmade blododlingar redan inom ett dygn, och alla isolat kunde artbestämmas med MALDI-TOF [5–7]. *C canimorsus* är känslig för penicillin, ampicillin, klindamycin och kinoloner, men okänslig för flukloxacillin/kloxacillin och aminoglykosider (Tabell 3). Andra arter av *Capnocytophaga* kan uppvisa betalaktamasproduktion, varför cefotaxim rekommenderas vid allvarlig infektion och amoxicillin-klavulansyra vid peroral behandling tills art- och resistensbestämning föreligger [6, 8]. Antibiotikaprofylax rekommenderas <24 timmar vid katt- och hundbett som är lokaliserade i ansiktet, vid bett i direkt anslutning till led och till patienter som är immunsupprimerade, men randomiserade studier saknas [8]. Hundkontakt förelåg i alla fem fallen, även om bett enbart kunde verifieras hos två.

Ansamlingen av fall under kort tid är mer anmärkningsvärd. Naturligtvis kan anhopningen vara en tillfällighet, men frågan är om andra bakomliggande fak-

torer kan finnas. En tänkbar orsak skulle kunna vara förändrad diagnostik, men blododlingsförfarandet på avdelningen för laboriemedicin vid Östersunds sjukhus har inte förändrats sedan 2015. För att undersöka utvecklingen på nationell nivå gjordes en sammanställning av blododlingsresultat i Svebar. Det är ett nationellt IT-system, som drivs av ett samarbete mellan 22 av landets 26 mikrobiologiska laboratorier och Folkhälsomyndigheten på uppdrag av regeringen i syfte att förbättra övervakningen av förekomst av antibiotikaresistens i Sverige. Svebar samlar dagligen in resultat från bakteriologiska odlingar och används främst för att möjliggöra tidig varning för särskilt önskad antibiotikaresistens samt för lokal och nationell resistensövervakning över tid. Under 2019 till och med den 21 september 2022 hade 14 laboratorier rapporterat fynd av *C canimorsus* i blododling. Nationellt ökade antalet fall från 20 per år 2019 och 2020 till 26 per år 2021 och 2022. För att avgöra om det skett ett trendbrott behöver utvecklingen följas under längre tid. Östersunds laboratorium var ensamt om att se en så markant ökning av antalet fall. Aktuella laboratorier tillfrågades om eventuella förändringar av blododlingsmetod som kunde påverka isolering av *C canimorsus* under denna tid. Två hade uppdaterat sitt blododlingssystem, men inget av dessa hade anmärkningsvärda ökningarna.

En annan tänkbar förklaring till ökningen är att antalet hundar har ökat markant. Enligt Hundregistret hos Jordbruksverket har antalet hundar ökat med 4–5 procent per år 2019–21, vilket rimligen inte kan förklara den aktuella ökningen av *C canimorsus*-fall. En mer spekulativ förklaring kan vara ökad regional förekomst av en mer virulent subtyp av *C canimorsus*. Tidigare studier har genom att gruppera *C canimorsus* baserat på polysackarid från dess kapsel visat att fleralet humana infektioner orsakas av en minoritet av alla *C canimorsus*-typer som identifieras i hundens munflora, vilket skulle tala för förekomst av mera virulenta varianter [9]. Den hypotesen kommer att testas, då de aktuella isolaten ingår i en pågående europeisk studie som avser att insamla en global stamkollektion med kliniska data och genom helgenomsekvensering och bestämning av resistens- och virulensprofil kartlägga *Capnocytophaga* såväl hos djur som människa. Studien är initierad av European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, och kontaktperson i Sverige är ST-läkare Torgny Sunnerhagen vid klinisk mikrobiologi och vårdhygien, Region Skåne, samt infektionskliniken, Lunds universitet. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2023;120:22150

REFERENSER

- Mader N, Lührs F, Langenbeck M, et al. *Capnocytophaga canimorsus* – a potent pathogen in immunocompetent humans – systematic review and retrospective observational study of case reports. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(2):65–74.
- Bobo RA, Newton EJ. A previously undescribed gram-negative bacillus causing septicemia and meningitis. *Am J Clin Pathol*. 1976;65(4):564–9.
- Widlund M, Duberg AS. Hundbett gav kvarstående dövhet. *Capnocytophaga canimorsus* orsakade allvarlig infektion med sepsis. *Läkartidningen*. 2010;107(29–31):1771–3.
- Lindén S, Gilje P, Tham J, et al. *Capnocytophaga canimorsus* tricuspid valve endocarditis. *IDCases*. 2021;24:e01083.
- Janda JM, Graves MH, Lindquist D, et al. Diagnosing *Capnocytophaga canimorsus* infections. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(2):340–2.
- Beauruelle C, Plouzeau C, Grillon A, et al. *Capnocytophaga* zoonotic infections: a 10-year retrospective study (the French CAN-CAN study). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(10):2631–7.
- Hud- och mjukdelsinfektion – behandlingsrekommendation.
- Zangenah S, Ozenci V, Boräng S, et al. Identification of blood and wound isolates of *C canimorsus* and *C cynodegmi* using VITEK2 and MALDI-TOF. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(10):2631–7.
- Hess E, Renzi F, Karhunen P, et al. *Capnocytophaga canimorsus* capsular serovar and disease severity, Helsinki Hospital District, Finland, 2000–2017. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(12):2195–201.

SUMMARY

Five cases of *C. canimorsus* during a short period of time at Östersund Hospital, Sweden

We report a sudden increase in the number of cases of *C. canimorsus* bacteremia during 3 months in 2022 at Östersund Hospital, Sweden. Prior to these cases, the most recent one in the region occurred in 2015. Among the five cases, one suffered from meningitis and one was diagnosed as endocarditis. Dog contact was present in all cases, although dog bites could only be verified in two. Improved diagnostics could not be an explanation to the surge, since the analysis method for blood culture had been the same since 2015. No corresponding increase was noted nationally, according to the Public Health Agency of Sweden. The isolates have been included in the ongoing global study with the aim to explore Capnocytophaga in humans and animals using comparative genomics and genome wide association studies. The study is supported by several ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) study groups.