

Wytyczne ESC dotyczące leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza w 2015 roku

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)
do spraw leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza

Zatwierdzone przez: *European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*
oraz *European Association of Nuclear Medicine (EANM)*

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Gilbert Habib*, przewodniczący (Francja), Patrizio Lancellotti*, współprzewodniczący (Belgia), Manuel J. Antunes (Portugalia), Maria Grazia Bongiorno (Włochy), Jean-Paul Casalta (Francja), Francesco Del Zotti (Włochy), Raluca Dulgheru (Belgia), Gebrine El Khoury (Belgia), Paola Anna Erba^a (Włochy), Bernard Jung (Francja), Jose M. Miro^b (Hiszpania), Barbara J. Mulder (Holandia), Edyta Płońska-Gościński (Polska), Sussana Price (Wielka Brytania), Jolien Roos-Hesselink (Holandia), Ulrika Snygg-Martin (Szwecja), Franck Thuny (Francja), Pilar Tornos Mas (Hiszpania), Isidre Vilacosta (Hiszpania), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

Recenzenci dokumentu: Çetin Erol, koordynator z ramienia CPG (Turcja), Petros Nihoyannopoulos, koordynator z ramienia CPG (Wielka Brytania), Victor Aboyans (Francja), Stefan Agewall (Norwegia), George Athanassopoulos (Grecja), Saide Aytekin (Turcja), Werner Benzer (Austria), Héctor Bueno (Hiszpania), Lidewij Broekhuizen (Holandia), Scipione Carerj (Włochy), Bernard Cosyns (Belgia), Julie De Backer (Belgia), Michele de Bonis (Włochy), Konstantinos Dimopoulos (Wielka Brytania), Erwan Donal (Francja), Heinz Drexel (Austria), Frank Arnold Flachskampf (Szwecja), Roger Hall (Wielka Brytania), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Bruno Hoen^b (Francja), Paulus Kirchhof (Niemcy/Wielka Brytania), Mitja Lainscak (Słowenia), Adelino F. Leite-Moreira (Portugalia), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Carlos A. Mestres^c (Hiszpania/Zjednoczone Emiraty Arabskie), Massimo F. Piepoli (Włochy), Prakash P. Punjabi (Wielka Brytania), Claudio Rapezzi (Włochy), Raphael Rosenhek (Austria), Kaat Siebens (Belgia), Juan Tamargo (Hiszpania), David M. Walker (Wielka Brytania)

***Autorzy, do których należy kierować korespondencję:** Gilbert Habib, Service de Cardiologie, C.H.U. De La Timone, Bd Jean Moulin, 13005 Marseille, France, tel: +33 4 91 38 75 88, faks: +33 4 91 38 47 64, e-mail: gilbert.habib2@gmail.com

Patrizio Lancellotti, University of Liège Hospital, GIGA Cardiovascular Sciences, Departments of Cardiology, Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium, GVM Care and Research, E.S. Health Science Foundation, Lugo (RA), Italy, tel: +324343667196, faks: +324343667194, e-mail: plancellotti@chu.ulg.ac.be

Recenzentów dokumentu z ramienia Komisji ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG) oraz ze strony narodowych towarzystw kardiologicznych wchodzących w skład ESC wymieniono w Dodatku.

Inne organizacje członkowskie ESC uczestniczące w opracowaniu niniejszego dokumentu:

Stowarzyszenia ESC: *Acute Cardiovascular Care Association (ACCA)*, *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)*, *European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR)*, *European Heart Rhythm Association (EHRA)*, *Heart Failure Association (HFA)*

Rady ESC: *Council for Cardiology Practice (CCP)*, *Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP)*, *Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC)*

Grupy Robocze ESC: *Cardiovascular Pharmacotherapy*, *Cardiovascular Surgery*, *Grown-up Congenital Heart Disease*, *Myocardial and Pericardial Diseases*, *Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function*, *Thrombosis*, *Valvular Heart Disease*

Niniejsze wytyczne ESC opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego i edukacyjnego. Nie zezwala się na wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa *Oxford University Press*, wydawcy czasopisma *European Heart Journal* i strony upoważnionej do wydawania takich zezwoleń w imieniu ESC.

Oświadczenie: Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie dowodów naukowych dostępnych w czasie, kiedy przygotowano niniejszy dokument. ESC nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta.

Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez kompetentne instytucje zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania (przepisywania).

© The European Society of Cardiology 2015. Wszystkie prawa zastrzeżone. Prośby o zezwolenia prosimy kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com

Tłumaczenie: dr n. med. Anna Wysocka; konsultacje tłumaczenia i korekta: prof. dr hab. n. med. Edyta Płońska-Gościński, prof. dr hab. n. med. Janina Stępińska, dr n. med. Urszula Grochowicz, dr hab. n. med. Bronisław Bednarz, prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

Formularze dotyczące potencjalnych konfliktów interesów autorów i recenzentów są dostępne się na stronie internetowej ESC pod adresem: www.escardio.org.guidelines

^aReprezentujący *European Association of Nuclear Medicine (EANM)*

^bReprezentujący *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*

^cReprezentujący *European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*

Słowa kluczowe: zapalenie wsierdza, obrazowanie serca, wady zastawkowe, echokardiografia, rokowanie, wytyczne, zakażenie, obrazowanie metodami medycyny nuklearnej, kardiochirurgia, urządzenia kardiologiczne, sztuczne zastawki serca, wrodzone wady zastawkowe, ciąża, profilaktyka, prewencja

Spis treści

Skróty i akronimy.....	965	6. Ocena prognostyczna przy przyjęciu do szpitala.....	982
1. Przedmowa.....	966	7. Leczenie antybiotykami: zasady i metody.....	983
2. Uzasadnienie/zakres problemu.....	967	7.1. Zasady ogólne.....	983
3. Prewencja.....	968	7.2. Grupa wrażliwych na penicylinę paciorkowców jamy ustnej oraz <i>Streptococcus bovis</i>	984
3.1. Podstawy.....	968	7.3. Grupa opornych na penicylinę paciorkowców jamy ustnej oraz <i>Streptococcus bovis</i>	984
3.2. Zagrożona populacja.....	969	7.4. <i>Streptococcus pneumoniae</i> , paciorkowce β -hemolizujące (grupy A, B, C oraz G).....	984
3.3. Sytuacje i zabiegi związane z ryzykiem.....	970	7.5. <i>Granulicatella</i> i <i>Abiotrophia</i> (dawniej zwane paciorkowcami o zwiększonych wymaganiach odżywczych).....	986
3.3.1. Zabiegi stomatologiczne.....	970	7.6. <i>Staphylococcus aureus</i> i inne gronkowce koagulazo-negatywne.....	986
3.3.2. Inne zabiegi związane z ryzykiem.....	970	7.7. Gronkowce oporne na metycylinę i wankomycynę.....	986
3.4. Profilaktyka przy zabiegach stomatologicznych.....	970	7.8. <i>Enterococcus spp.</i>	988
3.5. Profilaktyka przy zabiegach niestomatologicznych.....	970	7.9. Bakterie Gram-ujemne.....	989
3.5.1. Zabiegi dotyczące układu oddechowego.....	970	7.9.1. Gatunki HACEK.....	989
3.5.2. Zabiegi dotyczące układu pokarmowego i moczowo-płciowego.....	971	7.9.2. Gatunki inne niż HACEK.....	990
3.5.3. Zabiegi dotyczące skóry i układu mięśniowo-szkieletowego.....	971	7.10. Infekcyjne zapalenie wsierdza z ujemnymi posiewami krwi.....	990
3.5.4. Kolczykowanie ciała i tatuaże.....	971	7.11. Grzyby.....	990
3.5.5. Interwencje sercowo-naczyniowe.....	971	7.12. Leczenie empiryczne.....	991
3.5.6. Infekcyjne zapalenie wsierdza związane z kontaktem z opieką zdrowotną.....	971	7.13. Ambulatoryjna antybiotykoterapia pozajelitowa infekcyjnego zapalenia wsierdza.....	992
4. „Grupa IZW” (<i>Endocarditis Team</i>).....	972	8. Główne powikłania infekcyjnego zapalenia wsierdza dotyczące zastawek lewej części serca i sposób postępowania.....	992
5. Rozpoznanie.....	974	8.1. Niewydolność serca.....	992
5.1. Objawy kliniczne.....	974	8.1.1. Niewydolność serca w przebiegu infekcyjnego zapalenia wsierdza.....	992
5.2. Badania laboratoryjne.....	974	8.1.2. Wskazania i tryb leczenia operacyjnego w przypadku wystąpienia niewydolności serca w przebiegu infekcyjnego zapalenia wsierdza.....	993
5.3. Metody obrazowania.....	974	8.2. Niekontrolowane zakażenie.....	994
5.3.1. Echokardiografia.....	975	8.2.1. Utrzymujące się zakażenie.....	994
5.3.2. Wielorzędowa tomografia komputerowa.....	977	8.2.2. Około zastawkowe szerzenie się infekcyjnego zapalenia wsierdza.....	994
5.3.3. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego.....	977	8.2.3. Wskazania i tryb leczenia operacyjnego w przypadku wystąpienia niekontrolowanego zakażenia w przebiegu infekcyjnego zapalenia wsierdza.....	995
5.3.4. Metody medycyny nuklearnej.....	978	8.2.3.1. Utrzymujące się zakażenie.....	995
5.4. Diagnostyka mikrobiologiczna.....	978	8.2.3.2. Objawy miejscowo niekontrolowanego zakażenia.....	995
5.4.1. Infekcyjne zapalenie wsierdza potwierdzone dodatnimi posiewami krwi.....	978		
5.4.2. Infekcyjne zapalenie wsierdza z ujemnymi posiewami krwi.....	979		
5.4.3. Rozpoznanie histologiczne infekcyjnego zapalenia wsierdza.....	979		
5.4.4. Proponowana strategia mikrobiologicznego algorytmu diagnostycznego przy podejrzeniu infekcyjnego zapalenia wsierdza.....	979		
5.5. Kryteria rozpoznania.....	980		

	<i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Kingella kingae</i> i <i>K. denitrificans</i>
HF	niewydolność serca
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HLAR	oporność na wysokie stężenia aminoglikozydów
ICD	implantowany kardiowerter-defibrylator
<i>i.m.</i>	domięśniowo
<i>i.v.</i>	dożylnie
ICE	<i>International Collaboration of Endocarditis</i>
IZW	infekcyjne zapalenie wsierdzia
Ig	immunoglobulina
IVDA	osoba uzależniona od dożylnych narkotyków
MIC	minimalne stężenie hamujące
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MRSA	metycylinooporne szczepy <i>Staphylococcus aureus</i>
MSCT	wielorzędowa tomografia komputerowa
MSSA	metycylinowrażliwe szczepy <i>Staphylococcus aureus</i>
NBTE	niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NVE	zapalenie wsierdzia zastawki własnej
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OB	odczyn Biernackiego
OIT	Oddział Intensywnej Terapii
OPAT	ambulatoryjna antybiotykoterapia pozajelitowa
PBP	białko wiążące benzylopenicylinę
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PVE	zapalenie wsierdzia zastawki sztucznej
S.	<i>Staphylococcus</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assesment</i> (Skala Postępującej Niewydolności Narządowej)
SPECT	tomografia emisyjna pojedynczego fotonu
TEE	echokardiografia przezprzelykowa
TTE	echokardiografia przezklatkowa

1. Przedmowa

Wytyczne zawierają podsumowanie i ocenę aktualnie dostępnych danych dotyczących określonego problemu, mające na celu ułatwienie lekarzom klinicystom wybór najlepszej strategii postępowania u poszczególnych chorych, obciążonych danym schorzeniem, biorąc pod uwagę zarówno wynik leczenia, jak i współczynnik korzyści oraz ryzyka związany z określonym sposobem diagnostyki i terapii. Wytyczne mają na celu pomóc lekarzom w ich codziennej praktyce. Jednak ostateczne decyzje dotyczące danego pacjenta powinny być podejmowane przez

lekarza odpowiedzialnego za leczenie w porozumieniu z pacjentem i jego opiekunem, jeśli jest to konieczne.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC), podobnie jak wiele innych towarzystw i organizacji, przedstawiło wiele wytycznych. Ze względu na istotny wpływ na praktykę kliniczną ustalono kryteria jakości danych w celu ułatwienia ich oceny osobom korzystającym z wytycznych. Zalecenia dotyczące tworzenia i formułowania wytycznych ESC znajdują się na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Wytyczne reprezentują oficjalne stanowisko ESC dotyczące danego zagadnienia i są systematycznie aktualizowane.

Członków niniejszej Grupy Roboczej wybrano spośród specjalistów zaangażowanych w opiekę medyczną nad chorymi obciążonymi omawianą patologią. Wybrani eksperci z danej dziedziny dokonali dokładnego przeglądu opublikowanych danych dotyczących postępowania (w tym rozpoznania, leczenia, zapobiegania i rehabilitacji) w omawianym schorzeniu zgodnie z polityką Komisji ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG). Dokonano krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym również współczynnika ryzyka i korzyści. Korzystając z odpowiednich danych, oceniano przewidywany wpływ określonego sposobu postępowania na stan zdrowia większych populacji. Poziom dowodów oraz siłę zaleceń odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania stopniowano według wcześniej opracowanych skali, tak jak to przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Ekspertów wchodzących w skład zespołów piszących i recenzujących wytyczne wypełnili formularze deklaracji konfliktów interesów, uwzględniając rzeczywiste i potencjalne źródła takich konfliktów. Te formularze połączono w jeden dokument, który można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Jakikolwiek konflikt interesów, który powstaje w czasie przygotowywania wytycznych musi być odnotowany przez ESC i zaktualizowany. Grupa Robocza zajmująca się danym problemem otrzymuje wsparcie finansowe ze strony ESC i pracuje bez jakiegokolwiek zaangażowania przemysłu medycznego.

Komisja ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG) nadzoruje i koordynuje przygotowanie nowych wytycznych przez Grupy Robocze, grupy ekspertów czy konsensusy panelowe. Ponadto odpowiada za procesy zaakceptowania wypracowanych wytycznych. Przygotowany dokument zostaje poddany ocenie ekspertów wchodzących w skład Grupy Roboczej oraz zewnętrznym recenzentom. Ostatecznie dokument jest zatwierdzany przez CPG, a następnie publikowany w *European Heart Journal*. Niniejszy dokument powstał w wyniku starannego uwzględnienia wszelkich danych naukowych i medycznych dostępnych w czasie jego tworzenia.

Zadanie ESC nie ogranicza się jedynie do podsumowania w wytycznych wyników najnowszych badań, ale ma na

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

celu także stworzenie narzędzi edukacyjnych i programów wdrażania zaleceń. W celu rozpowszechnienia wytycznych opracowano kieszonkowe oraz elektroniczne wersje zaleceń dla użytkowników urządzeń cyfrowych (typu smartfony itd.), prezentacje, broszury, karty z podsumowaniem informacji, skierowane do osób niebędących specjalistami w danej dziedzinie. Są to wersje skrócone, a osoby zainteresowane zagadnieniem powinny, w razie potrzeby, sięgnąć do pełnej wersji wytycznych, dostępnej bezpłatnie na stronie internetowej ESC. Towarzystwa Kardiologiczne poszczególnych państw, będące członkami ESC, zachęca się do zaakceptowania, tłumaczenia na języki narodowe oraz rozpowszechniania wytycznych. Należy podkreślić konieczność programowego wprowadzania do praktyki klinicznej nowych zaleceń, ponieważ wykazano, że może to wpływać korzystnie na wyniki leczenia danej choroby.

Stosowanie wytycznych umożliwia weryfikację wyników badań klinicznych i rejestrów w praktyce klinicznej, dzięki czemu będzie można zamknąć pętlę badań klinicznych, przygotowywania wytycznych oraz wprowadzania ich w życie w ramach praktyki klinicznej.

Zachęca się pracowników ochrony zdrowia do uwzględniania w pełni wytycznych w trakcie oceny klinicznej i korzystania ze strategii dotyczących zapobiegania, rozpoznawania oraz postępowania terapeutycznego. Wytyczne nie zdejmują jednak w jakikolwiek sposób z lekarzy klinicystów indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie właściwych decyzji w zależności od konkretnych sytuacji, po konsultacji z danym chorym, a jeśli to właściwe i/lub konieczne, również z jego opiekunem. Lekarze mają również obowiązek weryfikować

w momencie podejmowania leczenia obowiązujące zasady i przepisy prawne odnoszące się do stosowanych leków i urządzeń terapeutycznych.

2. Uzasadnienie/zakres problemu

Infekcyjne zapalenie wsierdza (IZW) jest chorobą śmiertelną [1, 2]. Mimo wprowadzania nowych metod postępowania IZW wciąż wiąże się z wysoką śmiertelnością i występowaniem poważnych powikłań. Z powodu niskiej częstości występowania choroby, braku randomizowanych badań i ograniczonej liczby metaanaliz dotychczasowe wytyczne dotyczące IZW opierały się głównie na opiniach ekspertów [3–7].

W wytycznych ESC z 2009 r. dotyczących zapobiegania, rozpoznawania i leczenia IZW [8] wprowadzono kilka innowacyjnych koncepcji, w tym ograniczenie zastosowania profilaktyki antybiotykowej do grup pacjentów najwyższego ryzyka, zwrócenie uwagi na IZW związane z opieką zdrowotną i określenie optymalnego czasu leczenia chirurgicznego. Jednak kilka powodów uzasadnia decyzję ESC o uaktualnieniu poprzednich wytycznych: publikacja prac dotyczących dużych grup pacjentów z IZW, w tym pierwsze randomizowane badanie oceniające leczenie chirurgiczne [9]; znaczący rozwój technik obrazowych [10], szczególnie w odniesieniu do metod medycyny nuklearnej; oraz pewne niezgodności między dotychczas funkcjonującymi wytycznymi [5–8]. Ponadto ostatnio podkreśla się konieczność wielodyscyplinarnego podejścia do pacjenta z IZW, angażującego lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, kardiologów, chirurgów, mikrobiologów, specjalistów chorób zakaźnych oraz często innych specjalistów nazwanych „Grupą IZW” [11, 12], którą to koncepcję rozwinęto w niniejszych wytycznych.

Głównym zadaniem aktualnej Grupy Roboczej było dostarczenie jasnych i prostych zaleceń ułatwiających lekarzom podejmowanie decyzji klinicznych. Zalecenia wypracowano jako konsensus ekspertów osiągnięty na podstawie przeglądu dostępnej literatury. Zastosowano system oceny opierający się na dowodach naukowych, klasyfikacji siły zaleceń oraz poziomie wiarygodności danych.

3. Prewencja

3.1. PODSTAWY

Zasady profilaktyki antybiotykowej IZW wprowadzono na podstawie badań obserwacyjnych i badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych, mając na celu zapobieganie kolonizacji wsierdza przez bakterie, po przejściowej bakteriemii następującej po zabiegach inwazyjnych. Ta idea stanowiła podstawę zalecenia profilaktyki antybiotykowej w dużych grupach pacjentów z chorobami serca predysponującymi do IZW, poddawanych szerokiemu spektrum zabiegów [13].

W 2002 r. po raz pierwszy ograniczono wskazania do profilaktyki antybiotykowej ze względu na następujące zmiany koncepcji podłoża patofizjologicznego i wyniki analiz ryzyka–korzyści [14]:

- Niewielkiego stopnia, ale powtarzalna bakteriemia występuje znacznie częściej podczas czynności dnia codziennego, takich jak szczotkowanie zębów, użycie nici dentystycznej lub żucie, zwłaszcza u pacjentów z niedostateczną higieną jamy ustnej [15]. Znaczenie patofizjologiczne bakteriemii niewielkiego stopnia przedstawiono na modelu zwierzęcym [16]. Dlatego ryzyko IZW wiąże się raczej z kumulacją powtarzających się stanów bakteriemii niskiego stopnia w trakcie codziennych czynności niż ze sporadycznie występującą bakteremią wysokiego stopnia związaną z zabiegami stomatologicznymi.
- W większości badań obserwacyjnych (typu *case-control*) nie potwierdzono związku między inwazyjnymi procedurami stomatologicznymi a występowaniem IZW [17–19].
- Oszacowane ryzyko IZW związane z zabiegami stomatologicznymi jest bardzo niskie. Dlatego profilaktyka antybiotykowa pozwala uniknąć jedynie niewielkiej liczby przypadków IZW, jak wykazano szacunkowo 1 przypadku na 150 000 zabiegów stomatologicznych w osłonie antybiotykowej oraz 1 przypadku na 46 000 zabiegów bez profilaktyki antybiotykowej [20].
- Stosowanie antybiotyków wiąże się z niewielkim ryzykiem reakcji anafilaktycznej, które może się okazać istotne w przypadku szerokiego ich zastosowania. Jednak ryzyko śmiertelnej reakcji anafilaktycznej przy użyciu doustnego preparatu amoksyliny wydaje się bardzo niskie [21].
- Szerokie zastosowanie antybiotyków może się przyczynić do zwiększonej oporności drobnoustrojów [13].
- Skuteczność profilaktyki antybiotykowej w przypadku bakteriemii i rozwoju IZW udowodniono tylko na modelach zwierzęcych. Znaczenie bakteriemii u ludzi pozostaje sporne [15].
- Nie ma randomizowanych kontrolowanych badań oceniających skuteczność profilaktyki antybiotykowej w zapobieganiu wystąpienia IZW i wydaje się mało prawdopodobne, aby zaprojektowano takie badanie, biorąc pod uwagę liczbę osób niezbędnych do przeprowadzenia takiej oceny [22].

Powyższe punkty stopniowo brano pod uwagę w większości wytycznych, w tym również wytycznych ESC z 2009 r. [5, 8, 23–26], co doprowadziło do ograniczenia profilaktyki antybiotykowej do grupy pacjentów najwyższego ryzyka (choćby o najwyższym ryzyku wystąpienia IZW i/lub najwyższym ryzyku niekorzystnych wyników leczenia IZW).

W 2008 r. w wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) uczyniono kolejny krok naprzód i nie zalecano stosowania żadnej profilaktyki antybiotykowej przed zabiegami stomatologicznymi oraz innymi niezależnie od ryzyka występującego u danego pacjenta [27]. Autorzy uznali, że nie ma korzyści z profilaktyki antybiotykowej, która wiąże się z wysokimi kosztami. Wnioski te zakwestionowano z powodu niskiego poziomu wiarygodności danych szacujących ryzyko IZW na skutek wielokrotnych ekstrapolacji [28, 29].

W 4 badaniach epidemiologicznych przeanalizowano częstość występowania IZW po wprowadzeniu ograniczonych wskazań do profilaktyki antybiotykowej. Analizując kody przyczyn hospitalizacji w latach 2000–2010 w Wielkiej Brytanii, nie wykazano wzrostu częstości IZW o etiologii paciorkowcowej po ogłoszeniu wytycznych NICE w 2008 r. [30]. Ograniczenie profilaktyki antybiotykowej przełożyło się na 78-procentowy spadek liczby antybiotyków przepisywanych przed zabiegami stomatologicznymi. Jednak ograniczone zastosowanie zwiększyło obawy dotyczące długotrwałego efektu profilaktyki antybiotykowej. W badaniu przeprowadzonym w 2012 r. w Wielkiej Brytanii wykazano, że większość kardiologów i kardiochirurgów uważało, iż profilaktyka antybiotykowa była konieczna u pacjentów ze sztuczną zastawką lub z IZW w wywiadzie [31]. W ostatniej analizie danych zbieranych w latach 2000–2013 w Wielkiej Brytanii wykazano istotny wzrost częstości występowania IZW zarówno u pacjentów niższego, jak i wysokiego ryzyka, począwszy od 2008 r. [32]. Jednak ta zależność czasowa nie powinna być interpretowana jako bezpośredni skutek zaleceń NICE. Na uzyskane wyniki mogą wpływać współistniejące czynniki, szczególnie liczba pacjentów zagrożonych IZW związanych z hospitalizacją i kontaktem ze służbą zdrowia. Ponadto nie są dostępne dane mikrobiologiczne. Dlatego też nie można stwierdzić, czy wzrost częstości IZW wynika z zakażenia drobnoustrojami wrażliwymi na antybiotyki stosowane profilaktycznie.

W powtarzonym rocznym francuskim badaniu populacyjnym w latach 1999–2008 nie wykazano wzrostu częstości występowania IZW, szczególnie o etiologii paciorkowcowej, mimo ograniczenia profilaktyki antybiotykowej u pacjentów z chorobami natywnych zastawek od 2002 r. [33].

Na podstawie wyników 2 badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych nie wykazano negatywnego wpływu zaniechania profilaktyki antybiotykowej u pacjentów z chorobami własnych zastawek po opublikowaniu wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA) w 2007 r. [34, 35]. W nowszych analizach danych z baz

administracyjnych zanotowano wzrost częstości hospitalizacji z powodu IZW w latach 2000–2011, ale bez istotnych zmian po wprowadzeniu amerykańskich wytycznych w 2007 r. [36]. Obserwowany wzrost częstości IZW dotyczył zakażeń wszystkimi typami drobnoustrojów, a po 2007 r. był istotny w odniesieniu do infekcji paciorkowcowych [36]. Nie podano, czy wynikało to z infekcji paciorkowcami jamy ustnej oraz czy oceniano pacjentów pośredniego czy wysokiego ryzyka.

W niniejszych wytycznych utrzymano zasady profilaktyki antybiotykowej u pacjentów wysokiego ryzyka z następujących powodów:

- niepewność dotycząca oceny ryzyka IZW (co odgrywa istotną rolę w uzasadnieniu wytycznych NICE);
- gorsze rokowanie w przypadku IZW u pacjentów wysokiego ryzyka, szczególnie chorych ze sztuczną zastawką;
- fakt, że pacjenci wysokiego ryzyka stanowią znacznie mniejszą grupę niż chorzy pośredniego ryzyka, co zmniejsza potencjalne szkody związane z działaniami niepożądanymi profilaktyki antybiotykowej.

3.2. ZAGROŻONA POPULACJA

Wyodrębniono trzy grupy pacjentów najwyższego ryzyka IZW (tab. 3):

1. Pacjenci ze sztuczną zastawką lub sztucznym materiałem zastosowanym do naprawy zastawki; charakteryzują się wyższym ryzykiem IZW, wyższą śmiertelnością w przebiegu IZW, a także częstszym występowaniem powikłań choroby niż pacjenci z własną zastawką zakażeni identycznym patogenem [37]. Dotyczy to również chorych ze sztucznymi zastawkami i homograftami wszczepianymi przezskórnie.
2. Pacjenci po przebyciu IZW; cechują się również wyższym ryzykiem ponownego wystąpienia IZW, wyższą śmiertelnością i częstszym występowaniem powikłań w porównaniu z chorymi z pierwszym epizodem IZW [38].
3. Pacjenci z nieskorygowaną siniczą wadą serca i pacjenci z wadami wrodzonymi serca (CHD) po operacjach paliatywnych ze sztucznymi połączeniami, conduitami oraz innym sztucznym materiałem [39, 40]; po zabiegach operacyjnych bez rezydualnych defektów Grupa Robocza zaleca profilaktykę antybiotykową przez 6 miesięcy po operacji do czasu endotelializacji sztucznego materiału.

Chociaż AHA w swoich wytycznych rekomenduje profilaktykę antybiotykową po przeszczepieniu serca u biorców, u których rozwinęły się zmiany degeneracyjne w obrębie zastawek, brakuje dowodów potwierdzających taki sposób postępowania [5, 25, 41], dlatego nie jest ono rekomendowane przez Grupę Roboczą ESC.

Nie zaleca się profilaktyki antybiotykowej u pacjentów pośredniego ryzyka IZW, tzn. w przypadku jakichkolwiek innych wad własnych zastawek (w tym najczęściej rozpoznawane schorzenia: dwupłatkowa zastawka aortalna, wypadanie płatka zastawki mitralnej i zwężenie zastawki aortalnej wy-

Tabela 3. Schorzenia kardiologiczne o najwyższym ryzyku infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW), w przypadku których należy rozważyć profilaktykę przy wykonywaniu zabiegów wysokiego ryzyka

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Należy rozważyć profilaktykę antybiotykową u pacjentów najwyższego ryzyka IZW: 1. Pacjenci ze sztuczną zastawką, w tym wszczepioną przezskórnie lub pacjenci, u których do naprawy zastawki użyto sztucznego materiału 2. Pacjenci po przebyciu epizodu IZW 3. Pacjenci z wrodzoną wadą serca a) z wrodzoną wadą siniczą b) po operacji naprawczej wrodzonej wady serca z zastosowaniem sztucznego materiału zarówno podczas zabiegu chirurgicznego, jak i z użyciem technik przezskórnych do 6 miesięcy po zabiegu lub przez całe życie, jeśli pozostał rezydualny przeciek lub niedomykalność zastawki	IIa	C
Nie zaleca się profilaktyki antybiotykowej w żadnej innej wadzie zastawkowej lub wrodzonej wadzie serca	III	C

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

Tabela 4. Niespecyficzne działania profilaktyczne, które należy stosować u pacjentów wysokiego i pośredniego ryzyka

Poniższe działania najlepiej należy wdrażać w populacji ogólnej, zwłaszcza u pacjentów wysokiego ryzyka
<ul style="list-style-type: none"> • Ścisła higiena skóry i jamy ustnej. Przeglądy stomatologiczne należy przeprowadzać dwa razy w roku u pacjentów wysokiego ryzyka, a raz w roku u pozostałych osób
<ul style="list-style-type: none"> • Dezynfekcja ran
<ul style="list-style-type: none"> • Eliminacja lub ograniczenie przewlekłego nosicielstwa bakteryjnego: skóry, moczu
<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie antybiotykami każdego ogniska zakażenia bakteryjnego
<ul style="list-style-type: none"> • Niestosowanie antybiotyków samodzielnie przez pacjenta
<ul style="list-style-type: none"> • Ścisłe przestrzeganie zasad aseptyki podczas zabiegów stwarzających ryzyko zakażenia
<ul style="list-style-type: none"> • Unikanie kolczykowania i tatuowania ciała
<ul style="list-style-type: none"> • W miarę możliwości, ograniczenie liczby wprowadzanych cewników i wykonywanych zabiegów inwazyjnych. Wybór wkłucia obwodowego, a nie centralnego oraz systematyczna wymiana wkłuc obwodowych co 3–4 dni. Ścisłe przestrzeganie zasad postępowania u chorego z wkłuciem centralnym i obwodowym

kające ze zwapnienia). Niemniej jednak zarówno chorzy pośredniego, jak i wysokiego ryzyka powinni być poinformowani o znaczeniu higieny skóry i jamy ustnej (tab. 4) [13]. Zalecenia

dotyczące higieny ogólnej dotyczą zarówno pacjentów, jak i pracowników opieki zdrowotnej, a w idealnych warunkach powinny obejmować całą populację, ponieważ IZW często występuje u osób bez rozpoznanej choroby serca.

3.3. SYTUACJE I ZABIEGI ZWIĄZANE Z RYZYKIEM

3.3.1. Zabiegi stomatologiczne

Zabiegi obarczone ryzykiem obejmują procedury wymagające manipulacji w obrębie dziąseł lub okolicy okołowierzchołkowej zębów lub naruszenia ciągłości błony śluzowej jamy ustnej (w tym usuwanie kamienia nazębnego i leczenie kanałowe) (tab. 5) [15, 20]. Zastosowanie implantów zębowych zwiększa obawy dotyczące potencjalnego ryzyka związanego z obecnością sztucznego materiału między jamą ustną a krwią. Istnieją jedynie pojedyncze doniesienia na ten temat [42]. Według Grupy Roboczej obecnie nie ma dowodów uzasadniających przeciwwskazania do zastosowania implantów zębowych u wszystkich zagrożonych pacjentów. Wskazania trzeba przedyskutować na zasadzie porównania przypadków. Należy poinformować pacjenta o istniejących wątpliwościach i konieczności uważnej obserwacji.

3.3.2. Inne zabiegi związane z ryzykiem

Nie ma przekonujących dowodów na to, aby bakteriami wynikająca z zabiegów dotyczących dróg oddechowych, przewodu pokarmowego lub dróg moczowo-płciowych, w tym porodu siłami natury lub przez cięcie cesarskie oraz zabiegów w obrębie skóry lub tkanek miękkich, powodowała IZW (tab. 5).

3.4. PROFILAKTYKA PRZY ZABIEGACH STOMATOLOGICZNYCH

Profilaktykę antybiotykową należy rozważyć tylko u pacjentów obciążonych najwyższym ryzykiem zapalenia wsierdzia (zgodnie z tabelą 3), poddawanych zabiegom stomatologicznym zwiększającym ryzyko (które wymieniono w tabeli 5), natomiast nie jest zalecana w innych sytuacjach. Drobnoustrojami docelowymi w profilaktyce antybiotykowej u tych pacjentów są paciorkowce jamy ustnej. W tabeli 6 podsumowano podstawowe schematy profilaktyki antybiotykowej wskazanej przed zabiegami stomatologicznymi. Nie zaleca się stosowania fluorochinolonów ani glikopeptydów ze względu na niepewną skuteczność oraz potencjalne wytwarzanie oporności przez drobnoustroje.

U pacjentów z reakcją anafilaktyczną, obrzękiem naczynioruchowym lub pokrzywką po podaniu benzylopenicyliny lub ampicyliny, nie należy stosować cefalosporyn ze względu na możliwość reakcji krzyżowej.

3.5. PROFILAKTYKA PRZY ZABIEGACH NIESTOMATOLOGICZNYCH

Nie zaleca się profilaktyki antybiotykowej przy zabiegach innych niż stomatologiczne. Leczenie antybiotykami jest konieczne jedynie w przypadku wykonywania procedur inwazyjnych w trakcie zakażenia.

3.5.1. Zabiegi dotyczące układu oddechowego

Pacjenci opisani w tabeli 3, którzy są poddawani inwazyjnym zabiegom w obrębie układu oddechowego w celu leczenia potwierdzonego zakażenia (np. drenaż ropnia),

Tabela 5. Zalecenia dotyczące profilaktyki infekcyjnego zapalenia wsierdzia u pacjentów najwyższego ryzyka w zależności od typu zabiegu stwarzającego ryzyko zakażenia

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
A. Zabiegi stomatologiczne		
• Należy rozważyć profilaktykę antybiotykową jedynie przy zabiegach wymagających manipulacji w obrębie dziąseł lub okolicy okołowierzchołkowej zęba lub naruszenia ciągłości błony śluzowej jamy ustnej	IIa	C
• Nie zaleca się profilaktyki antybiotykowej przy znieczuleniu miejscowym niezakażonych tkanek, leczeniu próchnicy powierzchni zębów, usuwaniu szwów, stomatologicznej diagnostyce rentgenowskiej, zakładaniu lub dopasowywaniu aparatów protodontycznych lub ortodontycznych czy klamer, po wypadnięciu zębów mlecznych lub urazie warg lub błony śluzowej jamy ustnej	III	C
B. Zabiegi dotyczące układu oddechowego		
• Nie zaleca się profilaktyki antybiotykowej przy zabiegach dotyczących układu oddechowego, w tym bronchoskopii, laryngoskopii i intubacji dotchawiczej lub przez jamę nosową	III	C
C. Zabiegi dotyczące układu pokarmowego, moczowo-płciowego oraz TEE^c		
• Nie zaleca się profilaktyki antybiotykowej przy zabiegach gastrokopii, kolonoskopii, cystoskopii, porodzie siłami natury lub cięciu cesarskim ani przy TEE	III	C
D. Zabiegi dotyczące skóry i tkanek miękkich^c		
• Nie zaleca się profilaktyki antybiotykowej przy żadnym z zabiegów dotyczących skóry i tkanek miękkich	III	C

TEE — echokardiografia przezprzelykowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cW przypadku obecności zakażenia — patrz rozdział 3.5.3.

Tabela 6. Profilaktyka zalecana przy stomatologicznych zabiegach wysokiego ryzyka u pacjentów wysokiego ryzyka

Sytuacja	Antybiotyk*	Pojedyncza dawka 30–60 min przed zabiegiem	
		Dorośli	Dzieci
Brak alergii na benzylopenicylinę lub ampicylinę	amoksylicyna lub ampicylina	2 g doustnie lub <i>i.v.</i>	50 mg/kg doustnie lub <i>i.v.</i>
Alergia na benzylopenicylinę lub ampicylinę	klindamycyna	600 mg doustnie lub <i>i.v.</i>	20 mg/kg doustnie lub <i>i.v.</i>

*Alternatywnie, cefaleksyna 2 g *i.v.* u dorosłych lub 50 mg/kg *i.v.* u dzieci, cefazolina lub ceftriaksone 1 g *i.v.* u dorosłych lub 50 mg/kg *i.v.* u dzieci. Cefalosporyny nie należy stosować u pacjentów z reakcją anafilaktyczną, obrzękiem naczynioruchowym, pokrzywką po podaniu benzylopenicyliny lub ampicyliny ze względu na reakcję krzyżową.

powinni otrzymać schemat antybiotykoterapii zawierający lek aktywny przeciw gronkowcom.

3.5.2. Zabiegi dotyczące układu pokarmowego i moczowo-płciowego

W przypadku potwierdzonego zakażenia lub jeśli istnieją wskazania do antybiotykoterapii w celu zapobiegania zakażeniu rany lub posocznicy w związku z zabiegiem dotyczącym układu pokarmowego lub moczowo-płciowego u pacjentów wymienionych w tabeli 3 rozsądnie jest zastosowanie schematu antybiotykoterapii zawierającego preparat aktywny wobec enterokoków (np. ampicylinę, amoksylicynę lub wankomycynę; ostatni lek tylko u osób nietolerujących β -laktamów). Zastosowanie wkładek wewnątrzmacicznych uważano za przeciwwskazane, jednak na podstawie dowodów o niższym poziomie wiarygodności. Aktualnie zastosowanie wkładek wewnątrzmacicznych uważa się za dopuszczalne, szczególnie gdy istnieją przeciwwskazania do zastosowania innych metod antykoncepcji u kobiet o niskim ryzyku infekcji dróg rodnych [43].

3.5.3. Zabiegi dotyczące skóry i układu mięśniowo-szkieletowego

U pacjentów opisanych w tabeli 3, poddawanych zabiegom chirurgicznym obejmującym zakażoną skórę (w tym ropnie jamy ustnej), tkankę podskórną lub układ mięśniowo-szkieletowy, rozsądne jest zastosowanie w schemacie terapeutycznym preparatu aktywnego wobec gronkowców i paciorkowców β -hemolizujących.

3.5.4. Kolczykowanie ciała i tatuaże

Niepokój budzi rozpowszechniająca się w społeczeństwie moda na kolczykowanie ciała i tatuowanie skóry, szczególnie w odniesieniu do pacjentów z CHD, którzy stanowią grupę szczególnie zagrożoną wystąpieniem IZW. Wzrasta liczba opisów przypadków IZW po kolczykowaniu lub tatuowaniu ciała, zwłaszcza jeśli kolczykowanie dotyczy języka [44], choć błąd wynikający z doboru grupy może prowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania skali problemu. Aktualnie brakuje danych, które ukazują częstość występowania IZW po tych zabiegach czy ewentualną skuteczność profilaktyki antybiotykowej. Zasadnicze znaczenie ma edukacja pacjentów. Chorych należy poinformować o ryzyku wystąpienia IZW związanym z kolczykowaniem i tatuowaniem ciała

i odradzać takie zabiegi nie tylko pacjentom wysokiego ryzyka, ale także osobom z wadami natywnych zastawek. Jeśli już zostają wykonane, zabiegi powinny odbywać się w ściśle sterylnych warunkach, chociaż profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana.

3.5.5. Interwencje sercowo-naczyniowe

U pacjentów poddawanych zabiegom wszczepienia dowolnego typu sztucznej zastawki czy protezy naczyniowej lub układu stymulującego serce należy rozważyć okołoperacyjną profilaktykę antybiotykową ze względu na zwiększone ryzyko niekorzystnych wyników leczenia zakażenia w tych grupach chorych (tab. 7) [45–49]. Za wczesne zakażenia sztucznej zastawki (do roku po operacji) są najczęściej odpowiedzialne gronkowce koagulazo-ujemne (CoNS) i gronkowiec złocisty. Profilaktykę należy rozpocząć bezpośrednio przed zabiegiem, a dawkę powtarzać, jeśli zabieg się przedłużał i zakończył 48 godzin po zabiegu. W randomizowanym badaniu wykazano skuteczność 1 g cefazoliny dożylnie (*i.v.*) podanej przed wszczepieniem układu stymulującego serce w zapobieganiu miejscowym i uogólnionym zakażeniom [45]. Przed planową operacją kardiochirurgiczną zaleca się badanie przesiewowe w kierunku nosicielstwa *S. aureus* w jamie nosowej, a następnie leczenie nosicieli za pomocą miejscowego stosowania mupirocyny i chlorheksydyny [46, 47]. W celu uniknięcia opóźnienia pilnych zabiegów użyteczne mogą się okazać szybkie techniki identyfikacji z wykorzystaniem amplifikacji genów. Nie zaleca się stosowania leków bez badań przesiewowych. Podkreśla się zalecenie eliminacji potencjalnych źródeł zakażenia i posocznicy wywodzących się z jamy ustnej przynajmniej 2 tygodnie przed wszczepieniem sztucznej zastawki lub innego sztucznego materiału do wnętrza serca lub naczyń, z wyjątkiem pilnych zabiegów [48].

3.5.6. Infekcyjne zapalenie wsierdza związane z kontaktem z opieką zdrowotną

Około 30% wszystkich przypadków IZW to IZW związane z opieką zdrowotną. Występują coraz częściej i wiąże się z poważnym rokowaniem, co stanowi istotny problem zdrowotny [50, 51]. Chociaż nie zaleca się rutynowego stosowania profilaktyki antybiotykowej przed większością zabiegów inwazyjnych w celu zmniejszenia częstości IZW związanego z opieką zdrowotną, obowiązkowo należy przestrzegać zasad

Tabela 7. Zalecenia dotyczące profilaktyki antybiotykowej w celu zapobiegania zakażeniu miejscowemu lub uogólnionemu przed zabiegami kardiologicznymi lub naczyniowymi

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Przed planową operacją kardiologiczną zaleca się przedoperacyjne badanie w kierunku nosicielstwa <i>Staphylococcus aureus</i> w jamie nosowej w celu leczenia nosicieli	I	A	[46, 47]
Zaleca się profilaktykę okołoperacyjną przed implantacją stymulatora lub wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora	I	B	[45]
Potencjalne źródła zakażenia należy eliminować ≥ 2 tygodni przed wszczepieniem sztucznej zastawki lub innego sztucznego materiału do serca lub wewnątrznaczyńniowo, z wyjątkiem zabiegów wykonywanych w trybie pilnym	IIa	C	
U pacjentów poddawanych chirurgicznemu lub przezskórnemu zabiegowi wszczepienia sztucznej zastawki, protezy wewnątrznaczyńniowej lub innego sztucznego materiału należy rozważyć profilaktykę antybiotykową	IIa	C	
Nie zaleca się miejscowego leczenia <i>Staphylococcus aureus</i> bez potwierdzenia nosicielstwa	III	C	

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

aseptyki w czasie wprowadzania i manipulacji dożylnymi cewnikami oraz w trakcie każdego zabiegu inwazyjnego, również przeprowadzanego w warunkach ambulatoryjnych [52].

Podsumowując, w niniejszych wytycznych zaproponowano kontynuację ograniczenia profilaktyki antybiotykowej do grupy pacjentów wysokiego ryzyka IZW, poddawanych zabiegom stomatologicznym najwyższego ryzyka. Podkreślono znaczenie zasad higieny, zwłaszcza jamy ustnej i skóry. Zaznaczające się zmiany epidemiologiczne polegają na zwiększeniu się częstości występowania IZW o etiologii gronkowcowej oraz IZW związanego z opieką zdrowotną, dlatego podkreśla się znaczenie niespecyficznych metod kontroli zakażeń [51, 53]. Dotyczy to nie tylko pacjentów wysokiego ryzyka, ale powinno stanowić część rutynowej opieki, ponieważ IZW coraz częściej stwierdza się u osób, u których wcześniej nie rozpoznawano choroby serca. Oznacza to, że choć profilaktykę antybiotykową należy ograniczyć do grupy chorych najwyższego ryzyka, działania prewencyjne trzeba rozszerzyć na wszystkich pacjentów z chorobą serca.

Chociaż powyższy rozdział wytycznych dotyczący profilaktyki IZW opiera się na dowodach o niższym poziomie wiarygodności, zostały one ostatnio wzmocnione wynikami badań epidemiologicznych, w większości których nie wykazano zwiększonej częstości występowania IZW spowodowanego przez paciorkowce jamy ustnej [33–35]. Zastosowanie opisywanych metod profilaktyki przez pacjentów powinno nastąpić w wyniku wspólnego procesu decyzyjnego. Do przyszłych zadań należy zaliczyć lepsze poznanie mechanizmów związanych z zakażeniem zastawki, zaadaptowanie zasad profilaktyki do zachodzących zmian epidemiologicznych oraz przeprowadzenie

specyficznych badań dotyczących występowania i charakterystyki klinicznej IZW.

4. „Grupa IZW” (Endocarditis Team)

Infekcyjne zapalenie wsierdzia jest chorobą, która wymaga współdziałania wielu specjalistów z następujących powodów:

- Po pierwsze, IZW nie stanowi izolowanej jednostki chorobowej, ale raczej przedstawia zróżnicowany obraz kliniczny w zależności od tego, który narząd został jako pierwszy objęty zakażeniem, jaka choroba serca (jeśli w ogóle jakakolwiek) leży u podłoża IZW, jak również od rodzaju drobnoustroju wywołującego chorobę, występowania lub braku powikłań oraz charakterystyki klinicznej pacjenta [8]. Żaden pojedynczy specjalista nie jest w stanie poradzić sobie z diagnostyką i leczeniem chorego, u którego mogą występować objawy kardiologiczne, reumatologiczne, zakaźne, neurologiczne i inne.
- Po drugie, od lekarzy wielu specjalności, w tym kardiologów, kardiochirurgów, specjalistów chorób zakaźnych, mikrobiologów, neurologów, neurochirurgów, specjalistów zajmujących się CHD i innych wymaga się wysokiego poziomu wiedzy i dużego doświadczenia. Główną rolę w diagnostyce i ocenie postępowania w IZW przypisuje się echokardiografii. Jednak wykazano, że w diagnostyce, obserwacji i planowaniu postępowania użyteczne mogą być również inne metody obrazowe, w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI), wielorządowa tomografia komputerowa (MSCT) oraz metody medycyny nuklearnej [10]. Zgromadzenie wszystkich wymienionych specjalistów w jednym zespole zaczyna odgrywać coraz większe znaczenie.
- Po trzecie, około połowa pacjentów z IZW w trakcie hospitalizacji jest poddawana leczeniu chirurgicznemu [54].

Tabela 8. Charakterystyka „Grupy IZW”

<p>Kiedy kierować pacjenta z IZW do „Grupy IZW” w ośrodku referencyjnym</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjentów z powikłaniami IZW (np. zapalenie wsierdza z niewydolnością serca, ropniem, zatorowością lub powikłaniami neurologicznymi) należy wcześniej kierować do ośrodka referencyjnego, w którym istnieje możliwość pilnego leczenia chirurgicznego 2. Pacjenci z niepowikłanym IZW mogą być wstępnie diagnozowani i leczeni w innym ośrodku niż referencyjny, pod warunkiem regularnego kontaktu z ośrodkiem referencyjnym, konsultacji przez „Grupę IZW” i, jeśli jest taka potrzeba, wizyty konsultacyjnej pacjenta w ośrodku referencyjnym
<p>Charakterystyka ośrodka referencyjnego</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Możliwość natychmiastowego wykonania badań diagnostycznych, w tym TTE, TEE, wielorzędowej CT, MRI oraz obrazowania metodami medycyny nuklearnej 2. Możliwość natychmiastowego wykonania zabiegu operacyjnego we wczesnym stadium choroby, szczególnie w przypadku powikłań (niewydolności serca, ropnia, dużych wegetacji, powikłań neurologicznych lub zatorowych) 3. Obecność na miejscu kilku specjalistów („Grupa IZW”) w tym przynajmniej kardiochirurgów, kardiologów, anestezjologów, specjalistów chorób zakaźnych, mikrobiologów oraz, jeśli to możliwe, specjalistów wad serca nabytych i wrodzonych, specjalistów usuwających układy stymulujące serca, echokardiografistów i specjalistów innych technik obrazowania serca, neurologów, a także neurochirurgów i neuroradiologów zabiegowych
<p>Rola „Grupy IZW”</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. „Grupa IZW” powinna się spotykać regularnie w celu omówienia przypadków, podejmowania decyzji dotyczących leczenia chirurgicznego i zaplanowania dalszej obserwacji 2. Członkowie „Grupy IZW” ustalają rodzaj, czas trwania i schemat antybiotykoterapii, zgodnie z wystandaryzowanym protokołem na podstawie aktualnych zaleceń 3. „Grupa IZW” powinna publikować w krajowych i międzynarodowych rejestrach dane dotyczące śmiertelności i zachorowalności we własnym ośrodku oraz powinna być objęta programem poprawy jakości, natomiast pacjenci powinni brać udział w programie edukacyjnym 4. Dalszą obserwację chorych należy prowadzić w ramach wizyt ambulatoryjnych z częstością zależną od stanu klinicznego pacjenta (najlepiej w 1., 3., 6., 12. miesiącu od zakończenia hospitalizacji, ponieważ w tym okresie występuje większość niekorzystnych zdarzeń [57])

CT — tomografia komputerowa; IZW — infekcyjne zapalenie wsierdza; MRI — rezonans magnetyczny; TEE — echokardiografia przezprzełykową; TTE — echokardiografia przezklatkową

We wszystkich przypadkach powikłań IZW [np. IZW z niewydolnością serca (HF), ropnie lub zatory albo powikłania neurologiczne] za bardzo ważną, a wręcz obowiązkową, uważa się wczesną konsultację z zespołem chirurgów.

Dlatego też kluczowe znaczenie ma powstanie „Grupy IZW”. Już wcześniej potwierdzono korzyści z wielodyscyplinarnego sposobu podejścia do leczenia pacjentów z wadami zastawkowymi (*Heart Valve Clinic* — poradnia wad serca) [11], szczególnie w przypadku kwalifikacji chorych do zabiegów przezskórnego wszczepienia zastawki aortalnej (*Heart Team* — „Kardiogrupa”) [55]. W przypadku IZW zespołowy sposób terapii chorego, w tym standardowe leczenie farmakologiczne i chirurgiczne według zalecanych wytycznych oraz roczny okres obserwacji, praktykuje się we Francji, gdzie wykazano istotne obniżenie rocznej śmiertelności z powodu IZW z 18,5% do 8,2% [12]. Inni autorzy ostatnio opublikowali podobne wyniki [56]. Biorąc pod uwagę powyższe dane, AHA/American College of Cardiology w wytycznych z 2014 r. dotyczących postępowania u pacjentów z wadami zastawkowymi serca zaleciło zespołową terapię chorego, przypisując jej klasę zaleceń IB [25].

Aktualnie Grupa Robocza ESC w postępowaniu u chorych z IZW zaleca leczenie pacjentów w ośrodkach referencyjnych przez wyspecjalizowany zespół („Grupa IZW”). Jego charakterystykę i odnoszące się do niego wskazania podsumowano w tabelach 8 i 9.

Tabela 9. Zalecenia dotyczące przeniesienia pacjentów do ośrodka referencyjnego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Pacjenci z powikłanym IZW powinni być wcześniej kierowani, a następnie leczeni w ośrodku referencyjnym, w którym istnieje możliwość pilnego leczenia chirurgicznego oraz działa wielodyscyplinarna „Grupa IZW”, obejmująca specjalistę chorób zakaźnych, mikrobiologa, kardiologa, specjalistę diagnostyki obrazowej, kardiochirurga oraz, jeśli to konieczne, specjalistę wad wrodzonych serca	Ila	B	[12, 56]
W przypadku pacjentów z niepowikłanym IZW leczonych w ośrodku innym niż referencyjny należy zapewnić wczesny i regularny kontakt z ośrodkiem referencyjnym, a jeśli to konieczne, wizytę w tym ośrodku	Ila	B	[12, 56]

IZW — infekcyjne zapalenie wsierdza

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

5. Rozpoznanie

5.1. OBJAWY KLINICZNE

Zróznicowany obraz i zmieniający się profil epidemiologiczny sprawia, że IZW pozostaje trudnym problemem diagnostycznym. Przebieg kliniczny IZW różni się istotnie w zależności od drobnoustroju wywołującego chorobę, obecności wcześniej istniejącej choroby serca, sztucznej zastawki lub wszczepialnego urządzenia i sposobu manifestowania się objawów. Należy podejrzewać IZW w wielu różnych sytuacjach klinicznych. Choroba może się wyrażać w postaci ostrej, gwałtownie postępującej infekcji, ale również jako podostra lub przewlekła choroba z niewielką gorączką i mało specyficznymi objawami, które mogą zostać przeoczone lub wstępnie niewłaściwie ocenione. Z tego powodu pacjenci udają się do różnych specjalistów, którzy rozważają liczne alternatywne rozpoznania, w tym przewlekłe infekcje, choroby reumatologiczne, autoimmunologiczne, neurologiczne czy nowotworowe. Podkreśla się zalecenie wczesnej oceny przez kardiologa i specjalistę chorób zakaźnych w celu prowadzenia dalszego postępowania.

W przypadku nawet do 90% pacjentów IZW objawia się gorączką, często związaną z odpowiedzią ogólnoustrojową w postaci dreszczy, utraty apetytu i masy ciała. Szmer serca są wysłuchiwane u 85% chorych. Do 25% osób doznaje powikłań zatorowych w momencie rozpoznania. Dlatego też u każdego pacjenta z gorączką i objawami zatorowości należy podejrzewać IZW. U pacjentów w krajach rozwijających się można jeszcze obserwować klasyczne objawy podostrej postaci choroby, jednak w innych rejonach obwodowe zmiany skórne są coraz rzadziej spotykane, ze względu na wczesne rozpoznanie. Jednak dość często występują objawy naczyniowe i immunologiczne w postaci wybroczyn, plamek Rotha i kłębuszkowego zapalenia nerek. U 30% chorych pojawiają się zatory do mózgu, płuc lub śledziony, które często stanowią pierwszy objaw choroby [58]. U pacjentów gorączkujących podejrzenie kliniczne może być wsparte przez wyniki badań laboratoryjnych w postaci podwyższonego stężenia białka C-reaktywnego (CRP) lub wysokiego odczynu Biernackiego (OB), leukocytozy, niedokrwistości, krwinkomoczu. Jednak objawom tym brakuje swoistości i nie zostały włączone do aktualnych kryteriów diagnostycznych. Nietypowe objawy choroby często występują u pacjentów w podeszłym wieku oraz u osób z upośledzoną odpornością [59], u których gorączka występuje rzadziej niż u młodszych chorych. W przypadku tych pacjentów, a także innych chorych wysokiego ryzyka IZW, takich jak osoby z CHD czy sztucznymi zastawkami, należy zachować dużą czujność, podejrzewając IZW oraz nie ograniczać spektrum badań diagnostycznych umożliwiających wykluczenie IZW lub uniknięcie opóźnienia rozpoznania.

5.2. BADANIA LABORATORYJNE

Poza specjalistycznymi badaniami mikrobiologicznymi i technikami obrazowymi w diagnostyce posocznicy/zespołów septycznych oraz zapalenia wsierdza wykonuje się wiele badań laboratoryjnych i oceny biomarkerów. Duża liczba proponowanych potencjalnych biomarkerów odzwierciedla złożoną patofizjologię procesu chorobowego, obejmującego reakcje pro- i przeciwzapalne, odpowiedź komórkową i humoralną oraz nieprawidłowości zarówno dotyczące krążenia systemowego, jak i narządów obwodowych [60]. Jednak ze względu na niewielką dodatnią wartość prognostyczną w diagnostyce posocznicy i brak swoistości dla zapalenia wsierdza, biomarkery zostały wyłączone z głównych kryteriów diagnostycznych, a stanowią jedynie ułatwienie w stratyfikacji ryzyka.

Na ciężkość posocznicy może wskazywać wiele badań laboratoryjnych, w tym poziom leukocytozy/leukopenii, liczba niedojrzałych form krwinek białych, stężenie CRP lub prokalcytoniny, OB oraz markery uszkodzenia narządów obwodowych (podwyższone stężenie kwasu mlekowego, bilirubiny, trombocytopenia i nieprawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy). Jednak żaden z tych parametrów nie jest diagnostyczny dla IZW [61]. Określone badania laboratoryjne wchodzi w skład chirurgicznych systemów punktowych odpowiednich do stratyfikacji ryzyka u pacjentów z IZW, w tym stężenia bilirubiny i kreatyniny oraz liczba płytek krwi (SOFA, *Sequential Organ Failure Assessment*) oraz klirens kreatyniny (EuroSCORE, *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*). Ostatecznie, podwyższone poziomy wskaźników zapalnych i immunologicznych mogą zwiększać prawdopodobieństwo, ale nie potwierdzają rozpoznania IZW, w tym również stwierdzenie niedoboru składników komplementu przy obecności podwyższonego stężenia przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów w zapaleniu naczyń związanym z zapaleniem wsierdza lub stwierdzenie w badaniach laboratoryjnych prawidłowego stężenia prokalcytoniny i liczby krwinek białych oraz podwyższonego stężenia CRP i/lub wzrostu OB, kiedy klinicznie podejrzewa się infekcję [62].

5.3. METODY OBRAZOWANIA

Badania obrazowe, szczególnie echokardiografia, odgrywają kluczową rolę zarówno w rozpoznaniu, jak i w dalszym postępowaniu w IZW. Echokardiografia jest również użyteczna w ocenie prognostycznej pacjentów z IZW, obserwacji w trakcie leczenia oraz w czasie i po operacji chirurgicznej [63]. Echokardiografia ma szczególne znaczenie we wstępnej ocenie ryzyka zatorowości i podejmowaniu decyzji na temat postępowania w IZW. Echokardiografia przezprzetykowa (TEE) pełni istotną rolę przed oraz w trakcie zabiegu operacyjnego (echokardiografia śródoperacyjna). Jednak ocena pacjentów z IZW nie ogranicza się do konwencjonalnej echokardiografii, ale obejmuje wiele innych technik obrazowania, takich

Tabela 10. Rola echokardiografii w diagnostyce infekcyjnego zapalenia wsierdza

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
A. Rozpoznanie			
• W przypadku podejrzenia IZW jako badanie pierwszego wyboru zaleca się wykonanie TTE	I	B	[64, 65]
• U pacjentów z klinicznym podejrzeniem IZW i ujemnym lub niediagnostycznym wynikiem TTE zaleca się wykonanie TEE	I	B	[64, 68–71]
• U pacjentów z klinicznym podejrzeniem IZW i sztuczną zastawką lub wszczepionym urządzeniem wewnątrzsercowym zaleca się wykonanie TEE	I	B	[64, 71]
• U pacjentów z wysokim klinicznym prawdopodobieństwem IZW i ujemnym wynikiem wstępnego badania zaleca się powtórzenie TTE i/lub TEE po 5–7 dniach	I	C	
• W przypadku bakteriemii <i>Staphylococcus aureus</i> należy rozważyć badanie echokardiograficzne	Ila	B	[66, 67]
• U pacjentów z podejrzeniem IZW należy rozważyć wykonanie TEE, nawet przy dodatnim wyniku TTE, poza pacjentami z IZW własnej zastawki prawej części serca, u których uzyskano obrazy dobrej jakości oraz niewątpliwe potwierdzenie echokardiograficzne IZW	Ila	C	
B. Obserwacja w trakcie leczenia			
• W przypadku podejrzenia powikłań IZW (pojawienie się nowego szmeru nad sercem, zatorowość, utrzymująca się gorączka, niewydolność serca, ropień, blok przedsionkowo-komorowy) zaleca się powtórzenie TTE i/lub TEE	I	B	[64, 72]
• W przypadku niepowikłanego IZW w czasie obserwacji należy rozważyć powtórzenie TTE i/lub TEE w celu wykluczenia niemych klinicznie powikłań oraz oceny wielkości vegetacji. Moment powtórnego badania i wybór metody (TTE lub TEE) zależą od wstępnego wyniku badania, rodzaju drobnoustroju i wstępnej odpowiedzi na leczenie	Ila	B	[64, 72]
C. Echokardiografia śródoperacyjna			
• We wszystkich przypadkach IZW wymagającego leczenia operacyjnego zaleca się wykonanie śródoperacyjnego badania echokardiograficznego	I	B	[64, 73]
D. Obserwacja po zakończeniu leczenia			
• Po zakończeniu antybiotykoterapii zaleca się wykonanie TTE w celu oceny morfologii i funkcji zastawek oraz mięśnia sercowego	I	C	

IZW — infekcyjne zapalenie wsierdza; TEE — echokardiografia przezprzełykowa; TTE — echokardiografia przezklatkowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

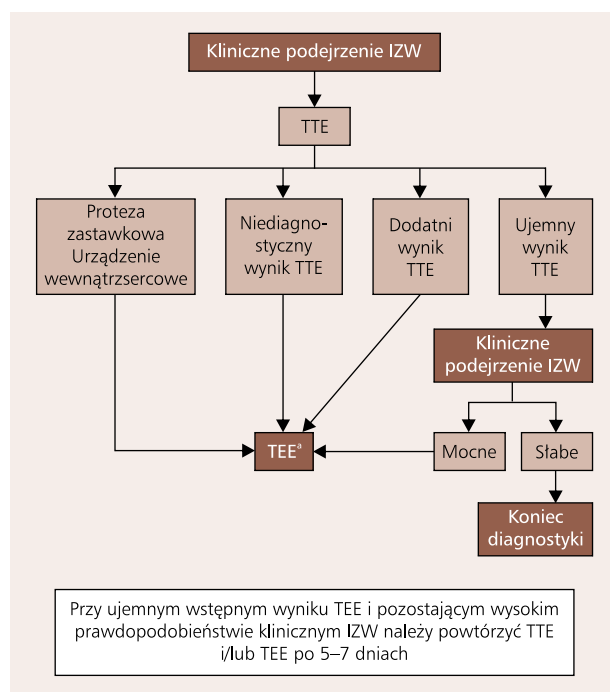
jak MSCT, MRI, pozytonowa tomografia emisyjna (PET)/tomografia komputerowa (CT) z zastosowaniem ¹⁸F-fluorodezoksyglukozy (FDG) oraz inne metody obrazowania funkcjonalnego [10].

5.3.1. Echokardiografia

Echokardiografia, zarówno przezklatkowa (TTE), jak i przezprzełykowa (TEE) są metodami z wyboru służącymi do rozpoznania IZW oraz odgrywają kluczową rolę w dalszym postępowaniu i obserwacji pacjentów [64, 65]. Przy podejrzeniu IZW należy wykonać badanie echokardiograficzne. Przy braku potwierdzenia w TTE lub też wysokim stopniu prawdopodobieństwa IZW, należy wykonać TEE, szczególnie przy suboptymalnej jakości obrazu w TTE. Echokardiografię przezprzełykową należy przeprowadzić u pacjentów z potwierdzeniem IZW w TTE w celu wykluczenia powikłań miejscowych. Zalecenia dotyczące badania echokardiograficznego w diagnostyce i monitorowaniu pacjentów z podejrzeniem IZW podsumowano

w tabeli 10 i na rycinie 1. U osób z bakterią wywołaną *S. aureus* wykonanie badania echokardiograficznego uzasadnia duża częstość występowania IZW w tych okolicznościach, zjadliwość drobnoustroju oraz niszczące działanie w przypadku rozwijania się infekcji wewnątrzsercowo [66, 67]. U tych pacjentów należy rozważyć wykonanie TTE lub TEE w zależności od indywidualnych czynników ryzyka oraz sposobu powstania bakteriemii *S. aureus* [66, 67].

Trzy obrazy uzyskiwane echokardiograficznie stanowią duże kryteria rozpoznania IZW: vegetacje, ropień lub pseudotętniak oraz nowy przeciek okołozastawkowy [8, 64, 65] (definicje anatomiczne i echokardiograficzne zawarto w tabeli 11). Obecnie czułość rozpoznania vegetacji na własnej zastawce i protezie zastawkowej wynosi odpowiednio 70% i 50% dla TTE oraz odpowiednio 96% i 92% dla TEE [64, 65]. Swoistość zarówno TEE, jak i TTE ocenia się na około 90%. Stwierdzenie vegetacji może stanowić problem w przypadku wcześniej obecnych nieprawidłowości zastawki (wypa-



Rycina 1. Wskazania do badania echokardiograficznego przy podejrzeniu infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW); TEE — echokardiografia przezprzetykowa; TTE — echokardiografia przezklatkowa; *TEE nie jest obowiązkowa w izolowanym IZW własnej zastawki prawej części serca przy dobrej jakości obrazu oraz jednoznacznym wyniku TTE

danie płątka zastawki mitralnej, zmiany zwyrodnieniowe, zwapnienia), obecności protezy zastawkowej, niewielkich rozmiarów wegetacji (< 2–3 mm), niedawnej zatorowości i postaci IZW bez wegetacji. Szczególne wyzwanie stanowi

rozpoznanie, nawet za pomocą TEE, w przypadku obecności urządzeń wszczepialnych.

Możliwe jest fałszywe rozpoznanie IZW, a w niektórych przypadkach trudno odróżnić wegetacje od skrzeplin, wyrosły Lamblla, wypadania płątka, pękniętej nici ścięgnistej, włókniaka brodawkowatego, zmian zwyrodnieniowych lub śluzakowatych zastawek, uszkodzeń w przebiegu tocznia (zapalenie wsierdza Libmana-Sacksa), pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego, choroby reumatycznej, kacheksji [74]. Dlatego też wynik badania echokardiograficznego należy uważnie interpretować, biorąc pod uwagę obraz kliniczny i prawdopodobieństwo wystąpienia u pacjenta IZW.

Czułość TTE w rozpoznaniu ropni wynosi 50% w porównaniu z 90-procentową czułością TEE. Swoistość zarówno dla TTE, jak i TEE ocenia się na ponad 90% [64, 65]. Małe ropnie mogą sprawiać trudności diagnostyczne, szczególnie w najwcześniejszych stadiach choroby, w okresie pooperacyjnym i przy obecności sztucznej zastawki. Zawsze należy podejrzewać IZW u pacjenta z nowym przeciekiem okołozastawkowym, nawet jeśli nie stwierdza się innych echokardiograficznych cech IZW [64].

W przypadku ujemnego wyniku wstępnych badań TTE/TEE, przy wysokim klinicznym prawdopodobieństwie IZW ocenę należy powtórzyć po 5–7 dniach, a nawet wcześniej w przypadku zakażenia *S. aureus* [75]. W tej sytuacji można posłużyć się również innymi technikami obrazowymi (patrz rozdział 5.5.). Obowiązkowo należy także prowadzić echokardiograficzne monitorowanie powikłań i odpowiedzi na leczenie (ryc. 1).

Trójwymiarowe obrazowanie w czasie rzeczywistym za pomocą echokardiografii przezprzetykowej (3D TEE) pozwala na analizę 3D objętości i struktur serca w każdej możliwej

Tabela 11. Definicje anatomiczne i echokardiograficzne

	Definicja chirurgiczna/histopatologiczna	Definicja echokardiograficzna
Wegetacja	Zakażona masa przytwierdzona do struktury wsierdza lub sztucznego materiału wszczepionego do serca	Ruchome lub nieruchome twory przytwierdzone do zastawek lub innych struktur wsierdza lub sztucznego materiału wszczepionego do serca
Ropień	Okołozastawkowa jama wypełniona materiałem martwiczym i ropnym niekomunikująca się ze światłem układu sercowo-naczyniowego	Pogrubiały, niehomogeny obszar okołozastawkowy o zwiększonej lub zmniejszonej echogeniczności
Pseudotętniak	Okołozastawkowa jama komunikująca się ze światłem układu sercowo-naczyniowego	Tętniaca, bezchowa przestrzeń zlokalizowana okołozastawkowo, z widocznym przepływem w kolorowym doplerze
Perforacja	Przerwanie ciągłości tkanki wsierdza	Przerwanie ciągłości tkanki wsierdza z przepływem widocznym w kolorowym doplerze
Przetoka	Połączenie dwóch sąsiadujących jam w wyniku perforacji	Przepływ między dwoma jamami w wyniku perforacji widoczny w kolorowym doplerze
Tętniak zastawki	Workowate uwypuklenie tkanki zastawki	Workowate uwypuklenie tkanki zastawki
Przeciek okołozastawkowy	Przeciek przy protezie	Okołozastawkowa fala zwrotna uwidocznioma w TTE/TEE z przemieszczaniem lub bez przemieszczania się protezy

TEE — echokardiografia przezprzetykowa; TTE — echokardiografia przezklatkowa

płaszczyźnie. W ostatnio przeprowadzonym badaniu wykazano, że tradycyjna TEE przeszacowuje rozmiary wegetacji, a posługując się techniką 3D TEE w celu oceny morfologii i wielkości wegetacji można pokonać ograniczenia klasycznej TEE, lepiej oceniając ryzyko zatorowości w IZW [76]. Badanie 3D TEE wydaje się szczególnie użyteczne podczas oceny okołozastawkowego szerzenia się zakażenia, przecieku okołozastawkowego i perforacji zastawki [77]. Choć w wielu ośrodkach coraz częściej wykorzystuje się technikę 3D TEE wraz z tradycyjną TEE, obecnie w większości przypadków 3D TEE wciąż należy uważać za uzupełnienie klasycznej echokardiografii.

5.3.2. Wielorzędowa tomografia komputerowa

Potencjalne ryzyko wystąpienia zatorów spowodowanych przez wegetacje i/lub zaburzeń hemodynamicznych podczas badania koronarograficznego (przeprowadzanego przy istniejących wskazaniach) powoduje, że u niektórych pacjentów z zapaleniem wsierdza można rozważyć ocenę naczyń wieńcowych za pomocą MSCT jako alternatywnej metody diagnostycznej [78].

Badanie MSCT, zastosowane w celu rozpoznania ropni/pseudotętniaków cechuje się dokładnością diagnostyczną porównywalną z TEE, a jego wartość w dostarczaniu informacji dotyczących szerzenia się oraz skutków zmian okołozastawkowych, w tym anatomii pseudotętniaków, ropni i przetok, jest nawet wyższa [79]. W przypadku IZW obejmującego aortę CT może posłużyć dodatkowo do określenia wielkości, anatomii oraz stopnia zwapnienia zastawki aortalnej, opuszki i aorty wstępującej, co ułatwia planowanie zakresu i sposobu leczenia operacyjnego. W IZW obejmującym prawą część serca CT pozwala na stwierdzenie współistniejących zmian w płucach, w tym obecności ropni czy zawałów.

W jednym z ostatnio opublikowanych badań sugerowano, że w ocenie dysfunkcji sztucznej zastawki w obrazowaniu wegetacji związanych z protezą zastawkową, ropni, pseudotętniaków i przecieków okołozastawkowych MSCT ma porównywalną lub nawet wyższą wartość niż badanie echokardiograficzne [80]. Jednak ze względu na brak dużych badań porównujących te dwie techniki, aktualnie pierwszym wykonywanym badaniem powinna być echokardiografia.

Dobrze udokumentowano wyższą czułość MRI w porównaniu z CT w diagnostyce zmian w obrębie mózgu, również w przebiegu zapalenia wsierdza. Jednak u chorych w bardzo ciężkim stanie praktycznie łatwiej wykonać CT, która może być także akceptowalną alternatywą przy braku dostępności MRI. Angiografia metodą MSCT pozwala kompleksowo zobrazować wewnątrzczaszkowy system naczyniowy z 90-procentową czułością i 86-procentową specyficznością, przy mniejszym obciążeniu kontrastem radiologicznym i niższym niż tradycyjna subtrakcyjna angiografia cyfrowa ryzyku uszkodzeń neurologicznych [81]. Jeśli stwierdza się obecność krwawienia podpajęczynówkowego i/lub śródmózgowego,

konieczne jest zastosowanie innych technik obrazowych w celu potwierdzenia lub wykluczenia tętniaka mykotycznego, który nie został uwidocznił w CT.

Badanie MSCT ze wzmocnieniem kontrastowym cechuje się wysoką czułością i swoistością w diagnostyce ropni śledziony oraz innych narządów i tkanek; jednak różnicowanie ze zmianami o charakterze zawałowym może stanowić trudność. Angiografia metodą MSCT dostarcza szybkich i porównywalnych informacji dotyczących łożyska naczyniowego. Szczegółowe wielopłaszczyznowe rekonstrukcje, także z zastosowaniem techniki 3D i wzmocnienia kontrastowego, pozwalają na zobrazowanie naczyń oraz rozpoznanie obwodowych powikłań naczyniowych IZW, jak również ich monitorowanie [82].

5.3.3. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

Biorąc pod uwagę wyższą w porównaniu z CT czułość badania, MRI zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania mózgowych powikłań IZW. Na podstawie różnych badań, w tym przeglądowej oceny mózgu metodą MRI we wczesnej fazie IZW, zgodnie potwierdzano, że zmiany w mózgu występują u 60–80% pacjentów [83]. Niezależnie od objawów neurologicznych najczęściej pojawiają się zmiany o charakterze niedokrwiennym (u 50–80% pacjentów), częściej niewielkie uszkodzenia niedokrwienne niż udary większego obszaru mózgu [84]. Inne zmiany stwierdzone u < 10% chorych to krwawienia podpajęczynówkowe, ropnie i tętniaki mykotyczne [83–86].

Odkąd do małych kryteriów Duke dodano obecność uszkodzeń mózgu u pacjentów bez objawów neurologicznych [87], przeglądowe MRI mózgu wpływa na rozpoznanie IZW. W jednej z publikacji oceniano, że zmiany stwierdzone w MRI pozwalały na bardziej prawdopodobne rozpoznanie u 25% pacjentów, u których wstępnie nie potwierdzano pewnego IZW, co umożliwiło wcześniejsze postawienie diagnozy [85].

Mikrokrwawienia mózgowie są wykrywane jedynie przy zastosowaniu sekwencji T2* echa gradientowego i można je stwierdzić u 50–60% pacjentów [85]. Mikrokrwawienia wyrażają się w postaci małych obszarów nagromadzenia złożeń hemosyderyny i są uważane za wskaźnik choroby małych naczyń. Brak zgodności lokalizacji mikrokrwawień i zmian niedokrwiennych, a także różne czynniki predykcyjne tych zmian sugerują, że to nie zatory są podłożem mikrokrwawień [86, 88]. Dlatego też, chociaż IZW często wiąże się z występowaniem mikrokrwawień, nie zalicza się tych zmian do małych kryteriów IZW w klasyfikacji Duke [87].

U większości pacjentów z objawami neurologicznymi w MRI mózgu znajduje się nieprawidłowości [89]. MRI cechuje się wyższą czułością w porównaniu z CT w diagnostyce opisywanych zmian, szczególnie w odniesieniu do udarów, napadów przemijającego niedokrwienia mózgu i encefalopatii. W MRI można stwierdzić również dodatkowe zmiany w mózgu, niezwiązane z objawami klinicznymi. MRI mózgu

nie wpływa na rozpoznanie IZW u pacjentów z objawami neurologicznymi, gdyż spełniają oni jedno małe kryterium Duke, ale może wpłynąć na postępowanie terapeutyczne, szczególnie czas leczenia chirurgicznego [89]. Wśród pacjentów bez objawów neurologicznych przynajmniej u połowy stwierdza się zmiany w mózgu, głównie o charakterze niedokrwiennym [90]. Przegładowe MRI brzucha pozwala na stwierdzenie zmian u jednej trzeciej pacjentów, zwykle w śledzionie [91]. Najczęściej występują zmiany niedokrwiennne, następnie ropnie i zmiany krwotoczne. MRI brzucha nie podwyższa czułości rozpoznania IZW, jeśli bierze się pod uwagę zmiany stwierdzane w MRI mózgu.

Podsumowując, MRI mózgu pozwala na dokładniejszą charakterystykę zmian u pacjentów z IZW i objawami neurologicznymi, a wśród osób bez objawów neurologicznych istotnie wpływa na diagnozę u pacjentów bez pewnego rozpoznania IZW.

5.3.4. Metody medycyny nuklearnej

Wraz z wprowadzeniem metod hybrydowych zarówno do tradycyjnej diagnostyki nuklearnej [np. komputerowa tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT)/CT], jak i do PET (np. PET/CT), techniki medycyny nuklearnej stały się ważnymi uzupełniającymi metodami diagnostycznymi u pacjentów z podejrzeniem IZW. Obrazowanie SPECT/CT polega na zastosowaniu własnych znakowanych radioaktywnie krwinek białych — 8-hydroksychinolina znakowana indem-111, heksametylopropylenoaminooksym znakowany technetem-99m, które gromadzą się w sposób zależny od czasu, dzięki czemu uzyskuje się różne obrazy fazy późnej i wcześniejszych faz [92], podczas gdy PET/CT wykonuje się z zastosowaniem pojedynczego punktu czasowego akwizycji (zazwyczaj po 1 godzinie) po podaniu ^{18}F -FDG, która *in vivo* jest aktywnie wychwytywana przez aktywowane leukocyty, monocyty-makrofagi oraz limfocyty T CD4⁺, gromadzące się w miejscach zakażenia.

W kilku badaniach wykazywano obiecujące rezultaty SPECT/CT z użyciem znakowanych radioaktywnie krwinek białych i obrazowania PET/CT z zastosowaniem ^{18}F -FDG w przypadku IZW. Główną dodatkową zaletą tych technik jest obniżenie odsetka nierozpoznanych przypadków IZW, zaklasyfikowanych do kategorii „możliwe IZW” według kryteriów Duke oraz stwierdzenie obwodowych incydentów zatorowych i przerzutowych zmian zakaźnych [93]. Ograniczenia zastosowania ^{18}F -FDG PET/CT obejmują lokalizację zatorów septycznych w mózgu, ze względu na wysoki fizjologiczny stopień wychwytu tego znacznika przez komórki kory mózgowej oraz fakt, że zmiany przerzutowe o tej lokalizacji zazwyczaj mają wielkość < 5 mm, co stanowi wartość graniczną dla współczesnych skanerów PET/CT.

Należy zachować ostrożność w interpretacji wyników ^{18}F -FDG PET/CT u pacjentów niedawno poddawanych operacji kardiochirurgicznej, ponieważ odpowiedź zapalna we

wczesnym okresie pooperacyjnym może skutkować niespecyficznym wychwytem ^{18}F -FDG. Ponadto pewne patologiczne sytuacje, takie jak powstające zakrzepy, miękkie blaszki miażdżycowe, zapalenie naczyń, pierwotne nowotwory serca i przerzuty nowotworów pozasercowych, pooperacyjne nacieki zapalne oraz odpowiedź na ciało obce, mogą powodować podobny, jak ten który typowo obserwuje się w IZW, ogniskowy wychwytem ^{18}F -FDG [94].

Badanie SPECT/CT z zastosowaniem znakowanych radioaktywnie krwinek białych pozwala na bardziej specyficzne wykrywanie IZW i ognisk zapalnych niż PET/CT z użyciem ^{18}F -FDG i powinno być preferowane w sytuacjach wymagających zwiększonej specyficzności [95]. Do wad scyntygrafii z zastosowaniem znakowanych radioaktywnie krwinek białych należą: konieczność pobrania krwi do przygotowania radiofarmaceutykiem, czas procedury, która trwa dłużej niż PET/CT oraz nieznacznie niższa rozdzielczość przestrzenna i skuteczność detekcji fotonu niż w przypadku PET/CT.

Badanie PET/CT z użyciem ^{18}F -FDG może spełniać dodatkową obiecującą rolę u pacjentów z rozpoznaniem IZW, u których technika ta może być wykorzystana do obserwacji odpowiedzi na leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Jednak dotychczasowe dane nie pozwalają obecnie na formułowanie ogólnych zaleceń.

5.4. DIAGNOSTYKA MIKROBIOLOGICZNA

5.4.1. Infekcyjne zapalenie wsierdzia potwierdzone dodatkimi posiewami krwi

Dodatnie posiewy krwi pozostają podstawą rozpoznania i dostarczają żywych bakterii zarówno do identyfikacji, jak i oceny wrażliwości na antybiotyki. Należy pobrać co najmniej 3 próbki w 30-minutowych odstępach, każdą zawierającą 10 ml krwi, na podłoże tlenowe oraz beztlenowe. Próbki powinny być pobierane raczej z wkłuc obwodowych niż z centralnego wkłucia dożylnego (ze względu na ryzyko zanieczyszczenia i błędnej interpretacji), ze starannym zastosowaniem sterylnej techniki. Takie postępowanie jest niemal zawsze skuteczne w celu identyfikacji typowych drobnoustrojów powodujących zakażenie. Konieczność pobrania krwi na posiew przed włączeniem antybiotykoterapii jest oczywista. W przypadku IZW bakteremia utrzymuje się na prawie stałym poziomie, w związku z czym: (i) nie ma powodu opóźniania pobrania krwi na posiew do czasu wystąpienia szczytu gorączki oraz (ii) wszystkie posiewy krwi powinny być dodatnie. Z drugiej jednak strony należy podchodzić ostrożnie do rozpoznania IZW na podstawie tylko pojedynczego dodatniego wyniku posiewu krwi. Laboratorium mikrobiologiczne powinno być powiadomione o podejrzeniu IZW podczas dostarczenia próbek krwi. Po identyfikacji drobnoustroju należy powtórzyć posiewy po 48–72 godzinach w celu potwierdzenia skuteczności terapii. Monitorowanie wzrostu bakterii odbywa się automatycznie, co umożliwia szybkie przekazanie wyniku do lekarza.

Po identyfikacji dodatniego posiewu wstępna ocena opiera się na barwieniu metodą Grama. Ta informacja zostaje natychmiast przekazana klinicyście w celu dostosowania wstępnej antybiotykoterapii. Pełna identyfikacja zazwyczaj jest możliwa w ciągu 2 dni, ale może wymagać więcej czasu w przypadku drobnoustrojów wymagających specjalnych/nietypowych podłoży. Ze względu na opóźnienie między pobraniem krwi na posiew a otrzymaniem pełnych wyników identyfikacji drobnoustroju i antybiotykowrażliwości zaproponowano wiele udogodnień mających na celu przyspieszenie procesu wykrywania i identyfikacji. Jedną z najnowszych metod szybkiej identyfikacji bakterii opiera się na ocenie spektrów peptydów uzyskiwanych metodą spektrofotometrii masowej z zastosowaniem techniki jonizacji laserowej, wspomaganą matrycą z analizatorem czasu przelotu. Ostatnio wykazano użyteczność tej techniki w mikrobiologii klinicznej; może ona również znaleźć zastosowanie w bezpośredniej identyfikacji kolonii bakteryjnych w supernatancie pojemników z krwią na posiew [96].

5.4.2. Infekcyjne zapalenie wsierdza z ujemnymi posiewami krwi

Określenie infekcyjne zapalenie wsierdza z ujemnymi posiewami krwi odnosi się do zapalenia wsierdza, w którym w posiewach krwi na zwyczajne podłoża nie udało się wyhodować drobnoustrojów będących przyczyną zakażenia. Zapalenie wsierdza z ujemnymi posiewami krwi dotyczy do 31% przypadków IZW i stanowi poważny problem diagnostyczny i leczniczy. IZW z ujemnymi posiewami krwi najczęściej występuje jako skutek wcześniejszego leczenia antybiotykami, co wiąże się z koniecznością odstawienia antybiotyków i wykonania powtórnych posiewów. Ujemne posiewy mogą wynikać z zakażenia grzybiczego lub atypowymi bakteriami, szczególnie bezwzględnie namnażającymi się wewnątrzkomórkowo. Wyizolowanie tych drobnoustrojów wymaga zastosowania specjalnych podłoży, a ich wzrost odbywa się stosunkowo długo. Na podstawie miejscowych uwarunkowań epidemiologicznych należy zaproponować przesiewowe testy serologiczne w kierunku *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp.* i *Legionella pneumophila*, a następnie ocenę za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) w kierunku *Tropheryma whipplei*, *Bartonella spp.* oraz grzybów (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) (tab. 12) [97]. W większości prac badanie krwi za pomocą PCR w diagnostyce IZW z ujemnymi posiewami krwi potwierdza znaczenie *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus mitis*, enterokoków, *S. aureus*, *Escherichia coli* i atypowych bakterii, których względna częstość występowania różni się w zależności od obciążenia i stanu klinicznego ocenianych pacjentów [98].

W przypadku ujemnych wyników badań mikrobiologicznych należy nadal rozważyć rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia wsierdza i wykonać badania przeciwciał prze-

Tabela 12. Badanie w kierunku rzadkich przyczyn infekcyjnego zapalenia wsierdza z ujemnymi posiewami krwi

Patogen	Procedury diagnostyczne
<i>Brucella spp.</i>	Posiewy krwi, badania serologiczne, posiewy, badanie immunohistologiczne i PCR materiału uzyskanego operacyjnie
<i>Coxiella burnetii</i>	Badanie serologiczne (miano IgG fazy I > 1:800), posiew tkanki, badanie immunohistologiczne i PCR materiału uzyskanego operacyjnie
<i>Bartonella spp.</i>	Posiewy krwi, badania serologiczne, posiewy, badanie immunohistologiczne i PCR materiału uzyskanego operacyjnie
<i>Tropheryma whipplei</i>	Badanie immunohistologiczne i PCR materiału uzyskanego operacyjnie
<i>Mycoplasma spp.</i>	Badania serologiczne, posiewy, badanie immunohistologiczne i PCR materiału uzyskanego operacyjnie
<i>Legionella spp.</i>	Posiewy krwi, badania serologiczne, posiewy, badanie immunohistologiczne i PCR materiału uzyskanego operacyjnie
Grzyby	Posiewy krwi, badania serologiczne, PCR materiału uzyskanego operacyjnie

Ig — immunoglobuliny; PCR — reakcja łańcuchowa polimerazy

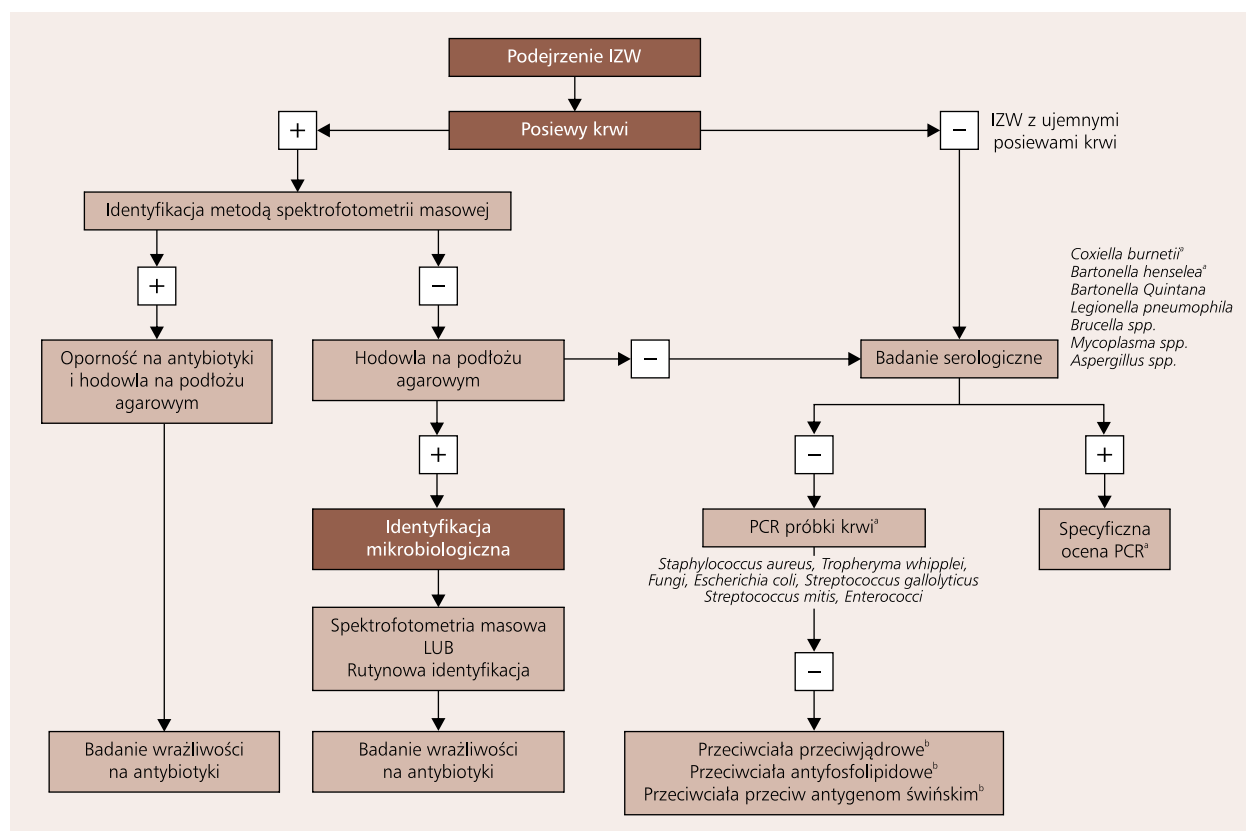
ciwjadrowych oraz w kierunku zespołu antyfosfolipidowego [przeciwciała przeciwkardiolipinowe — immunoglobuliny (Ig) G — oraz przeciwciała przeciwko anty- β_2 -glikoproteinie 1 (IgG i IgM)]. W przypadku ujemnych wyników wszystkich badań u pacjenta ze świńską protezą zastawkową i wykładnikami reakcji alergicznej należy ocenić, poza wskaźnikami odpowiedzi zapalnej, również poziom przeciwciał przeciw antygenom świńskim [99].

5.4.3. Rozpoznanie histologiczne infekcyjnego zapalenia wsierdza

Badanie histopatologiczne usuniętej zastawki lub fragmentów zatorowych pozostaje metodą referencyjną w diagnostyce IZW. Wszystkie fragmenty tkanek otrzymane podczas usunięcia zastawki powinny być zabezpieczone w sterylnym pojemniku bez pożywki stabilizującej czy hodowlanej. Cała próbka musi być przesłana do laboratorium mikrobiologicznego w celu optymalnego wykorzystania i identyfikacji drobnoustrojów.

5.4.4. Proponowana strategia mikrobiologicznego algorytmu diagnostycznego przy podejrzeniu infekcyjnego zapalenia wsierdza

Proponowany schemat diagnostyczny przedstawiono na rycinie 2. W przypadku klinicznego podejrzenia IZW i ujemnych wyników posiewów po 48 godzinach konieczny jest kontakt z mikrobiologiem. Sugeruje się zastosowanie



Rycina 2. Algorytm diagnostyki mikrobiologicznej w przypadku infekcyjnego zapalenia wsierdzia (IZW) z dodatnimi i ujemnymi wynikami posiewów; PCR — reakcja łańcuchowa polimerazy; [†]Certyfikowane laboratorium mikrobiologiczne; ^bLaboratorium immunologiczne

zestawów diagnostycznych składających się z hodowli bakteryjnych oraz przesiewowych testów serologicznych w kierunku *C. burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *L. pneumophila*, *Brucella spp.*, *M. pneumoniae*, jak również oznaczenie czynnika reumatoidalnego i wykonanie testów serologicznych w kierunku zespołu antyfosfolipidowego [przeciwciała przeciwkardiolipinowe (IgG) oraz przeciwciała przeciwko $\text{anti-}\beta_2$ -glikoproteinie 1 (IgG i IgM)], przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwciał przeciwko antygenom świńskim. Dodatkowo należy ocenić materiał uzyskany w czasie leczenia operacyjnego w przesiewowych hodowlach bakteryjnych, badaniu histologicznym oraz PCR w celu wykrycia drobnoustrojów nietypowych.

5.5. KRYTERIA ROZPOZNANIA

Nie licząc danych histopatologicznych uzyskiwanych po operacji zastawki, w praktyce klinicznej rozpoznanie IZW zazwyczaj polega na wykazaniu związku między objawami zakażenia i dowodami zajęcia wsierdzia. Stanowi to podstawę różnych kryteriów proponowanych w celu ułatwienia trudnego rozpoznania tej choroby. Dlatego też w 2000 r. w celu klinicznej klasyfikacji IZW zalecono stosowanie zmodyfikowanych kryteriów Duke (tab. 13). Opierają się one na ocenie klinicznej, echokardiograficznej i biologicznej, jak również

wynikach posiewów krwi oraz badań serologicznych [87]. Czulość klasyfikacji, oceniana na końcu obserwacji pacjenta w badaniach epidemiologicznych, wynosi ok. 80% [100]. Jednak w praktyce klinicznej zmodyfikowane kryteria Duke stosowane na wczesnym etapie choroby cechują się mniejszą dokładnością, szczególnie w przypadku zapalenia wsierdzia obejmującego sztuczną zastawkę (PVE) lub elektrodę układu stymulującego serce lub defibrylatora, w którym badanie echokardiograficzne jest prawidłowe lub nierozstrzygające u 30% pacjentów [101, 102]. Postęp w zakresie technik obrazowania pozwolił na skuteczniejszą identyfikację zarówno zmian wewnątrzsercowych, jak i pozasercowych powikłań IZW [10, 103]. W niedawno opublikowanych pracach wykazano, że CT serca/całego ciała, MRI mózgu, PET/CT z zastosowaniem ¹⁸F-FDG oraz SPECT/CT z użyciem leukocytów znakowanych radioaktywnie mogą poprawić skuteczność wykrywania niemych objawów naczyniowych (incydentów zatorowych lub tętniaków zapalnych), a także uszkodzeń wsierdzia [79, 80, 83–85, 93, 94, 104–108]. Dołączenie wyników wspomnianych badań obrazowych w trudnych przypadkach może poprawić czulość zmodyfikowanych kryteriów Duke.

Biorąc pod uwagę ostatnio opublikowane dane, Grupa Robocza zaproponowała dołączenie do kryteriów diagnostycznych następujących trzech punktów (tab. 14):

Tabela 13. Definicja infekcyjnego zapalenia wsierdza według zmodyfikowanych przez ESC 2015 kryteriów Duke (zaadaptowano z Li i wsp. [87])

Pewne IZW
<p>Kryteria patologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> Wykazanie drobnoustrojów w hodowli lub badaniu patomorfologicznym wegetacji, wegetacji będącej przyczyną zatoru lub materiału z ropnia w obrębie serca; <i>lub</i> Wykazanie w badaniu patomorfologicznym uszkodzeń: wegetacji lub ropni w obrębie serca, świadczących o aktywnym zapaleniu wsierdza <p>Kryteria kliniczne</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 duże kryteria; <i>lub</i> 1 duże i 3 małe kryteria; <i>lub</i> 5 małych kryteriów
Możliwe IZW
<ul style="list-style-type: none"> 1 duże kryterium i 1 małe kryterium 3 małe kryteria
Wykluczenie IZW
<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzone alternatywne rozpoznanie Ustąpienie objawów sugerujących IZW po ≤ 4 dniach antybiotykoterapii; <i>lub</i> Brak patologicznych dowodów IZW w czasie operacji lub badania autopsyjnego po ≤ 4 dniach leczenia antybiotykiem; <i>lub</i> Niespełnione wymienione wyżej kryteria możliwego IZW

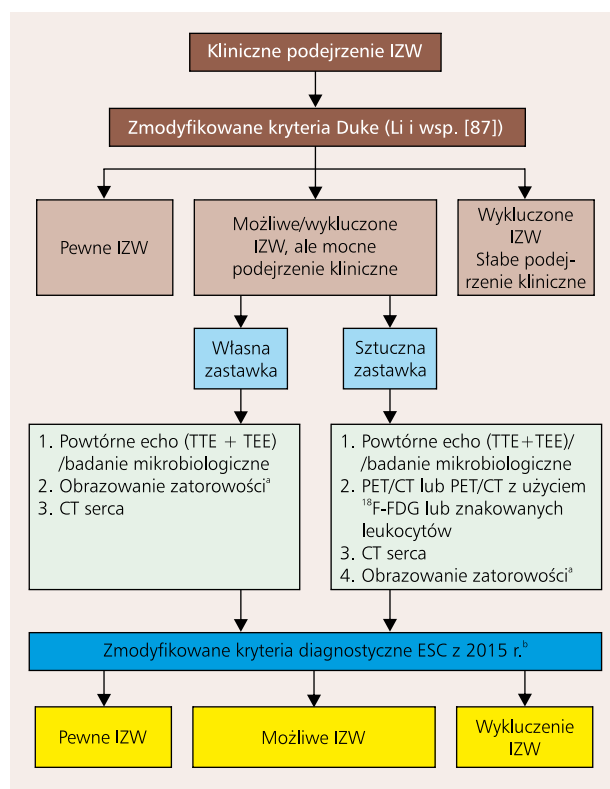
1. Identyfikację zmian okołozastawkowych na podstawie CT serca należy uważać za kryterium duże.
2. W przypadku podejrzenia zapalenia wsierdza związane go ze sztuczną zastawką nieprawidłową aktywność wokół miejsca wszczepienia zastawki, stwierdzaną w PET/CT z użyciem ^{18}F -FDG (tylko jeśli zastawka została wszczepiona przed > 3 miesiącami) lub SPECT/CT z użyciem znakowanych radioaktywnie leukocytów, należy uważać za duże kryterium.
3. Potwierdzenie niedawnych incydentów zatorowych lub tętniaka zapalnego jedynie w badaniach obrazowych (klinicznie nieme zmiany) należy uważać za małe kryterium.

Na rycinie 3 przedstawiono proponowany przez ESC algorytm diagnostyczny zawierający kryteria zmodyfikowane w 2015 r. Rozpoznanie wciąż opiera się na kryteriach Duke, z podstawową rolą echokardiografii oraz wyników posiewów krwi. Jeśli rozpoznanie pozostaje tylko „możliwe” lub nawet „wykluczone”, ale wciąż istnieje mocne podejrzenie kliniczne, należy powtórzyć badanie echokardiograficzne i posiewy krwi oraz szukać potwierdzenia zajęcia wsierdza za pomocą innych metod obrazowych (CT serca, PET/CT z zastosowaniem ^{18}F -FDG lub SPECT/CT z użyciem znakowanych radioaktywnie leukocytów) czy też udokumentowania incydentów zatorowych (MRI mózgu, CT całego ciała i/lub PET/CT). Wyniki tych nowych badań diagnostycznych należy interpretować zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ESC z 2015 r.

Tabela 14. Definicje określeń stosowanych w zmodyfikowanych kryteriach rozpoznania infekcyjnego zapalenia wsierdza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2015 r. (zaadaptowano z Li i wsp. [87])

Kryteria duże
<p>1. Dodatnie posiewy krwi</p> <p>a) Typowe drobnoustroje wywołujące IZW wyhodowane z dwóch różnych posiewów krwi</p> <ul style="list-style-type: none"> Paciorkowce zieleniejące, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>), bakterie grupy HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i>; <i>lub</i> Enterokoki pozaszpitalne, przy nieobecności pierwotnego ogniska; <i>lub</i> <p>b) Drobnoustroje wywołujące IZW z utrzymujących się dodatnich posiewów krwi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 dodatnie wyniki posiewów z próbek krwi pobranych w odstępie > 12 h; <i>lub</i> Wszystkie 3 lub większość z ≥ 4 różnych posiewów krwi (jeśli między pobraniem pierwszej a ostatniej próbki minęła co najmniej godzina); <i>lub</i> <p>c) Pojedynczy dodatni wynik posiewu krwi ujawniający <i>Coxiella burnetii</i> lub obecność przeciwciał IgG fazy I przeciwko <i>Coxiella burnetii</i> w mianie $> 1:800$</p>
<p>2. Badania obrazowe potwierdzające IZW</p> <p>a) Potwierdzenie IZW w echokardiografii:</p> <ul style="list-style-type: none"> Obecność wegetacji Ropień, pseudotętniak, przetoka wewnątrzsercowa Perforacja zastawki lub tętniak Nowy przeciek okołozastawkowy <p>b) Nieprawidłowa aktywność wokół miejsca wszczepienia sztucznej zastawki stwierdzona w PET/CT z zastosowaniem ^{18}F-FDG (tylko w przypadku zastawki wszczepionej przed > 3 miesiącami) lub SPECT/CT z użyciem znakowanych radioaktywnie leukocytów</p> <p>c) Pewne uszkodzenia okołozastawkowe stwierdzone w CT serca</p>
Kryteria małe
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czynniki predysponujące, takie jak predysponująca choroba serca lub dożylnie stosowanie narkotyków 2. Gorączka definiowana jako temperatura ciała $> 38^\circ\text{C}$ 3. Objawy naczyniowe (w tym widoczne tylko w badaniach obrazowych): poważne zatory tętnicze, septyczna zatorowość płucna, tętniaki zapalne (mykotyczne), krwawienia wewnątrzczaszkowe, krwawienia do spojówki i objaw Janeway 4. Objawy immunologiczne: kłębuszkowe zapalenie nerek, guzki Oslera, plamki Rotha, obecność czynnika reumatoidalnego 5. Dowody mikrobiologiczne: dodatnie wyniki posiewów niespełniające kryteriów dużych lub serologiczne potwierdzenie czynnego zakażenia drobnoustrojem odpowiedzialnym za IZW

CT — tomografia komputerowa; FDG — fluorodeoksyglukoza, HACEK — *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* i *K. denitrificans*; IZW — infekcyjne zapalenie wsierdza; Ig — immunoglobulina; PET — pozytonowa tomografia emisyjna; SPECT — emisyjna tomografia komputerowa pojedynczego fotonu



Rycina 3. Algorytm Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2015 r. dotyczący rozpoznania infekcyjnego zapalenia wsierdca (IZW); CT — tomografia komputerowa; FDG — fluorodeoksyglukoza; PET — pozytonowa tomografia emisyjna; SPECT — emisyjna tomografia komputerowa pojedynczego fotonu; TEE — echokardiografia przezprzełykową; TTE — echokardiografia przezklatkową; ^amoże obejmować obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego mózgu, CT całego ciała i/lub PET/CT; ^bpatrz tabela 14

Ponadto PET/CT z zastosowaniem ¹⁸F-FDG i SPECT/CT z użyciem znakowanych radiofarmaceutykami leukocytów potwierdziły swoją rolę w diagnostyce w przypadku obecności urządzeń wszczepialnych [108], ale dotychczasowe dane nie są wystarczające, aby włączyć je do kryteriów diagnostycznych IZW związanego z obecnością elektrod stymulatora lub defibrylatora.

Podsumowując, podstawę rozpoznania IZW stanowią wyniki echokardiografii (TTE i TEE), dodatnie wyniki posiewów krwi oraz obecność objawów klinicznych. W przypadku ujemnych posiewów krwi konieczne są dokładniejsze badania mikrobiologiczne. Czulość kryteriów Duke można poprawić poprzez włączenie wyników nowych metod obrazowania (MRI, CT, PET/CT), które pozwalają na rozpoznanie incydentów zatorowych i zająć serca, kiedy wyniki badania TTE/TEE są ujemne lub wątpliwe. Wymienione kryteria można uznać za użyteczne, ale nie zastępują one klinicznej oceny przez „Grupę IZW”.

6. Ocena prognostyczna przy przyjęciu do szpitala

Opisywane odsetki śmiertelności wewnątrzszpitalnej pacjentów z IZW wynoszą 15–30% [109–114]. Wczesna identyfikacja chorych o najwyższym ryzyku zgonu może pozwolić na zmianę przebiegu choroby (np. pilne lub przyspieszone leczenie chirurgiczne) oraz poprawić rokowanie [115]. Na rokowanie u osób z IZW wpływają cztery główne grupy czynników: charakterystyka pacjenta, obecność lub brak powikłań sercowych i pozasercowych, rodzaj drobnoustroju powodującego zakażenie oraz obraz echokardiograficzny (tab. 15). Na podstawie tych zmiennych formalnie oceniano ryzyko u pacjentów z IZW lewej strony serca [116, 117]. Chorzy z HF, powikłaniami okołozastawkowymi i/lub IZW wywołanym przez gronkowca złocistego charakteryzowali się najwyższym ryzykiem zgonu i koniecznością leczenia chirurgicznego w ostrej fazie choroby [117]. Gdy stwierdzano wszystkie z wymienionych czynników, ryzyko zgonu osiągało 79% [117]. Dlatego też pacjentów z powikłaniami IZW należy szybko kierować do ośrodka referencyjnego, w którym

Tabela 15. Czynniki związane ze złym rokowaniem u pacjentów z infekcyjnym zapaleniem wsierdca (IZW)

<p>Charakterystyka pacjenta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Starszy wiek • IZW u osoby ze sztuczną zastawką • Cukrzyca • Choroby współistniejące (np. wątlność, niedobory odporności, choroba płuc lub nerek)
<p>Powikłania kliniczne IZW</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność serca • Niewydolność nerek • Większy niż umiarkowany obszar udaru niedokrwienego • Krwawienie śródmózgowe • Wstrząs septyczny
<p>Rodzaj drobnoustroju</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gronkowiec złocisty (<i>Streptococcus aureus</i>) • Grzyby • Bakterie Gram-ujemne nienależące do grupy HACEK
<p>Obraz echokardiograficzny</p> <ul style="list-style-type: none"> • Powikłania okołozastawkowe • Ciężka niedomykalność zastawek lewej strony serca • Niska frakcja wyrzutowa lewej komory • Nadciśnienie płucne • Duże vegetacje • Ciężka dysfunkcja protezy zastawkowej • Przedwczesne zamykanie zastawki mitralnej i inne objawy podwyższonych ciśnień rozkurczowych

HACEK — *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* i *K. denitrificans*

powinna przebiegać terapia, najlepiej koordynowana przez specjalistów z „Grupy IZW”, z uwzględnieniem dostępności leczenia chirurgicznego [118]. Poważne choroby współistniejące, cukrzyca, wstrząs septyczny, udar mózgu (umiarkowany do rozległego), krwawienie śródmózgowe i konieczność hemodializ również stanowią czynniki predykcyjne złego rokowania wewnątrzszpitalnego [111–115, 119–122]. Utrzymywanie się dodatnich wyników posiewów po 48–72 godzinach leczenia antybiotykami wskazuje na niekontrolowany przebieg zakażenia i stanowi niezależny czynnik ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego [123].

Aktualnie 40–55% chorych z IZW podczas hospitalizacji poddawanych jest leczeniu chirurgicznemu [37, 109–114]. Śmiertelność okołoperacyjna ściśle wiąże się ze wskazaniami do leczenia chirurgicznego. Do czynników ryzyka zgonu u osób wymagających leczenia operacyjnego w trybie nagłym lub pilnym należą wstrząs septyczny, utrzymujące się objawy zakażenia i niewydolność nerek [112, 120, 124]. Pacjenci ze wskazaniami do leczenia operacyjnego, którzy nie mogą być poddani operacji ze względu na zbyt wysokie ryzyko zabiegu, charakteryzują się najgorszym rokowaniem [125].

Podsumowując, przy przyjęciu do szpitala należy ocenić rokowanie za pomocą prostych wskaźników klinicznych, mikrobiologicznych i echokardiograficznych w celu wyboru najlepszego sposobu postępowania. Pacjenci z utrzymującymi się dodatkimi posiewami krwi po 48–72 godzinach od rozpoczęcia antybiotykoterapii cechują się gorszym rokowaniem.

7. Leczenie antybiotykami: zasady i metody

7.1. ZASADY OGÓLNE

Skuteczne leczenie IZW zależy od eradykacji drobnoustrojów przez antybiotyki. Leczenie chirurgiczne przyczynia się do usunięcia zakażonych fragmentów tkanek i drenażu ropni. Mechanizmy obronne gospodarza są mało pomocne. Wyjaśnia to, dlaczego zarówno w trakcie badań eksperymentalnych na modelach zwierzęcych, jak i u ludzi schematy leczenia bakteriobójczego są bardziej skuteczne niż terapia bakteriostatyczna [126, 127]. Aminoglikozydy działają bakteriobójczo synergistycznie z inhibitorami ściany komórkowej (np. β -laktamami oraz glikopeptydami) i dzięki temu w skojarzeniu skutecznie skracają czas trwania terapii (np. zakażenia wywołanego przez paciorkowce jamy ustnej) oraz ułatwiają eradykację trudnych do leczenia drobnoustrojów (np. enterokoków).

Dużym utrudnieniem w skutecznym leczeniu bakteriobójczym jest zjawisko tolerancji na antybiotyki. Drobnoustroje, które wytworzyły tolerancję, nie są odporne (np. wykazują

wrażliwość w postaci zahamowania wzrostu na działanie leku), ale unikają działania bakteriobójczego i po zaprzestaniu leczenia mogą zacząć się znów namnażać. Wolno rosnące oraz nieaktywne drobnoustroje mogą wykazywać tolerancję fenotypową wobec wielu antybiotyków (poza rifampicyną, ale tylko do pewnego stopnia). Obecność drobnoustrojów w wegetacjach oraz biofilmach (np. w PVE) uzasadnia konieczność przedłużonej antybiotykoterapii (6 tygodni) do pełnego wyjałowienia zastawek serca. Niektóre bakterie przenoszą mutacje umożliwiające im tolerancję na antybiotyki zarówno w fazie wzrostu, jak i w fazie uśpienia (stacjonarnej). Terapia skojarzona lekami bakteriobójczymi w porównaniu z monoterapią cechuje się większą skutecznością przeciwko drobnoustrojom rozwijającym tolerancję.

Leczenie IZW u osoby ze sztuczną zastawką powinno trwać dłużej (przynajmniej 6 tygodni) niż w przypadku zapalenia wsierdza zastawki własnej (NVE) (2–6 tygodni), poza tym powinno przebiegać podobnie, z wyjątkiem PVE wywołanego gronkowcem, gdzie schemat antybiotykoterapii zawiera rifampicynę, jeśli szczep bakterii jest na ten lek wrażliwy.

W IZW zastawki własnej (NVE), wymagającej wymiany na protezę zastawkową w trakcie antybiotykoterapii, należy zastosować pooperacyjny schemat leczenia zalecany dla NVE. Zarówno w NVE, jak PVE czas trwania leczenia liczy się od pierwszego dnia skutecznej antybiotykoterapii (ujemne posiewy krwi w przypadku wstępnie dodatnich wyników posiewów), a nie od dnia operacji. Nowy pełny cykl terapii należy rozpocząć tylko wtedy, jeśli wyniki posiewów z zastawki są dodatnie, wybierając antybiotyk na podstawie wrażliwości ostatniego wyizolowanego szczepu bakterii.

Podsumowując, w aktualnych zaleceniach wprowadza się sześć ważnych punktów:

1. Wskazania do stosowania aminoglikozydów i schemat leczenia uległy zmianie. Leków tych nie zaleca się w gronkowcowym NVE, ponieważ nie potwierdzono korzyści klinicznych takiego postępowania, a leki z tej grupy cechują się nefrotoksycznością [128]; w przypadku istnienia innych wskazań aminoglikozydy należy stosować w pojedynczej dawce dobowej w celu zmniejszenia nefrotoksyczności [129].
2. Rifampicynę należy stosować tylko w przypadku zakażenia obcego materiału w sercu, tak jak w PVE po 3–5 dniach skutecznej antybiotykoterapii, kiedy mija bakteriemia. Uzasadnieniem takiego sposobu postępowania jest prawdopodobny antagonistyczny wpływ skojarzenia antybiotyków z rifampicyną wobec planktonowych/replikujących się bakterii [130], synergia widoczna wobec nieaktywnych bakterii i zapobieganie powstawaniu szczepów opornych na rifampicynę [131].
3. Daptomycynę i fosfomycynę zalecano w celu leczenia gronkowcowego zapalenia wsierdza, a netylmicynę w celu terapii opornych na penicylinę paciorkowców

jamy ustnej i paciorkowców pokarmowych, ale w aktualnych wytycznych leki te uważa się za alternatywną terapię ze względu na brak dostępności w niektórych krajach europejskich. Jeśli istnieją wskazania do leczenia daptomycyną, lek należy podawać w dużych dawkach (≥ 10 mg/kg raz dziennie [132]) i w skojarzeniu z innym antybiotykiem w celu uniknięcia rozwoju oporności [133, 134].

4. W aktualnych wytycznych brano pod uwagę tylko opublikowane dane z badań klinicznych i kohortowych dotyczących skuteczności antybiotyków u pacjentów z zapaleniem wsierdza (lub bakteriecią, jeśli nie było danych przemawiających za IZW). W większości przypadków nie można opierać się na wynikach badań eksperymentalnych przeprowadzonych na modelach zapalenia wsierdza.
5. W określaniu wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) wciąż posługiwano się danymi z Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) zamiast Europejskiego Komitetu Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), ponieważ większość danych dotyczących IZW opierało się na tych pierwszych wartościach.
6. Mimo osiągniętego konsensusu w sprawie większości schematów terapii antybiotykami optymalny sposób leczenia gronkowcowego IZW wciąż podlega dyskusji.

7.2. GRUPA WRAŻLIWYCH NA PENICYLINĘ PACIORKOWCÓW JAMY USTNEJ ORAZ STREPTOCOCCUS BOVIS

Zalecane schematy leczenia w przypadku wrażliwych szczepów paciorkowców (MIC benzylopenicyliny $\leq 0,125$ mg/l) podsumowano w tabeli 16 [6, 8, 135, 136]. Oczekiwany współczynnik wyleczeń powinien wynosić ponad 95%. W niepowikłanych przypadkach, trzeba zastosować krótki 2-tygodniowy schemat leczenia skojarzonego za pomocą benzylopenicyliny lub ceftriaksonu oraz gentamicyny lub netylmicyny [137, 138]. Gentamicynę i netylmicynę należy podawać raz dziennie u pacjentów z prawidłową funkcją nerek oraz IZW wywołanym przez wrażliwe paciorkowce. Ceftriakson w monoterapii lub w połączeniu z gentamicyną lub netylmicyną szczególnie poleca się w przypadku leczenia ambulatoryjnego [137–139]. Jeśli nie można przeprowadzić odczulania, pacjenci uczuleni na β -laktamy powinni otrzymywać wankomycynę. Jako lek alternatywny proponuje się teikoplaninę [8], rozpoczynając od dawki nasycającej (6 mg/kg/12 h przez 3 dni), a następnie podając 6–10 mg/kg/d. Dawka nasycająca pełni zasadniczą rolę, ponieważ lek wiąże się łatwo z białkami krwi ($\geq 98\%$) i powoli penetruje do vegetacji [140]. Jednak tylko w ograniczonej liczbie badań retrospektywnych oceniano skuteczność teikoplaniny w IZW spowodowanym paciorkowcami [141] i enterokokami [142].

7.3. GRUPA OPORNYCH NA PENICYLINĘ PACIORKOWCÓW JAMY USTNEJ ORAZ STREPTOCOCCUS BOVIS

Paciorkowce odporne na penicylinę klasyfikuje się jako względnie odporne (MIC 0,25–2 mg/l) oraz w pełni odporne (MIC ≥ 4 mg/l). Jednak w niektórych wytycznych za w pełni odporne uważa się bakterie o MIC $> 0,5$ mg/l [6, 8, 135]. Grupa szczepów w pełni opornych wciąż się powiększa. W raportach oceniających dużą liczbę próbek częstość występowania szczepów *Streptococcus mitis* i *Streptococcus oralis* o względnej i pełnej oporności oceniano na ponad 30% [142, 143]. Odwrotnie, ponad 99% paciorkowców pokarmowych pozostaje wrażliwych na penicylinę.

Zalecenia dotyczące paciorkowcowego IZW opornego na penicylinę opierają się na badaniach retrospektywnych. W 4 badaniach łącznie stwierdzono, że 47 na 60 pacjentów (78%) leczono za pomocą benzylopenicyliny lub ceftriaksonu, najczęściej w skojarzeniu z aminoglikozydami, a czasami również klindamycyną lub wyłącznie aminoglikozydami [144–147]. W większości przypadków MIC dla benzylopenicyliny wynosiło ≥ 1 mg/l. Piętnastu (83%) pacjentów wyleczono, a 10 (17%) zmarło. Zgony nie wiązały się z opornością na lek, ale wynikały ze współistniejących stanów chorobowych [146]. Wyniki leczenia PVE i NVE były podobne [145], dlatego też terapia antybiotykami zarówno w przypadku paciorkowców penicylinowrażliwych, jak i penicylioopornych nie różni się zasadniczo (tab. 16). Jednak w przypadkach penicyliooporności leczenie aminoglikozydem powinno trwać przynajmniej 2 tygodnie i nie zaleca się krótkich schematów terapii. Brakuje doświadczeń w postępowaniu z wysokoopornymi szczepami (MIC ≥ 4 mg/l), ale w takich sytuacjach można preferować wankomycynę (w skojarzeniu z aminoglikozydem). Doświadczenia w stosowaniu daptomycyny są bardzo ograniczone.

7.4. STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, PACIORKOWCE β -HEMOLIZUJĄCE (GRUPY A, B, C ORAZ G)

Od czasu wprowadzenia antybiotykoterapii IZW spowodowane przez *S. pneumoniae* stwierdza się rzadko. W ponad 30% przypadków wiąże się z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych [149], co wymaga szczególnej uwagi w przypadku penicyliooporności. Leczenie w przypadku szczepów penicylinowrażliwych (MIC $\leq 0,06$ mg/l) przebiega podobnie jak przy zakażeniu przez paciorkowce jamy ustnej (tab. 16), z wyjątkiem stosowania krótkoterminowego 2-tygodniowego schematu terapii, który nie został jeszcze formalnie oceniony. To samo dotyczy szczepów o względnej (MIC 0,125–2 mg/l) oraz pełnej (MIC ≥ 4 mg/l) oporności, gdy nie występuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, chociaż w przypadku szczepów opornych niektórzy autorzy zalecają cefalosporyny w wysokich dawkach (np. cefotaksym lub ceftriakson) lub wankomycynę. W przypadkach wystę-

Tabela 16. Leczenie antybiotykami infekcyjnego zapalenia wsierdza spowodowanego paciorkowcami jamy ustnej i z grupy *Streptococcus bovis*^a

Antybiotyk	Dawkowanie i droga podania	Czas ^x	Klasa ^b	Poziom ^c	Piśmiennictwo ^d	Uwagi
Szczepy paciorkowców jamy ustnej i przewodu pokarmowego wrażliwe na penicylinę (MIC ≤ 0,125 mg/l)						
Leczenie standardowe: czas trwania — 4 tygodnie						
benzylpenicylina G lub amoksycylina ^e lub ceftriakson ^f	12–18 mln j./d. <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach lub wlewie ciągłym	4	I	B	[6, 8, 135–139]	Preferowane u pacjentów > 65 lat lub z upośledzoną funkcją nerek lub VIII nerwu czaszkowego U pacjentów z PVE zaleca się leczenie 6-tygodniowe
	100–200 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach	4	I	B		
	2g/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce	4	I	B		
	Dawkowanie u dzieci^g: benzylpenicylina G: 200 000 j./kg/d. <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach podzielonych amoksycylina: 300 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 4–6 równych dawkach podzielonych ceftriakson: 100 mg/kg/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce					
Leczenie standardowe: czas trwania — 2 tygodnie						
benzylpenicylina G lub amoksycylina ^e lub ceftriakson ^f	12–18 mln j./d. <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach lub wlewie ciągłym	2	I	B	[6, 8, 127, 135–138]	Zaleca się wyłączenie u pacjentów z niepowikłanym NVE i prawidłową funkcją nerek netylmicyna nie jest dostępna w niektórych krajach europejskich
	100–200 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach	2	I	B		
	2 g/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce	2	I	B		
łącznie z gentamicyną ^h lub netylmicyną	3 mg/kg/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce	2	I	B		
	4–5 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 1 dawce	2	I	B		
	Dawkowanie u dzieci^g: benzylpenicylina G, amoksycylina i ceftriakson: w dawkach jak powyżej gentamicyna: 3 mg/kg/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce lub 3 równych dawkach podzielonych					
Pacjenci uczuleni na β-laktamyⁱ						
wankomycyna ^j	30 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 2 dawkach	4	I	C		U pacjentów z PVE zaleca się leczenie 6-tygodniowe
	Dawkowanie u dzieci^g: wankomycyna: 40 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 2 lub 3 równych dawkach podzielonych					
Szczepy względnie odporne na penicylinę (MIC 0,250–2 mg/l)^k						
Leczenie standardowe						
benzylpenicylina G lub amoksycylina ^e lub ceftriakson ^f	24 mln j./d. <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach podzielonych lub wlewie ciągłym	4	I	B	[6, 8, 135, 136]	U pacjentów z PVE zaleca się leczenie 6-tygodniowe
	200 mg/kg/d. w 4–6 dawkach	4	I	B		
	2 g/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce	4	I	B		
łącznie z gentamicyną ^h	3 mg/kg/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce	2	I	B		
U pacjentów uczulonych na β-laktamy^j						
wankomycyna ^j łącznie z gentamicyną ^k	30 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 2 dawkach	4	I	C		U pacjentów z PVE zaleca się leczenie 6-tygodniowe
	3 mg/kg/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce	2	I	C		
	Dawkowanie u dzieci^g: jak powyżej					

i.m. — domięśniowo; *i.v.* — dożylnie; MIC — minimalne stężenie hamujące; NVE — zapalenie wsierdza zastawki własnej; PVE — zapalenie wsierdza zastawki sztucznej; ^aOdniesienia do innych gatunków paciorkowców w tekście; ^xCzas leczenia [tygodnie]; ^bKlasa zaleceń; ^cPoziom wiarygodności danych; ^dPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia; ^eLub ampicylina w takich samych dawkach co amoksycylina; ^fDawki u dzieci nie powinny przekraczać dawek u dorosłych; ^gNależy monitorować funkcję nerek i stężenie gentamicyny w osoczu raz w tygodniu. Jeśli gentamicyna jest podawana w pojedynczej dawce dobowej, stężenie przed podaniem leku nie powinno wynosić < 1 mg/l, a stężenie po podanej dawce leku (szczyt po 1 h od podania) powinno wynosić ok. 10–12 mg/l [148]; ^hU pacjentów w stabilnym stanie można przeprowadzić odczulanie; ⁱStężenie wankomycyny w osoczu powinno osiągnąć 10–15 mg/l przed podaniem leku, choć niektórzy specjaliści zalecają zwiększenie dawki wankomycyny do 45–60 mg/kg/d. *i.v.* w 2 lub 3 dawkach podzielonych, aby osiągnąć minimalne stężenie leku 15–20 mg/l, jak w gronkowcowym zapaleniu wsierdza. Jednak dawka wankomycyny nie powinna przekraczać 2 g/d., o ile nie jest monitorowane stężenie leku w osoczu z możliwością dostosowania dawki i osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu 30–45 μg/ml godzinę po ukończeniu dożylnego wlewu antybiotyku; ^jPacjenci zakażeni w pełni opornymi szczepami (MIC > 2 mg/l) powinni być leczeni jak chorzy z enterokokowym zapaleniem wsierdza (patrz tabela 18)

powodzenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych należy unikać benzylopenicylin ze względu na słabą penetrację do płynu mózgowo-rdzeniowego, a zastosować ceftriakson lub cefotaksym w monoterapii lub skojarzeniu z wankomycyną [150], zgodnie z antybiogramem.

Infekcyjne zapalenie wsierdzia spowodowane przez paciorkowce z grupy A, B, C lub G, w tym grupę *Streptococcus anginosus* (*S. constellatus*, *S. anagnosus* i *S. intermedius*), występuje stosunkowo rzadko [151]. Paciorkowce z grupy A są jednakowo wrażliwe na β -laktamy (MIC $\leq 0,12$ mg/l), podczas gdy inne grupy mogą się charakteryzować różnym stopniem oporności. IZW spowodowane przez paciorkowce z grupy B historycznie wiązało się z okresem okołoporodowym, ale aktualnie występuje wśród innych dorosłych pacjentów, zwłaszcza w podeszłym wieku. Paciorkowce z grupy B, C i G oraz *S. anginosus* powodują powstawanie ropni, co może wymagać dodatkowo interwencji chirurgicznej [151]. Śmiertelność w IZW spowodowanym paciorkowcami z grupy B u pacjentów ze sztuczną zastawką jest bardzo wysoka, dlatego zaleca się leczenie operacyjne [152]. Schemat leczenia antybiotykami jest podobny jak w przypadku zakażenia paciorkowcami jamy ustnej (tab. 16), ale nie zaleca się krótkoterminowej antybiotykoterapii. Należy podawać gentamicynę przez 2 tygodnie.

7.5. GRANULICATELLA I ABIOTROPHIA (DAWNIJ ZWANE PACIORKOWCAMI O ZWIĘKSZONYCH WYMAGANIACH ODŻYWCZYCH)

Granulicatella i *Abiotrophia* powodują IZW o przewlekającym się przebiegu, związane z obecnością dużych vegetacji (> 10 mm), wyższą częstością występowania powikłań i koniecznością wymiany zastawki (ok. 50%) [153, 154], prawdopodobnie na skutek opóźnionego rozpoznania i leczenia. Wśród zalecanych w terapii antybiotyków znajdują się benzylopenicylina G, ceftriakson lub wankomycyna stosowane przez 6 tygodni, w połączeniu z aminoglikozydami przynajmniej przez pierwsze 2 tygodnie [153, 154].

7.6. STAPHYLOCOCCUS AUREUS I INNE GRONKOWCE KOAGULAZO-NEGATYWNE

Staphylococcus aureus zazwyczaj wywołuje IZW o ostrym przebiegu, ze znaczną destrukcją zastawek, podczas gdy CoNS postać choroby o przedłużającym się przebiegu (poza *S. lugdunensis* [155] oraz niektórych przypadków *S. capitis*) [156, 157]. W tabeli 17 podsumowano zalecenia dotyczące leczenia IZW wywołanego przez gronkowce złoście metycylinowrażliwe i metycylinooporne oraz CoNS zarówno na własnej zastawce, jak i u osób z protezą zastawkową. Warto zauważyć, że nie zaleca się już dołączenia aminoglikozydu w gronkowcowym IZW własnej zastawki ze względu na zwiększoną nefrotoksyczność leku [128, 158]. W przypadku niepowikłanego IZW własnej zastawki prawej strony serca wywołanego przez metycylinowrażliwe szczepy *Staphylococcus aureus* (MSSA) proponuje się

krótkoterminową (2-tygodniową) doustną antybiotykoterapię (patrz także rozdział 12.4.2.), niewłaściwą jednak w przypadku IZW lewej strony serca. U pacjentów uczulonych na benzylopenicylinę w stabilnym stanie klinicznym można podjąć próbę odczulenia, gdyż wankomycyna działa gorzej niż β -laktamy [159] i nie należy jej podawać w takiej sytuacji. Jeśli nie jest możliwe zastosowanie β -laktamów, należy w miarę dostępności włączyć daptomycynę w skojarzeniu z innym lekiem aktywnym wobec gronkowców, aby uniknąć rozwoju opornych drobnoustrojów. Niektórzy specjaliści zalecają jako alternatywę w IZW o etiologii *S. aureus* leczenie skojarzone za pomocą wysokich dawek kotrimoksazolu i klindamycyny [160]. Szczepy *S. lugdunensis* są zawsze wrażliwe na metycylinę, dlatego trzeba wdrożyć leczenie kloksacyliną [155].

Infekcyjne zapalenie wsierdzia wywołane przez *S. aureus* u osoby ze sztuczną zastawką wiąże się z bardzo wysokim ryzykiem zgonu ($> 45\%$) [161] i często koniecznością wymiany zastawki. Inne różnice postępowania terapeutycznego w porównaniu z NVE obejmują całkowity czas trwania leczenia, zastosowanie aminoglikozydów oraz dołączenie rifampicyny po 3–5 dniach skutecznego leczenia i ustąpieniu bakteriemii. Uzasadnienie takiego zalecenia opiera się na potwierdzonej skuteczności terapii skojarzonej zawierającej rifampicynę wobec planktonowych/replikujących się bakterii oraz synergistyczny wpływ na uśpione formy bakterii w biofilmie, co wykazano na modelach zakażenia ciała obcego oraz klinicznie w przypadkach zakażeń protez ortopedycznych i naczyniowych. Choć poziom wiarygodności danych jest dość niski, dodanie rifampicyny do schematów antybiotykoterapii w gronkowcowym zapaleniu wsierdzia u osoby ze sztuczną zastawką stanowi standardowe postępowanie. Leczenie może się jednak wiązać z rozwojem oporności drobnoustrojów, hepatotoksycznością i interakcjami lekowymi [164].

7.7. GRONKOWCE OPORNE NA METYCYLINĘ I WANKOMYCYNĘ

Metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* (MRSA) wytwarzają białko wiążące benzylopenicylinę 2a (PBP2a) o niskim powinowactwie, które wykazuje krzyżową oporność na większość β -laktamów. MRSA zazwyczaj są odporne na wiele antybiotyków, dlatego w ciężkich zakażeniach możliwe jest leczenie tylko wankomycyną lub daptomycyną. Jednak na świecie zwiększa się liczba szczepów *S. aureus* o względnej oporności na wankomycynę (MIC 4–8 mg/l) oraz zmiennej względnej oporności na wankomycynę (MIC ≤ 2 mg/l, ale subpopulacje wykazują wzrost przy wyższych stężeniach leku), co powoduje niepowodzenia w terapii IZW [165, 166]. Ponadto w ostatnich latach u pacjentów z IZW wyizolowano szczepy *S. aureus* wysoce odporne na wankomycynę, co wymaga nowego sposobu leczenia. Poza tym w metaanalizie systematycznego przeglądu danych opublikowanych w latach 1996–2011, dotyczących pacjentów z bakteriamią MRSA wywołaną szczepami wrażli-

liwymi na wankomycynę ($MIC \leq 2$ mg/l) [167], wykazano, że wysokie MIC ($\geq 1,5$ mg/l) wiąże się z wyższą śmiertelnością. Daptomycyna, antybiotyk zaliczany do lipopeptydów, została zaaprobowana w leczeniu bakteriemii spowodowanej *S. aureus* oraz IZW prawej strony serca [168]. Na podstawie wyników kohortowych badań dotyczących IZW wywołanego przez *S. aureus* oraz CoNS [132, 168–170] stwierdzono, że daptomycyna cechując się przynajmniej tak dużą skutecznością jak wankomycyna, a w dwóch badaniach kohortowych oceniających skuteczność daptomycyny w leczeniu bakteriemii spowodowanej MRSA z wysokimi wskaźnikami MIC (> 1 mg/l) [171, 172], wykazano lepsze wyniki leczenia (w tym przeżywalność) w porównaniu z wankomycyną. Co ważne, u pacjentów z IZW daptomycynę trzeba podawać w odpowiednich dawkach oraz w skojarzeniu z innymi antybiotykami w celu uniknięcia rozwoju w przyszłości oporności na lek [168, 173]. Z tego powodu należy stosować wysokie

dawki daptomycyny (≥ 10 mg/kg), a większość specjalistów zaleca skojarzenie leku z antybiotykami β -laktamowymi [133] lub fosfomycyną [134] [β -laktamy (i prawdopodobnie fosfomycyna) zwiększają wiązanie daptomycyny z powierzchnią błony komórkowej poprzez obniżenie napięcia powierzchniowego] w przypadku NVE oraz gentamicyną i rifampicyną w przypadku PVE [168, 173, 174].

Inne alternatywne schematy leczenia obejmują fosfomycynę z imipenemem [175], nowsze β -laktamy z dość wysokim powinowactwem do PBP2a, takie jak ceftarolina [176], chinuprystynę-dalfopristynę w połączeniu z β -laktamami lub w monoterapii [177, 178], β -laktamy w skojarzeniu z oksazolidonodionami (linezolid) [179], β -laktamy z wankomycyną [180] oraz trimetoprym/sulfametoksazol w dużych dawkach łącznie z klindamycyną [160]. W takich przypadkach leczenie należy prowadzić we współpracy ze specjalistą chorób zakaźnych.

Tabela 17. Leczenie antybiotykami infekcyjnego zapalenia wsierdza spowodowanego przez *Staphylococcus spp.*

Antybiotyk	Dawkowanie i droga podania	Czas ^x	Klasa ^y	Poziom ^z	Piśmienictwo ^k	Uwagi
Własne zastawki						
Gronkowce wrażliwe na metycylinę						
kloksacylina (i inne penicyliny izoksazolilowe) lub oksacylina	12 g/d. <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach podzielonych	4–6	I	B	[6, 8, 128, 135, 136, 158]	Nie zaleca się dołączania gentamicyny, ponieważ nie udowodniono korzyści klinicznych, a zwiększa się ryzyko nefrotoksyczności
	Dawkowanie u dzieci^o: 200–300 mg/kg /d. <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach podzielonych					
Leczenie alternatywne* kotrimoksazol ^o łącznie z klindamycyną	sulfametoksazol 4800 mg/d. i trimetoprym 960 mg/d. (<i>i.v.</i> w 4–6 dawkach)	1 <i>i.v.</i> + 5 doustnie	IIb	C		*W przypadku <i>Staphylococcus aureus</i>
	1800 mg/d. <i>i.v.</i> w 3 dawkach	1	IIb	C		
	Dawkowanie u dzieci^o: sulfametoksazol: 60 mg/kg/d. i trimetoprym: 12 mg/kg/d. (<i>i.v.</i> w 2 dawkach) klindamycyna: 40 mg/kg/d. (<i>i.v.</i> w 3 dawkach)					
Pacjenci uczuleni na benzylopenicylinę^h lub gronkowce odporne na metycylinę						
wankomycyna ^{h**}	30–60 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 2–3 dawkach	4–6	I	B	[6, 8, 135, 136]	cefalosporyny (cefazolina 6 g/d. lub cefotaksym 6 g/d. <i>i.v.</i> w 3 dawkach podzielonych) zaleca się u pacjentów z zapaleniem wsierdza spowodowanym szczepami metycylinowrażliwymi uczulonych na benzylopenicylinę, ale bez reakcji anafilaktycznej
	Dawkowanie u dzieci^o: 40 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 2–3 równych dawkach					daptomycyna działa skuteczniej niż wankomycyna przy bakteriemii MSSA i MRSA, gdy MIC > 1 mg/l
Leczenie alternatywne** daptomycyna ^{c,d}	10 mg/kg/d. <i>i.v.</i> raz dziennie	4–6	IIa	C		
	Dawkowanie u dzieci^o: 10 mg/kg/d. <i>i.v.</i> raz dziennie					
Leczenie alternatywne* kotrimoksazol ^o łącznie z klindamycyną	sulfametoksazol 4800 mg/d. i trimetoprym 960 mg/d. (<i>i.v.</i> w 4–6 dawkach)	1 <i>i.v.</i> + 5 doustnie	IIb	C		*W przypadku <i>Staphylococcus aureus</i>
	1800 mg/d. <i>i.v.</i> w 3 dawkach	1	IIb	C		

Tabela 17. cd. Leczenie antybiotykami infekcyjnego zapalenia wsierdza spowodowanego przez *Staphylococcus spp.*

Antybiotyk	Dawkowanie i droga podania	Czas ^x	Klasa ⁱ	Poziom ^j	Piśmiennictwo ^k	Uwagi
Sztuczne zastawki						
Gronkowce wrażliwe na metycylinę						
kloksacylina (i inne penicyliny izoksazolilowe) <i>lub</i> oksacylina	12 g/d. <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach	≥ 6	I	B	[6, 8, 135, 136]	Niektórzy specjaliści sugerują włączenie rifampicyny 3–5 dni później niż wankomycyny i gentamicyny W celu zmniejszenia nefrotoksyczności gentamicynę można podawać w pojedynczej dawce
<i>łącznie z</i> rifampicyną ^e i gentamicyną ^f	900–1200 mg <i>i.v.</i> lub doustnie w 2–3 dawkach podzielonych	≥ 6	I	B		
	3 mg/kg/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 lub 2 dawkach	2	I	B		
	Dawkowanie u dzieci^g: oksacylina i kloksacylina: jak powyżej rifampicyna: 20 mg/kg/d. <i>i.v.</i> lub doustnie w 3 równych dawkach podzielonych					
Pacjenci uczuleni na benzylopenicylinę^h lub gronkowce odporne na metycylinę						
wankomycyna ^b <i>łącznie z</i> rifampicyną ^e i gentamicyną ^f	30–60 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 2–3 dawkach	≥ 6	I	B	[6, 8, 135, 136]	cefalosporyny (cefazolina 6 g/d. lub cefotaksym 6 g/d. <i>i.v.</i> w 3 dawkach podzielonych) zaleca się u pacjentów z zapaleniem wsierdza spowodowanym szczepami metycylinowrażliwymi uczulonych na benzylopenicylinę, ale bez reakcji anafilaktycznej Niektórzy specjaliści sugerują włączenie rifampicyny 3–5 dni później niż wankomycyny i gentamicyny W celu zmniejszenia nefrotoksyczności gentamicynę można podawać w pojedynczej dawce
	900–1200 mg <i>i.v.</i> lub doustnie w 2 lub 3 dawkach podzielonych	≥ 6	I	B		
	3 mg/kg/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 lub 2 dawkach	2	I	B		
	Dawkowanie u dzieci^g: jak powyżej					

AUC — pole pod krzywą; *i.v.* — dożylnie; MIC — minimalne stężenie hamujące; MRSA — metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus*; MSSA — metycylinowrażliwe szczepy *Staphylococcus aureus*

^aRaz w tygodniu (dwa razy w tygodniu u pacjentów z niewydolnością nerek) należy monitorować funkcję nerek i stężenie kotrimoksazolu w osoczu; ^bStężenie minimalne wankomycyny w osoczu przed kolejną dawką leku powinno wynosić ≥ 20 mg/l. W przypadku zakażenia MRSA zaleca się poziom AUC/MIC dla wankomycyny > 400; ^cPrzynajmniej raz w tygodniu należy oznaczać stężenie kinazy kreatynowej w osoczu. Niektórzy specjaliści sugerują dołączenie do daptomycyny kloksacyliny (2 g/4 h *i.v.*) lub fosfomycyny (2 g/6 h *i.v.*) w celu zwiększenia aktywności leku i uniknięcia rozwoju oporności na daptomycynę.

^dDaptomycyna i fosfomycyna w niektórych krajach europejskich nie są dostępne. ^eUważa się, że rifampicyna odgrywa szczególną rolę w leczeniu zakażenia sztucznej zastawki, ponieważ pozwala na eradykację bakterii umiejscowionych na sztucznym materiale znajdującym się w sercu [157]. Zastosowanie rifampicyny w monoterapii wiąże się z wysoką częstością rozwoju oporności drobnoustrojów i nie jest zalecane. Rifampicyna zwiększa metabolizm wątrobowy warfaryny i innych leków; ^fPrzynajmniej raz w tygodniu (dwa razy u pacjentów z niewydolnością nerek) należy monitorować funkcję nerek i stężenie gentamicyny w osoczu; ^gDawki u dzieci nie powinny przekraczać dawek u dorosłych; ^hU pacjentów w stabilnym stanie klinicznym można przeprowadzić odczulanie; ^xCzas leczenia [tygodnie]; ⁱKlasa zaleceń; ^jPoziom wiarygodności danych; ^kPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

**Brak korzyści klinicznych z dołączenia rifampicyny lub gentamicyny

7.8. ENTEROCOCCUS SPP.

Enterokokowe zapalenie wsierdza jest wywoływane przede wszystkim przez *Enterococcus faecalis* (90% przypadków), a rzadziej przez *Enterococcus faecium* (5%) lub inne gatunki [181]. Stwarza to dwa podstawowe problemy. Po pierwsze, enterokoki cechują się wysoką opornością na leki bakteriobójcze, a eradykacja wymaga przedłużonej skojarzonej terapii (do 6 tygodni) za pomocą dwóch inhibitorów ściany komórkowej o synergistycznym bakteriobójczym działaniu (ampicylina z ceftriaksonem, które działają synergistycznie poprzez komplementarne zahamowanie PBP) albo inhibitora ściany komórkowej z aminoglikozydem (tab. 18). Po drugie, bakterie mogą być odporne na wiele leków, w tym aminoglikozydy [oporność na wysokie stężenia aminoglikozydów (HLAR)], β -laktamy (poprzez modyfikację PBP, a czasami syntezę β -laktamaz) oraz wankomycynę [182].

W leczeniu zakażenia szczepami w pełni wrażliwymi na penicylinę (MIC ≤ 8 mg/l) można stosować benzylopenicylinę G lub ampicylinę (albo amoksycylinę) w skojarzeniu z gentamicyną. Ampicylinę (lub amoksycylinę) można preferować w przypadku 2–4-krotnie niższego MIC. Zarówno wśród szczepów *E. faecalis*, jak i *E. faecium* często występuje oporność na gentamicynę [182]. Wartość MIC dla aminoglikozydów > 500 mg/l (HLAR) wiąże się z utratą synergistycznego działania bakteriobójczego z inhibitorami ściany komórkowej, więc w takiej sytuacji nie należy podawać aminoglikozydów. W tych przypadkach skutecznym lekiem alternatywnym może być streptomycyna.

W ostatnich latach wyjaśniono dwa ważne zagadnienia. Po pierwsze, w kilku badaniach kohortowych dotyczących IZW wywołanego *E. faecalis*, obejmujących setki przypadków, wykazano, że w przypadkach szczepów *E. faecalis* bez HLAR,

Tabela 18. Leczenie antybiotykami infekcyjnego zapalenia wsierdza spowodowanego przez *Enterococcus spp.*

Antybiotyk	Dawkowanie i droga podania	Czas ^x	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ⁱ	Uwagi
Szczepy wrażliwe na β-laktamy i gentamicynę (dla szczepów opornych patrz ^{a,b,c})						
amoksylicyna* łącznie z gentamicyną ^d	200 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach	4–6	I	B	[6, 8, 129, 135,	U pacjentów z PVE > 3 miesięcy zaleca się leczenie 6-tygodniowe
	3 mg/kg/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce	2–6**	I	B	136, 186]	
	Dawkowanie u dzieci^e: amoksylicyna: 300 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 4–6 równych dawkach podzielonych gentamicyna: 3 mg/kg/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 3 równych dawkach podzielonych					
ampicylina łącznie z ceftriaksonem	200 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach	6	I	B	[183–185]	Skojarzenie skuteczne wobec <i>Enterococcus faecalis</i> z HLAR lub bez HLAR Jest skojarzeniem z wyboru w IZW wywołanym przez <i>E. faecalis</i> z HLAR Skojarzenie nieskuteczne wobec <i>E. faecium</i>
	4 g/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 2 dawkach	6	I	B		
	Dawkowanie u dzieci^e: amoksylicyna: jak powyżej ceftriakson: 100 mg/kg/co 12 h <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i>					
wankomycyna ^f łącznie z gentamicyną ^d	30 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 2 dawkach	6	I	C		
	3 mg/kg/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce	6	I	C		
	Dawkowanie u dzieci^e: wankomycyna: 40 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 2 lub 3 dawkach podzielonych gentamicyna: jak powyżej					

i.m. — domięśniowo; *i.v.* — dożylnie; HLAR — oporność na wysokie stężenia aminoglikozydów; MIC — minimalne stężenie hamujące; PBP — białko wiążące benzylopenicylinę; PVE — zapalenie wsierdza zastawki sztucznej

^aWysoki poziom oporności na gentamicynę (MIC > 500 mg/l); w przypadku wrażliwości na streptomycynę należy zamienić gentamicynę na streptomycynę 15 mg/kg/d. w 2 dawkach podzielonych; ^bOporność na β -laktamy: (i) jeśli wynika z wytwarzania β -laktamazy należy zamienić ampicylinę na ampicylinę z sulbaktamem lub amoksylicynę na amoksylicynę z kwasem klawulonowym; (ii) jeśli wynika z modyfikacji PBP5 należy zastosować schematy zawierające wankomycynę; ^cOporność wielolekowa na aminoglikozydy, β -laktamy i wankomycynę: sugerowane leki alternatywne to: (i) daptomycyna 10 mg/kg/d. z ampicyliną 200 mg/kg/d. *i.v.* w 4–6 dawkach; (ii) linezolid 2 \times 600 mg *i.v.* lub doustnie przez \geq 8 tygodni (IIa C) (kontrola morfologii krwi); (iii) chinupristyna-dalfopristyna 3 \times 7,5 mg/kg/d. przez \geq 8 tygodni. Kwinnopristyna-dalfopristyna nie wykazuje aktywności wobec *E. faecalis*; (iv) w przypadku innych schematów (daptomycyna z ertapenemem lub ceftaroliną) należy skonsultować się ze specjalistą chorób zakaźnych; ^dKontrola stężenia aminoglikozydów i funkcji nerek — jak przedstawiono w tabeli 16; ^eDawki u dzieci nie mogą przekraczać dawek u dorosłych; ^fKontrola stężenia wankomycyny we krwi — jak przedstawiono w tabeli 16; ^xCzas leczenia [tygodnie]; ^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ⁱPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

*Lub ampicylina w takich samych dawkach jak amoksylicyna; **Niektórzy specjaliści zalecają podawanie gentamicyny tylko przez 2 tygodnie (IIa B)

ampicylina zastosowana łącznie z ceftriaksonem wykazuje podobną skuteczność co ampicylina podawana łącznie z gentamicyną. Leczenie jest również bezpieczniejsze, pozbawione ryzyka nefrotoksyczności [183–185]. Ponadto jest to schemat terapii z wyboru w leczeniu IZW wywołanego przez *E. faecalis* z HLAR. Po drugie, zaleca się, aby całkowitą dawkę gentamicyny podawać w pojedynczej dawce, zamiast 2 lub 3 dawek podzielonych, a czas leczenia w przypadku IZW wywołanego przez szczepy *E. faecalis* bez HLAR, można bezpiecznie skrócić z 4–6 tygodni do 2 tygodni, zmniejszając odsetek powikłań nefrotoksycznych do bardzo niskiego poziomu [129, 186, 187].

Oporność na β -laktamy i wankomycynę obserwuje się głównie w przypadku *E. faecium*. Ze względu na rzadkie występowanie podwójnej oporności β -laktamy można stosować w zakażeniu szczepami opornymi na wankomycynę i odwrotnie. Opublikowane dotychczas wyniki badań dotyczących skuteczności chinupristyny-dalfopristyny (brak aktywności

wobec *E. faecalis*), linezolidu, daptomycyny (w skojarzeniu z ampicyliną, ertapenemem lub ceftaroliną) oraz tigecykliny różniły się. Ponownie, zastosowanie wymienionych leków wymaga współpracy ze specjalistą chorób zakaźnych.

7.9. BAKTERIE GRAM-UJEMNE

7.9.1. Gatunki HACEK

Bakterie Gram-ujemne z grupy HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* i *K. denitrificans*) są wymagającymi drobnoustrojami, dlatego laboratorium powinno być poinformowane o podejrzeniu zakażenia tymi czynnikami, gdyż może być potrzebne przeprowadzenie specjalistycznych badań (patrz także rozdział 5.). Ze względu na powolny wzrost, standardowe testy określające MIC mogą być trudne do interpretacji. Niektóre bakterie z grupy

Tabela 19. Leczenie antybiotykami infekcyjnego zapalenia wsierdza z ujemnymi posiewami krwi (zaadaptowano z Brouqui i wsp. [193])

Patogeny	Proponowane leczenie ^a	Wyniki leczenia
<i>Brucella spp.</i>	doksycyklina (200 mg/24 h) z kotrimoksazolem (960 mg co 12 h) i rifampicyną (300–600 mg/24 h) przez ≥ 3–6 miesięcy ^b doustnie	Skuteczne leczenie definiuje się jako miano przeciwciał < 1:60 Niektórzy autorzy zalecają dołączenie gentamicyny przez pierwsze 3 tygodnie
<i>C. burnetii</i> (powodująca gorączkę Q)	doksycyklina (200 mg/24 h) z hydroksychlorochiną (200–600 mg/24 h) ^c doustnie (> 18 miesięcy leczenia)	Sukces terapeutyczny definiuje się jako stężenie IgG < 1:200, a IgA i IgM < 1:50
<i>Bartonella spp.</i> ^d	doksycyklina 100 mg co 12 h doustnie przez 4 tygodnie z gentamicyną 3 mg/kg/24 h <i>i.v.</i> przez 2 tygodnie	W ≥ 90% przypadków oczekuje się skutecznego leczenia
<i>Legionella spp.</i>	lewofloksacyna (500 mg co 12 h) <i>i.v.</i> lub doustnie przez ≥ 6 tygodni lub klaritromycyna (500 mg/12 h) <i>i.v.</i> przez 2 tygodnie, następnie doustnie przez 4 tygodnie łącznie z rifampicyną (300–1200 mg/24 h)	Nie jest znany optymalny schemat leczenia
<i>Mycoplasma spp.</i>	lewofloksacyna (500 mg/12 h) <i>i.v.</i> lub doustnie przez ≥ 6 miesięcy ^e	Nie jest znany optymalny schemat leczenia
<i>T. whipplei</i> (czynnik etiologiczny powodujący chorobę Whipple'a) ^f	doksycyklina (200 mg/24 h) z hydroksychlorochiną (200–600 mg/24 h) ^c doustnie przez ≥ 18 miesięcy	Leczenie przewlekłe, optymalna długość nieznaną

Ig — immunoglobulina; *i.v.* — dożylnie; IZW — infekcyjne zapalenie wsierdza

^aZe względu na brak dużych badań nie jest znany optymalny czas leczenia IZW spowodowanego tymi patogenami. Przedstawiony czas trwania terapii opiera się na wybranych opisach przypadków. Zaleca się konsultację specjalisty chorób zakaźnych; ^bOpcjonalnie można dołączyć streptomycynę (15 mg/kg/24 h w 2 dawkach) przez pierwsze kilka tygodni; ^cDoksycyklina w skojarzeniu z hydroksychlorochiną (z monitorowaniem stężenia hydroksychlorochiny w osoczu) jest istotnie skuteczniejsza niż doksycyklina w monoterapii [194]; ^dPodawano kilka schematów terapeutycznych, w tym z zastosowaniem aminopenicylin (ampicylina lub amoksycylina, 12 g/24 h *i.v.*) lub cefalosporyn (ceftriakson 2 g/24 h *i.v.*) w skojarzeniu z aminoglikozydami (gentamicyną lub netylmicyną) [195]. Dawki podawanych leków są takie same jak w przypadku IZW spowodowanego gronkowcami lub eneterokokami (tab. 16 i 18) [196, 197]; ^eNowsze fluorochinolony (lewofloksacyna, moksyfloksacyna) wykazują silniejsze działanie niż ciprofloksacyna wobec drobnoustrojów wewnątrzkomórkowych, takich jak *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.* i *Chlamydia spp.*; ^fLeczenie IZW spowodowanego *T. whipplei* pozostaje empiryczne. W przypadku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego należy dołączyć do doksycykliny sulfadiazynę w dawce 1,5 g/6 h doustnie. Alternatywnym sposobem terapii jest stosowanie ceftriaksonu (2 g/24 h) *i.v.* przez 2–4 tygodnie lub benzylopenicyliny G (2 mln j. co 4 h) i streptomycyny (1 g/24h) *i.v.* przez 2–4 tygodnie, a następnie kotrimoksazolu (800 mg co 12 h) doustnie. Trimetoprym nie działa wobec *T. whipplei*. Sukces terapeutyczny opisywano po długotrwałym leczeniu (> 1 roku)

HACEK wytwarzają β -laktamazy, dlatego też ampicylina nie jest antybiotykiem pierwszego wyboru. Przeciwnie, są wrażliwe na ceftriakson, inne cefalosporyny trzeciej generacji oraz fluorochinolony; standardowe leczenie obejmuje ceftriakson w dawce 2 g/d. przez 4 tygodnie w przypadku NVE oraz 6 tygodni w przypadku PVE. Przy zakażeniu szczepami niewytwarzającymi β -laktamaz opcją terapeutyczną może być 4–6-tygodniowe leczenie ampicyliną (12 g/d. *i.v.* w 4 lub 6 dawkach), łącznie z gentamicyną (3 mg/kg/d. w 2 lub 3 dawkach podzielonych). Alternatywną terapią o gorzej udokumentowanej skuteczności jest stosowanie ciprofloksacyny (400 mg co 8–12 h *i.v.* lub 750 mg co 12 h doustnie) [188, 189].

7.9.2. Gatunki inne niż HACEK

Według danych *International Collaboration of Endocarditis* (ICE) 49 z 2761 przypadków IZW (1,8%) było spowodowane przez bakterie Gram-ujemne nienależące do grupy HACEK [190]. Zalecanym sposobem postępowania jest wczesne leczenie operacyjne oraz długoterminowa terapia (przynajmniej przez 6 tygodni) za pomocą bakteriobójczego skojarzenia β -laktamu i aminoglikozydu, czasem dodatkowo z fluorochinolonom lub kotrimoksazolem. Pomocne mogą

być badania bakteriobójczości *in vitro* oraz monitorowanie stężenia antybiotyku we krwi. Ze względu na rzadkie występowanie i ciężki przebieg IZW w tych sytuacjach leczenie powinno zostać omówione ze specjalistami z „Grupy IZW” lub ze specjalistą chorób zakaźnych.

7.10. INFEKCYJNE ZAPALENIE WSIERDZIA Z UJEMNYMI POSIEWAMI KRWI

Główne przyczyny IZW z ujemnymi posiewami krwi przedstawiono w rozdziale 5.4.2. [191, 192]. Opcje terapeutyczne podsumowano w tabeli 19 [192, 193]. Zaleca się konsultację ze specjalistą chorób zakaźnych z „Grupy IZW”.

7.11. GRZYBY

Infekcyjne zapalenie wsierdza o podłożu grzybiczym najczęściej obserwuje się w przypadku PVE oraz u osób uzależnionych od dożylnych narkotyków (IVDA) oraz pacjentów z niedoborami odporności [198]. Dominują zakażenia *Candida* i *Aspergillus spp.* Te ostatnie objawiające się jako IZW z ujemnymi posiewami krwi [199, 200]. Śmiertelność jest bardzo wysoka (> 50%), a leczenie wymaga skojarzonej terapii przeciwgrzybiczej i chirurgicznej wymiany zastawki

Tabela 20. Proponowane schematy antybiotykoterapii wstępnego leczenia empirycznego w ostrej fazie infekcyjnego zapalenia wsierdza (przed identyfikacją patogenu)^a

Antybiotyk	Dawkowanie i droga podania	Klasa ^b	Poziom ^c	Uwagi
Zapalenie wsierdza własnej zastawki niezwiązane z kontaktem z opieką zdrowotną lub u osób ze sztuczną zastawką ≥ 12 miesięcy po operacji				
ampicylina łącznie z kloksacyliną (i innymi penicylinami izoksazolilowymi) lub oksacyliną łącznie z gentamicyną ^d	12 g/d. <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach 12 g/d. <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach 3 mg/kg/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce	IIa	C	Pacjenci z IZW z ujemnymi posiewami krwi powinni być leczeni we współpracy ze specjalistą chorób zakaźnych
wankomycyna ^d łącznie z gentamicyną ^d	30–60 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 2–3 dawkach 3 mg/kg/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce			
Wczesne PVE (< 12 miesięcy od operacji) lub zapalenie wsierdza szpitalne i pozaszpitalne związane z kontaktem z opieką zdrowotną				
wankomycyna ^d łącznie z gentamicyną ^d łącznie z rifampicyną	30 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 2 dawkach 3 mg/kg/d. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce 900–1200 mg <i>i.v.</i> lub doustnie w 2 lub 3 dawkach podzielonych	IIb	C	rifampicynę zaleca się tylko w leczeniu PVE, według niektórych specjalistów podawanie leku należy rozpocząć 3–5 dni później niż wankomycyny i gentamicyny. W IZW własnej zastawki związanym z kontaktem z opieką zdrowotną wobec występowania zakażeń MRSA z częstością > 5% niektórzy specjaliści zalecają skojarzenie kloksacyliny z wankomycyną do czasu identyfikacji <i>S. aureus</i>

IZW — infekcyjne zapalenie wsierdza; *i.m.* — domięśniowo; *i.v.* — dożylnie; MRSA — metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus*; PVE — zapalenie wsierdza zastawki sztucznej

^aJeśli wstępne posiewy krwi są ujemne i brak odpowiedzi klinicznej należy rozważyć czynniki powodujące IZW z ujemnymi posiewami krwi (patrz rozdział 7.10.) oraz być może operację i rozpoznanie na poziomie molekularnym, a także rozszerzenie spektrum antybiotyków na patogeny powodujące ujemne posiewy krwi (doksycyklina, fluorochinolony); ^bKlasa zaleceń; ^cPoziom wiarygodności danych; ^dMonitorowanie dawkowania wankomycyny i gentamicyny opisano w tabeli 16 i 17

[135, 198–200]. Leczenie przeciwgrzybicze w przypadku IZW spowodowanego przez *Candida* obejmuje liposomalną amfoterycynę B (lub inne preparaty lipidowe) łącznie z (lub bez) flucytozyną lub echinokandyną w dużych dawkach. Lekiem z wyboru w przypadku IZW wywołanego przez *Aspergillus* jest wroikonazol, a niektórzy eksperci rekomendują dołączenie echinokandyny lub amfoterycyny B [135, 198, 200, 201]. Zaleca się długotrwałe leczenie supresyjne z zastosowaniem doustnych azoli (flukonazol w przypadku *Candida* oraz wroikonazol w przypadku *Aspergillus*), czasami do końca życia pacjenta [135, 198, 201]. Wskazane są konsultacje ze specjalistą chorób zakaźnych „Grupy IZW”.

7.12. LECZENIE EMPIRYCZNE

Leczenie IZW trzeba wdrożyć bezzwłocznie. Przed rozpoczęciem antybiotykoterapii należy pobrać 3 próbki krwi na posiewy w 30-minutowych odstępach czasu [202]. Wstępny wybór leczenia empirycznego zależy od kilku czynników:

1. Czy pacjent otrzymywał wcześniej antybiotyki?
2. Czy zakażenie obejmuje własną zastawkę czy protezę zastawkową [jeśli tak, kiedy wykonywano operację (wczesne czy późne PVE)]?

3. Źródło zakażenia (IZW niezwiązane z kontaktem z opieką zdrowotną, szpitalne czy pozaszpitalne związane z kontaktem z opieką zdrowotną) oraz informacje dotyczące lokalnych warunków epidemiologicznych, szczególnie oporności na antybiotyki, oraz specyficznych patogenów powodujących rzeczywiście ujemne posiewy (tab. 19).
4. Podawanie kloksacyliny/cefazolin w leczeniu empirycznym IZW/bakteriami spowodowanych MSSA wiąże się z niższym współczynnikiem śmiertelności w porównaniu z innymi β -laktamami, w tym amoksycyliną z kwasem klawulonowym i ampicyliną z sulbaktamem [203] oraz wankomycyną [159].

Sugerowane schematy leczenia empirycznego u pacjentów w ostrym stadium choroby podsumowano w tabeli 20. Schematy leczenia NVE i wczesnego PVE powinny obejmować swoim spektrum gronkowce, paciorkowce i enterokoki. Wczesne PVE oraz IZW związane z kontaktem z opieką zdrowotną należy leczyć, stosując schematy obejmujące swoim spektrum gronkowce metycylinooporne, enterokoki oraz, idealnie, bakterie Gram-ujemne nienależące do grupy HACEK. Po identyfikacji drobnoustroju (zazwyczaj w ciągu < 48 h) należy dostosować terapię do otrzymanego wyniku mikrobiologicznego i antybiogramu.

Tabela 21. Kryteria określające możliwość ambulatoryjnej antybiotykoterapii pozajelitowej w przypadku infekcyjnego zapalenia wsierdza (zaadaptowano z Andrews i wsp. [205])

Faza leczenia	Zalecenia stosowania
Faza krytyczna (0–2 tygodni)	<ul style="list-style-type: none"> W czasie tej fazy występują powikłania Preferuje się leczenie szpitalne OPAT można rozważyć, gdy czynnikami wywołującymi są paciorkowce jamy ustnej lub <i>Streptococcus bovis</i>^a, IZW dotyczy własnej zastawki^b, pacjent jest w stabilnym stanie i nie występują powikłania
Faza kontynuacji (po 2 tygodniu)	<ul style="list-style-type: none"> OPAT należy rozważyć u pacjentów stabilnych klinicznie Nie stosować OPAT u pacjentów z niewydolnością serca, nieprawidłowym obrazem echokardiograficznym, objawami neurologicznymi lub pogorszeniem funkcji nerek
Podstawy zastosowania OPAT	<ul style="list-style-type: none"> Edukacja pacjenta i personelu Regularna ocena po wypisie (raz dziennie przez pielęgniarkę, 1 lub 2 razy w tygodniu przez lekarza^{c,d}) Wskazany bezpośredni nadzór lekarski

IZW — infekcyjne zapalenie wsierdza; OPAT — ambulatoryjna antybiotykoterapia pozajelitowa

^aW przypadku innych patogenów zaleca się konsultację specjalisty chorób zakaźnych

^bU pacjentów z późnym zapaleniem wsierdza sztucznej zastawki zaleca się konsultację specjalisty chorób zakaźnych

^cNajlepiej członek „Grupy IZW”

^dLekarz rodzinny powinien w razie potrzeby ocenić stan pacjenta raz w tygodniu

7.13. AMBULATORYJNA ANTYBIOTYKOTERAPIA POZAJELITOWA INFEKCYJNEGO ZAPALENIA WSIERDZIA

Ambulatoryjna antybiotykoterapia pozajelitowa (OPAT) znajduje zastosowanie w celu podtrzymania terapii przeciwdrobnoustrojowej, kiedy opanowane są krytyczne powikłania związane z zakażeniem (np. ropnie okołozastawkowe, ostra HF, zatory septyczne czy udar) [204–207]. W trakcie leczenia antybiotykami można wyróżnić dwie fazy: (i) pierwsza faza krytyczna (pierwsze 2 tygodnie leczenia), w czasie której OPAT ma ograniczone zastosowanie; (ii) druga faza kontynuacji (po 2 tygodniach leczenia), kiedy można wykorzystać OPAT. W tabeli 21 podsumowano podstawowe pytania, które należy zadać, rozważając wdrożenie OPAT [205].

8. Główne powikłania infekcyjnego zapalenia wsierdza dotyczące zastawek lewej części serca i sposób postępowania

Prawie połowa pacjentów z IZW wymaga leczenia chirurgicznego z powodu ciężkich powikłań [54]. Wczesne leczenie

chirurgiczne w ostrej fazie choroby (tzn. u pacjenta wciąż otrzymującego antybiotyki) ma na celu uniknięcie postępującej HF i nieodwracalnego zniszczenia tkanek spowodowanego przez ciężkie zakażenie, a także zapobieganie zatorowości systemowej [6, 54, 115, 208–210]. Z drugiej strony leczenie chirurgiczne w czasie aktywnej fazy choroby wiąże się ze znacznymi ryzykiem. Leczenie operacyjne jest uzasadnione u pacjentów z czynnikami wysokiego ryzyka, u których możliwość wyleczenia za pomocą antybiotyków jest mało prawdopodobna, nieobciążonych chorobami współistniejącymi lub powikłaniami, które oddalają perspektywę powodenia operacji. Wiek sam w sobie nie stanowi przeciwwskazania do leczenia operacyjnego [211].

Zaleca się wczesną konsultację kardiologiczną w celu określenia najlepszego sposobu postępowania terapeutycznego. Identyfikacja drobnoustrojów, zakażenie którymi wymaga wczesnego leczenia chirurgicznego, często stanowi trudność, dlatego tak ważna jest rola „Grupy IZW”. Do każdego pacjenta należy podejść indywidualnie, w trakcie rozpoznania zidentyfikować wszystkie czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem. Często konieczność leczenia chirurgicznego określa współwystępowanie kilku czynników wysokiego ryzyka [211].

W niektórych przypadkach należy przeprowadzić operację w trybie nagłym (w ciągu 24 h) lub pilnym (w ciągu kilku dni, < 7 dni), niezależnie od czasu trwania antybiotykoterapii. W innych przypadkach leczenie chirurgiczne może być odroczone, co umożliwi tydzień lub 2 tygodnie antybiotykoterapii oraz ściślejszej kontroli klinicznej i echokardiograficznej, zanim zostanie przeprowadzona planowa operacja [63, 115]. Trzy główne wskazania do wczesnego leczenia operacyjnego w IZW to HF, niekontrolowane zakażenie i zapobieganie incydentom zatorowym (tab. 22) [212–216].

8.1. NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

8.1.1. Niewydolność serca w przebiegu infekcyjnego zapalenia wsierdza

Niewydolność serca stanowi najczęstsze powikłanie IZW i najczęstsze wskazanie do leczenia operacyjnego w IZW [54]. Niewydolność serca obserwuje się w 42–60% przypadków NVE, częściej jeśli IZW obejmuje zastawkę aortalną niż mitralną [111, 208, 212]. Niewydolność serca przede wszystkim wynika z pogłębienia ciężkiej niedomykalności aortalnej lub mitralnej, chociaż przetoki wewnątrzsercowe [213] oraz, rzadziej, zwężenie zastawki także mogą prowadzić do HF.

Niedomykalność zastawki w IZW związanym z zastawką natywną może występować na skutek pęknięcia struny ścięgnowej, pęknięcia płata zastawki (płatek cepowaty), perforacji płata lub utrudniania zamykania zastawki przez wegetacje. Szczególną sytuację stanowi zakażenie przedniego płata zastawki mitralnej wtórne do fali niedomykalności pierwotnie zakażonej zastawki aortalnej [214]. Powstający po przedsiłkowej stronie zastawki mitralnej tętniak może spowodować perforację zastawki [215].

Tabela 22. Wskazania i tryb leczenia operacyjnego infekcyjnego zapalenia wsierdza zastawki lewej części serca (zastawki własnej lub protezy zastawkowej)

Wskazania do leczenia operacyjnego	Tryb zabiegu ^a	Klasa ^b	Poziom ^c	Piśmiennictwo ^d
1. Niewydolność serca				
NVE lub PVE zastawki aortalnej lub mitralnej z ciężką ostrą niedomykalnością, utrudnieniem przepływu przez zastawkę lub przetoką powodujące oporny na leczenie obrzęk płuc lub wstrząs kardiogeny	Nagły	I	B	[111, 115, 213, 216]
NVE lub PVE zastawki aortalnej lub mitralnej z ciężką niedomykalnością, utrudnieniem przepływu przez zastawkę powodujące objawy niewydolności serca lub cechy echokardiograficzne złej tolerancji hemodynamicznej	Pilny	I	B	[37, 115, 209, 216, 220, 221]
2. Niekontrolowane zakażenie				
Zakażenie niekontrolowane miejscowo (ropień, pseudotętniak, przetoka, powiększające się vegetacje)	Pilny	I	B	[37, 209, 216]
Zakażenie spowodowane przez grzyby lub organizmy wielolekooporne	Pilny/ /planowy	I	C	
Utrzymujące się dodatnie posiewy krwi mimo odpowiedniej antybiotykoterapii i właściwej kontroli septycznych ognisk przerzutowych	Pilny	IIa	B	[123]
PVE spowodowane przez gronkowce lub bakterie Gram-ujemne nienależące do grupy HACEK	Pilny/ /planowy	IIa	C	
3. Zapobieganie incydentom zatorowym				
NVE lub PVE z zajęciem zastawki aortalnej lub mitralnej z utrzymującymi się pomimo odpowiedniego leczenia vegetacjami > 10 mm u pacjenta po przebytych co najmniej jednym incydencie zatorowym	Pilny	I	B	[9, 58, 72, 113, 222]
NVE zastawki mitralnej lub aortalnej z vegetacjami > 10 mm związane z ciężkim zwężeniem zastawki lub niedomykalnością u pacjenta z niskim ryzykiem operacyjnym	Pilny	IIa	B	[9]
NVE lub PVE zastawki aortalnej lub mitralnej z izolowanymi bardzo dużymi vegetacjami (> 30 mm)	Pilny	IIa	B	[113]
NVE lub PVE zastawki aortalnej lub mitralnej z izolowanymi dużymi vegetacjami (> 15 mm) bez innych wskazań do leczenia operacyjnego ^e	Pilny	IIb	C	

HACEK — *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* i *K. denitrificans*; NVE — zapalenie wsierdza zastawki własnej; PVE — zapalenie wsierdza zastawki sztucznej

^aOperacja w trybie nagłym: operacja wykonana w ciągu 24 h; operacja pilna: w ciągu kilku dni; operacja planowa: po przynajmniej 1–2 tygodniach leczenia antybiotykami; ^bKlasa zaleceń; ^cPoziom wiarygodności danych; ^dPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia; ^ePreferowane leczenie operacyjne, jeśli możliwe jest zachowanie własnej zastawki

Objawy kliniczne HF mogą obejmować duszność, obrzęk płuc i wstrząs kardiogeny [111, 120]. Według prospektywnego kohortowego badania przeprowadzonego przez ICE wśród pacjentów z HF w przebiegu IZW u 66% stwierdzono zaawansowanie objawów w klasie III lub IV według *New York Heart Association* (NYHA) [216]. Poza objawami klinicznymi zarówno we wstępnej ocenie, jak i dalszej obserwacji, kluczową rolę odgrywa TTE [64]. Perforacja zastawki, wtórne uszkodzenie zastawki mitralnej i tętniaki najlepiej zobrazować w TEE [64, 65, 214]. Echokardiografia pozwala również ocenić hemodynamiczne konsekwencje dysfunkcji zastawek, zmierzyć ciśnienie w tętnicy płucnej, stwierdzić pływ w osierdziu oraz ocenić i monitorować funkcję skurczową lewej komory, a także ciśnienia napełniania lewej i prawej komory [64]. Potencjalnie zastosowanie w ocenie HF w przebiegu IZW znajduje oznaczenie peptydu natriuretycznego typu B

[217]. Zarówno podwyższone stężenie troponin sercowych, jak i peptydu natriuretycznego typu B wiążą się z gorszym rokowaniem w IZW [218, 219]. Umiarkowana do ciężkiej HF stanowi najważniejszy czynnik predykcyjny śmiertelności wewnątrzszpitalnej, 6-miesięcznej i rocznej [52, 109, 111, 117, 208].

8.1.2. Wskazania i tryb leczenia operacyjnego w przypadku wystąpienia niewydolności serca w przebiegu infekcyjnego zapalenia wsierdza (tab. 22)

Kwalifikacja pacjentów do leczenia chirurgicznego oraz określenie czasu operacji powinny być dokonywane przez „Grupę IZW” [118]. Wystąpienie objawów HF u większości pacjentów z IZW stanowi wskazanie do leczenia operacyj-

nego i jest podstawowym wskazaniem do operacji w trybie nagłym [115, 124]. Wskazania do leczenia operacyjnego istnieją u chorych z HF wynikającą z niedomykalności mitralnej i aortalnej, przetoki wewnątrzsercowej lub zwężenia zastawki przez vegetacje. Leczenie operacyjne zaleca się również u pacjentów z ciężką ostrą niedomykalnością zastawki mitralnej lub aortalnej bez objawów klinicznych, ale z echokardiograficznymi cechami podwyższonego ciśnienia końcoworozkurczowego lewej komory (np. przedwczesne zamknięcie się zastawki mitralnej), wysokim ciśnieniem w lewym przedsionku lub umiarkowanym do ciężkiego nadciśnieniem płucnym. Zasady powyższe dotyczą zarówno PVE, jak i NVE [37, 220, 221].

Operację należy przeprowadzić w trybie nagłym, niezależnie od fazy zakażenia, jeśli u pacjenta mimo terapii utrzymują się objawy obrzęku płuc lub wstrząsu kardiogenego [63]. Jeśli objawy HF są mniej nasilone, operację trzeba przeprowadzić w trybie pilnym. Pilne leczenie operacyjne należy zastosować również u osób z ciężką niedomykalnością mitralną lub aortalną z dużymi vegetacjami, nawet bez objawów HF [9].

U pacjentów dobrze tolerujących (klasa I lub II wg NYHA) ciężką niedomykalność zastawki, jeśli nie istnieją inne wskazania do operacji, dobrą opcją jest antybiotykoterapia pod ścisłą kontrolą kliniczną i echokardiograficzną, chociaż chorych z grupy niskiego ryzyka operacyjnego można zakwalifikować do wczesnego leczenia operacyjnego. Planową operację należy rozważyć w zależności od tolerancji przez pacjenta uszkodzeń zastawki i zgodnie z zaleceniami ESC dotyczącymi zastawkowych wad serca [55].

Podsumowując, HF stanowi najczęstsze i jedno z najcięższych powikłań IZW. Przy braku ciężkich chorób współistniejących, wystąpienie HF stanowi wskazanie do wczesnego leczenia operacyjnego w NVE oraz PVE, nawet u chorych we wstrząsie kardiogenym.

8.2. NIEKONTROLOWANE ZAKAŻENIE

Niekontrolowane zakażenie jest jednym z powikłań IZW budzącym najwięcej obaw i drugim pod względem częstości powodem leczenia operacyjnego [54]. Za niekontrolowane uważa się utrzymujące się cechy zakażenia oraz objawy miejscowo niekontrolowanego zakażenia. Zakażenie wywołane opornymi lub bardzo zjadliwymi drobnoustrojami często jest powodem niekontrolowanego zakażenia.

8.2.1. Utrzymujące się zakażenie

Utrzymujące się zakażenie arbitralnie definiuje się jako utrzymujące się dodatnie posiewy krwi w ciągu 7–10 dni leczenia antybiotykami. Utrzymująca się gorączka często jest problemem obserwowanym podczas leczenia IZW. Zazwyczaj temperatura normalizuje się w ciągu 7–10 dni odpowiedniej antybiotykoterapii. Utrzymująca się gorączka może się wiązać

z wieloma czynnikami, w tym nieadekwatną antybiotykoterapią, obecnością opornych drobnoustrojów, zakażeniami wkluciami, zakażeniem niekontrolowanym miejscowo, powikłaniami zatorowymi i pozasercową lokalizacją zakażenia czy działaniem niepożądanym antybiotyków [3]. Postępowanie w przypadku przedłużającej się gorączki obejmuje wymianę wkluc dożylnych, powtórzenie badań laboratoryjnych, posiewów krwi, badania echokardiograficznego oraz poszukiwanie wewnątrzsercowego lub pozasercowego ogniska zakażenia.

8.2.2. Okołoastawkowe szerzenie się infekcyjnego zapalenia wsierdza

Okołoastawkowe szerzenie się IZW stanowi najczęstszą przyczynę niekontrolowanego zakażenia i wiąże się ze złym rokowaniem oraz dużym prawdopodobieństwem konieczności leczenia chirurgicznego. Do powikłań okołoastawkowych należą: powstawanie ropni, tętniaków i przetok (zdefiniowane w tabeli 11) [223, 224].

Ropień okołoastawkowy częściej występuje w IZW zastawki aortalnej (w 10–40% przypadków NVE) [3, 225–227] i często w przypadku PVE (56–100%) [3, 6]. W przypadku zajęcia zastawki mitralnej ropnie okołoastawkowe zazwyczaj są zlokalizowane do tyłu lub bocznie od pierścienia zastawki [228]. W IZW zastawki aortalnej okołoastawkowe szerzenie się zakażenia najczęściej przebiega wzdłuż ciągłości mitro-aortalnej [229]. Na podstawie powtarzanych seryjnie badań echokardiograficznych wykazano, że tworzenie się ropnia stanowi dynamiczny proces, rozpoczynający się zgrubieniem ściany opuszki aorty i rozszerzający się stopniowo, aż do powstania przetoki [229]. W jednym z badań wykazano, że najważniejszymi czynnikami ryzyka powikłań okołoastawkowych są obecność sztucznej zastawki, zajęcie zastawki aortalnej i zakażenie CoNS [230].

Pseudotętniaki i przetoki stanowią ciężkie powikłania IZW i często wiążą się z bardzo poważnym uszkodzeniem zastawek i tkanek okołoastawkowych [213, 231–233]. Częstość powstawania przetok w IZW ocenia się na 1,6%, a najczęściej występującym drobnoustrojem powodującym zakażenie jest w przypadku tego powikłania *S. aureus* (46%) [233].

Pomimo wysokiego odsetka pacjentów leczonych operacyjnie w tej populacji (87%), śmiertelność wewnątrzszpitalna pozostaje wysoka (41%) [213, 233, 234]. Inne powikłania wynikające z szerzenia się zakażenia występują rzadziej i mogą obejmować powstanie ubytku w przegrodzie międzykomorowej, blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia i ostry zespół wieńcowy [223, 224, 234].

Okołoastawkowe szerzenie się zakażenia należy podejrzewać w przypadku utrzymującej się, niewyjaśnionej gorączki oraz nowo powstałego bloku przedsionkowo-komorowego. Dlatego też w trakcie leczenia należy często wykonywać badanie elektrokardiograficzne, zwłaszcza w przypadku aortalnej lokalizacji IZW. Szczególnie użyteczne w ocenie powikłań okołoastawkowych są TEE, MSCT i PET/CT [103],

podczas gdy czułość TTE wynosi $< 50\%$ (patrz rozdział 5.) [225–228]. Około zastawkowe szerzenie się zakażenia jest często stwierdzane w systematycznie wykonywanej TEE. Jednak małe ropnie, szczególnie o lokalizacji mitralnej przy współistniejących zwapnieniach pierścienia, mogą zostać niezauważone nawet podczas TEE [101].

8.2.3. Wskazania i tryb leczenia operacyjnego w przypadku wystąpienia niekontrolowanego zakażenia w przebiegu infekcyjnego zapalenia wsierdzia (tab. 22)

Wyniki leczenia operacyjnego, kiedy powodem zabiegu jest niekontrolowane zakażenie, są gorsze niż w przypadku innych wskazań do operacji [124, 235].

8.2.3.1. Utrzymujące się zakażenie

W niektórych przypadkach IZW leczenie antybiotykami nie wystarcza do eliminacji zakażenia. W przypadku gorączki i dodatnich posiewów krwi utrzymujących się przez kilka dni (7–10 dni) mimo odpowiedniego schematu antybiotykoterapii oraz kiedy wykluczono obecność ropni pozasercowych (śledziony, przykręgosłupowych, mózgu lub nerek) i innych przyczyn gorączki, wskazane jest leczenie operacyjne. Jednak nie określono najkorzystniejszego czasu wykonania zabiegu operacyjnego w tej trudnej sytuacji. Ostatnio wykazano, że utrzymujące się dodatnie posiewy krwi po 48–72 godzinach od rozpoczęcia antybiotykoterapii stanowią niezależny czynnik ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego [123]. Wyniki te sugerują, że należy rozważyć leczenie operacyjne, kiedy posiewy krwi pozostają dodatnie po 3 dniach odpowiedniej antybiotykoterapii, po wykluczeniu innych przyczyn utrzymujących się dodatnich posiewów krwi.

8.2.3.2. Objawy miejscowo niekontrolowanego zakażenia

Wśród objawów niekontrolowanego miejscowo zakażenia należy wymienić powiększanie się wegetacji, tworzenie ropni, pseudotętniaków i przetok [213, 236, 237]. Zazwyczaj utrzymuje się również gorączka i wskazana jest szybka interwencja chirurgiczna. Rzadko, jeśli brak innych wskazań do leczenia operacyjnego, a gorączkę udaje się łatwo kontrolować antybiotykami, małe ropnie i pseudotętniaki można leczyć zachowawczo pod ścisłą kontrolą kliniczną i echokardiograficzną.

8.2.3.3. Zakażenie drobnoustrojami słabo reagujące na antybiotykoterapię

Leczenie operacyjne jest wskazane w grzybiczym IZW [238, 239], w przypadkach zakażenia drobnoustrojami opornymi na wiele leków (np. MRSA lub enterokoki oporne na wankomycynę) lub w rzadkich zakażeniach spowodowanych przez bakterie Gram-ujemne. Leczenie operacyjne należy również rozważyć w przypadku IZW u osób ze sztuczną

zastawką o etiologii gronkowcowej lub spowodowanego przez bakterie Gram-ujemne, nienależące do grupy HACEK. W przypadku NVE o etiologii *S. aureus*, gdy nie osiągnięto wczesnej odpowiedzi na antybiotykoterapię, zaleca się leczenie operacyjne (tab. 22) [161, 240, 241]. Leczenie operacyjne należy zastosować u chorych z IZW i sztuczną zastawką zakażoną przez *S. aureus*.

Podsumowując, niekontrolowane zakażenie najczęściej wynika z szerzenia się okołozastawkowego lub obecności „trudnych do leczenia” drobnoustrojów. Jeśli IZW nie towarzyszą ciężkie choroby współistniejące, obecność miejscowo niekontrolowanego zakażenia stanowi wskazanie do wczesnej interwencji chirurgicznej.

8.3. ZAPOBIEGANIE ZATOROWOŚCI SYSTEMOWEJ

8.3.1. Incydenty zatorowe w infekcyjnym zapaleniu wsierdzia

Incydenty zatorowe stanowią częste i zagrażające życiu powikłania IZW, wynikające z przemieszczenia się wegetacji z serca. Najczęstszą lokalizacją zatorów w lewostronnym IZW są mózg i śledziona, podczas gdy w prawostronnym IZW zastawek natywnych i związanym z obecnością układów stymulujących zatory najczęściej występują w płucach. Udar mózgu jako ciężkie powikłanie wiąże się ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością [105]. Z kolei u 20–50% pacjentów z IZW zatory mogą być zupełnie bezobjawowe, szczególnie w przypadku lokalizacji w krążeniu mózgowym i w śledzionie, a mogą być rozpoznawane dzięki nieinwazyjnym badaniom obrazowym [83, 85, 242]. Dlatego też bardzo pomocne może się okazać systematyczne wykonywanie CT jamy brzusznej i mózgu. Jednak u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek lub niestabilnością hemodynamiczną, stosując kontrast radiologiczny, należy zachować ostrożność ze względu na ryzyko pogorszenia funkcji nerek, które jest już zwiększone przez nefrotoksycyżność antybiotyków.

W sumie w przebiegu IZW ryzyko zatoru jest bardzo duże, incydenty zatorowe występują u 20–50% pacjentów [72, 242–249]. Jednak ryzyko wystąpienia nowych incydentów zatorowych (po rozpoczęciu antybiotykoterapii) wynosi tylko 6–21% [72, 115, 243]. W badaniu przeprowadzonym przez ICE wykazano, że częstość udarów u pacjentów poddanych odpowiedniej antybiotykoterapii wyniosła 4,8/1000 pacjentodni w pierwszym tygodniu leczenia i spadła do 1,7/1000 pacjentodni w drugim i kolejnych tygodniach.

8.3.2. Ocena ryzyka zatorowości

Kluczową rolę w ocenie ryzyka zatorowości odgrywa echokardiografia [72, 115, 246–252], chociaż u poszczególnych pacjentów przewidzenie incydentu zatorowego może sprawiać trudność. Kilka czynników wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zatorowości, w tym wielkość i ruchomość

wegetacji [72, 242, 246–253], ich lokalizacja na zastawce mitralnej [72, 246–249], zwiększająca lub zmniejszająca się w czasie leczenia antybiotykami wielkość wegetacji [72, 253], rodzaj drobnoustrojów (*S. aureus* [72], *S. bovis* [254], *Candida spp.*), wcześniejszy epizod zatorowy [72], IZW obejmujące wiele zastawek [246] oraz markery biologiczne [255]. Spośród wymienionych czynników rozmiar i ruchomość wegetacji stanowią najsilniejsze niezależne czynniki predykcyjne incydentów zatorowych [253]. Pacjenci z wegetacjami o długości > 10 mm są bardziej zagrożeni incydem zatorowym [58, 253], a ryzyko zwiększa się u osób z większymi (> 15 mm) i ruchomymi wegetacjami, szczególnie w gronkowcowym zapaleniu wsierdza obejmującym zastawkę mitralną [219]. W ostatnio opublikowanym badaniu [113] wykazano, że powikłania neurologiczne występują szczególnie często u chorych z bardzo dużymi (> 30 mm długości) wegetacjami.

W czasie oceny ryzyka zatorowości należy brać pod uwagę kilka czynników. W ostatnio opublikowanym badaniu obejmującym 847 pacjentów z IZW częstość występowania nowego incydem zatorowego wyniosła 8,5% w ciągu 6 miesięcy [222]. Sześć czynników wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zatorowości (wiek, cukrzyca, migotanie przedsionków, zatorowość w wywiadzie, wielkość wegetacji i zakażenie *S. aureus*), co posłużyło do stworzenia „kalkulatora ryzyka zatorowości” [222].

Należy ponownie podkreślić, że niezależnie od czynników ryzyka zatorowości występujących u danego pacjenta częstość występowania nowych incydentów zatorowych jest najwyższa w ciągu pierwszych dni od rozpoczęcia antybiotykoterapii i gwałtownie spada, szczególnie po 2 tygodniach leczenia [58, 72, 243, 250], chociaż u niektórych pacjentów, u których obecne pozostają wegetacje, ryzyko się utrzymuje, zwłaszcza w przypadku bardzo dużych wegetacji [113]. Dlatego też korzyści z leczenia operacyjnego w celu zapobiegania incydem zatorowym są największe w ciągu pierwszych 2 tygodni antybiotykoterapii, w czasie szczytu ryzyka.

8.3.3. Wskazania i tryb leczenia operacyjnego w celu zapobiegania zatorowości w przebiegu infekcyjnego zapalenia wsierdza (tab. 22)

Uniknięcie epizodów zatorowych nie jest łatwe, ponieważ do większości dochodzi przed przyjęciem chorego do szpitala [222]. Najlepszym sposobem zmniejszenia ryzyka incydem zatorowego jest jak najszybsze włączenie odpowiedniej antybiotykoterapii [38]. Pomimo obiecujących wstępnych wyników badań [256, 257] dołączenie leków przeciwpłytkowych nie zmniejszyło ryzyka zatorowości, co wykazano w jedynym opublikowanym badaniu randomizowanym [258].

Dokładna rola wczesnego leczenia operacyjnego w zapobieganiu incydem zatorowym pozostaje kontrowersyjna.

W badaniu *Euro Heart Survey* wielkość wegetacji stanowiła jeden z powodów leczenia operacyjnego w 54% przypadków NVE i 25% przypadków PVE [54], ale rzadko była jedynym wskazaniem do operacji. Wartość wczesnego leczenia operacyjnego w przypadku obecności izolowanych dużych wegetacji pozostaje kontrowersyjna. W ostatnim randomizowanym badaniu wykazano, że wczesne leczenie operacyjne u pacjentów z dużymi wegetacjami istotnie zmniejsza ryzyko zgonu i incydentów zatorowych w porównaniu z tradycyjną terapią [9]. Jednak badani pacjenci charakteryzowali się niskim ryzykiem i nie wykazano istotnej różnicy w śmiertelności po 6 miesiącach w grupie osób wcześniej poddawanych leczeniu operacyjnemu i leczonych tradycyjnie.

Ponadto decydując się na wczesne leczenie operacyjne w celu zapobiegania zatorowości, należy wziąć pod uwagę obecność wcześniejszych incydentów zatorowych, inne powikłania IZW, wielkość i ruchomość wegetacji, prawdopodobieństwo operacji z zachowaniem własnej zastawki oraz czas trwania antybiotykoterapii [115]. Całkowite korzyści z leczenia operacyjnego należy porównać z ryzykiem operacyjnym oraz uwzględnić stan kliniczny pacjenta i choroby współistniejące.

Główne wskazania i czas leczenia operacyjnego w celu zapobiegania zatorowości przedstawiono w tabeli 22. Leczenie operacyjne jest zalecane u pacjentów z utrzymującymi się wegetacjami > 10 mm po wystąpieniu co najmniej jednego objawowego lub bezobjawowego incydem zatorowego, mimo odpowiedniej antybiotykoterapii [58]. Operację można rozważyć u chorych z dużymi (> 15 mm) izolowanymi wegetacjami na zastawce aortalnej lub mitralnej, chociaż decyzja może stanowić problem i wymaga zindywidualizowanego podejścia oraz oceny prawdopodobieństwa zabiegu z zachowaniem własnej zastawki [58].

Operacja mająca na celu zapobieganie zatorowości powinna zostać przeprowadzona bardzo wczesnie, w ciągu pierwszych dni po rozpoczęciu antybiotykoterapii (w trybie pilnym), ponieważ ryzyko zatorowości jest w tym czasie najwyższe [58, 72].

Podsumowując, zatorowość występuje w przebiegu IZW bardzo często, stanowiąc powikłanie 20–50% przypadków IZW, ale częstość incydentów zatorowych spada do 6–21% po rozpoczęciu antybiotykoterapii. Ryzyko zatorowości jest najwyższe w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia antybiotykami i ściśle wiąże się z wielkością i ruchomością wegetacji, chociaż istnieją także inne czynniki ryzyka. Decyzja o wczesnym zabiegu operacyjnym mającym na celu zapobieganie zatorowości zawsze jest trudna i specyficzna dla danego pacjenta. Czynniki, którymi należy się kierować, to wielkość i ruchomość wegetacji, wcześniej przebyty epizod zatorowy, rodzaj drobnoustrojów i czas trwania leczenia antybiotykami.

9. Inne powikłania infekcyjnego zapalenia wsierdza

9.1. POWIKŁANIA NEUROLOGICZNE

Objawowe powikłania neurologiczne występują u 15–30% pacjentów z IZW i głównie wynikają z incydentów zatorowych spowodowanych wegetacjami [110, 113, 259]. Objawy neurologiczne w większości przypadków występują przed rozpoznaniem IZW albo stanowią element decydujący o rozpoznaniu IZW, ale nowe lub nawracające incydenty mogą wystąpić także w dalszym przebiegu choroby. Manifestacja kliniczna jest różna i może obejmować wiele objawów podmiotowych i przedmiotowych u tego samego pacjenta, ale dominują objawy ogniskowe i najczęściej rozpoznaje się udar mózgu. Mogą wystąpić również przejściowy napad niedokrwienny, krwawienie podpajęczynówkowe lub śródmózgowe, ropień mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz encefalopatia toksyczna, a najnowsze dowody potwierdzają, że klinicznie nieme zatory mózgowo-rodzeniowe występują u 35–60% pacjentów z IZW [83, 85, 90]. W porównaniu z IZW wywołanym przez inne bakterie powikłania neurologiczne najczęściej wiążą się z zakażeniem *S. aureus*. Długość i ruchomość wegetacji także korelują z tendencją do zatorowości [88, 242]. Powikłania neurologiczne wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością, jako konsekwencją przede wszystkim udaru mózgu [113, 259]. Wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie właściwej antybiotykoterapii ma pierwszorzędowe znaczenie w zapobieganiu pierwszym i kolejnym powikłaniom neurologicznym [250]. Drugą możliwością zapobiegania zatorowości u pacjentów wysokiego ryzyka pozostaje wczesny zabieg chirurgiczny, podczas gdy leki przeciwkrzepliwne nie odgrywają żadnej roli (patrz rozdział 12.7.).

Skuteczne postępowanie w IZW wymaga skojarzonego podejścia farmakologicznego i chirurgicznego dostosowanego do klinicznej sytuacji danego pacjenta. Po incydencie neurologicznym często pojawiają się lub uzyskują dodatkowe znaczenie wskazania do leczenia operacyjnego, ale kwalifikując chorego do operacji należy wziąć pod uwagę proporcje między ryzykiem przedoperacyjnym a zakładanym rokowaniem pooperacyjnym. Nie jest możliwe prowadzenie badań randomizowanych, a badania kohortowe są obciążone błędami doboru grupy badanej, które tylko w części mogą być zrównoważone metodami statystycznymi [115, 260–262]. Jednak po bezobjawowym zatorze mózgowym lub przemijającym epizodzie niedokrwienia mózgu ryzyko pooperacyjnego pogorszenia stanu neurologicznego jest niskie, dlatego w przypadku utrzymujących się wskazań należy bez opóźnień przeprowadzić zabieg operacyjny [105]. Udar niedokrwienny również nie stanowi przeciwwskazania do leczenia operacyjnego, chyba że rokowanie neurologiczne uważa się za złe [263]. Dane odnoszące się do optymalnego odstępu czasowego między udarem a operacją kardiologiczną są sprzeczne, ale ostatnie wyniki

badania faworyzują wczesny zabieg operacyjny [9, 115]. Jeśli na podstawie CT głowy wykluczono krwawienie śródmózgowe, a uszkodzenia neurologiczne nie są duże (np. chory nie jest głęboko nieprzytomny), leczenie operacyjne wskazane ze względu na HF, niekontrolowane zakażenie, ropień czy utrzymujące się duże ryzyko zatorowe nie powinno być opóźniane, a zabieg operacyjny można wykonać z niskim ryzykiem neurologicznym (3–6%) i dużym prawdopodobieństwem zupełnego powrotu funkcji neurologicznych [105, 263]. Odwrotnie, w przypadkach krwawienia wewnątrzczaszkowego rokowanie neurologiczne jest znacznie gorsze, a zabieg operacyjny należy odłożyć przynajmniej na miesiąc [264, 265], chociaż w jednym z niedawno opublikowanych badań opisywano stosunkowo niskie ryzyko pogorszenia funkcji neurologicznych u pacjentów z IZW poddawanych operacji w ciągu 2 tygodni po incydencie krwawienia wewnątrzczaszkowego [266]. Dlatego też Grupa Robocza zdecydowała o zmianie klasy zaleceń na IIa. W przypadku konieczności pilnej operacji kardiologicznej obowiązuje ścisła współpraca między zespołem neurochirurgów a „Grupą IZW”. W tabeli 23 i na rycinie 4 podsumowano zalecane postępowanie w przypadku powikłań neurologicznych.

W przypadku jakiegokolwiek podejrzenia powikłań neurologicznych w przebiegu IZW obowiązkowo należy wykonać CT. Najczęściej wykonuje się obrazowanie CT z zastosowaniem kontrastu radiologicznego lub bez kontrastu. Wyższa czułość MRI z użyciem lub bez wzmocnienia kontrastowego gadolinium pozwala na lepszą ocenę uszkodzeń mózgu u pacjentów z objawami neurologicznymi, co może wpłynąć na wybrany czas leczenia chirurgicznego [89] (patrz rozdział 5.). U pacjentów bez objawów neurologicznych MRI mózgu często uwidacznia uszkodzenia, co może zmienić podejście terapeutyczne, w szczególności wskazania i czas leczenia chirurgicznego [85, 90]. W MRI mózgu u pacjentów z IZW często uwidacznia się mikrokrwawienia (ogniska hipodensyjne w obrazach T2* o średnicy ≤ 10 mm). Brak związku z krwawieniami śródmiaższowymi i brak pooperacyjnych powikłań neurologicznych u pacjentów z mikrokrwawieniami sugerują, że nie powinny być one interpretowane jako aktywne krwawienia, a ich obecność nie powinna opóźniać leczenia chirurgicznego, jeśli istnieją wskazania [89, 90].

Podsumowując, objawowe incydenty neurologiczne występują u 15–30% wszystkich pacjentów z IZW, a często są obecne dodatkowe nieme incydenty. Udary mózgu (niedokrwienne lub krwotoczne) wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością. Największą rolę w zapobieganiu pierwszym i kolejnym powikłaniom neurologicznym odgrywają szybkie rozpoznanie i włączenie odpowiedniej antybiotykoterapii. Po pierwszym incydencie mózgowym nie ma, generalnie rzecz biorąc, przeciwwskazań do leczenia operacyjnego, gdy jest ono uzasadnione, z wyjątkiem obecności rozległego uszkodzenia mózgu lub krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Tabela 23. Postępowanie w przypadku powikłań neurologicznych infekcyjnego zapalenia wsierdzia

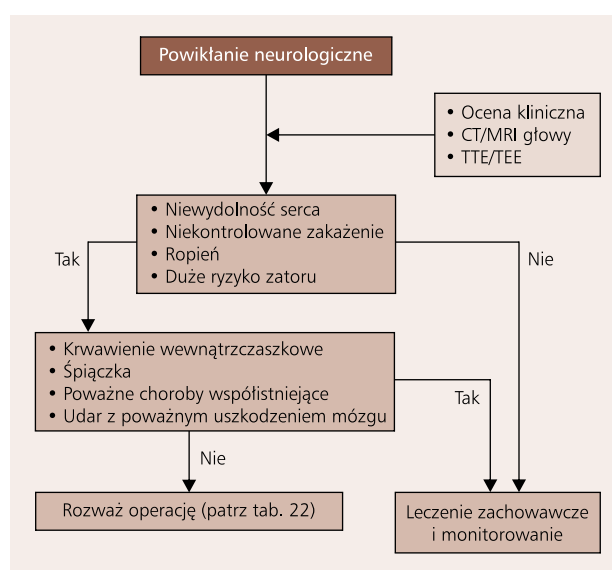
Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
Po epizodzie niemego klinicznie zatoru lub przemijającego niedokrwienia mózgu operacja kardiologiczna, jeśli jest wskazana, powinna zostać wykonana bez opóźnienia	I	B	[105, 263]
W przypadku dużych, powiększających się lub pękniętych tętniaków zakażonych wewnątrzczaszkowych zaleca się leczenie neurochirurgiczne lub zabieg wewnątrznaczyniowy	I	C	
Po epizodzie krwawienia wewnątrzczaszkowego leczenie operacyjne należy odroczyć ≥ 1 miesiąc	Ila	B	[264–266]
Po udarze mózgu należy rozważyć leczenie operacyjne bez opóźnienia w przypadku wskazań w postaci niewydolności serca, niekontrolowanego zakażenia, ropnia lub utrzymującego się wysokiego ryzyka zatorowości, jeśli u pacjenta nie występuje śpiączka i wykluczono krwawienie wewnątrzczaszkowe na podstawie CT lub MRI głowy	Ila	B	[9, 263]
U pacjentów z infekcyjnym zapaleniem wsierdzia i objawami neurologicznymi należy poszukiwać wewnątrzczaszkowych tętniaków zakażonych. W diagnostyce należy rozważyć wykonanie angiografii metodą CT lub rezonansu magnetycznego. Jeśli wynik obrazowania metodami nieinwazyjnymi jest ujemny, a wciąż pozostaje podejrzenie wewnątrzczaszkowego tętniaka zakażonego, należy rozważyć tradycyjną angiografię	Ila	B	[267, 268]

CT — tomografia komputerowa; MRI — obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia



Rycina 4. Strategie terapeutyczne u pacjentów z infekcyjnym zapaleniem wsierdzia (IZW) i powikłaniami neurologicznymi; CT — tomografia komputerowa; MRI — obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; TEE — echokardiografia przezprzełykową; TTE — echokardiografia przezklatkową

9.2. TĘTNIAKI ZAKAŻONE

Tętniaki zakażone (mykocytne) powstają w wyniku septycznych zatorów tętniczych do przestrzeni wewnątrzczaszkowej lub *vasa vasorum* lub szerzenia się zakażenia przez naczynia intymy. Tętniaki zakażone typowo cechują się cienką ścianą i są kruche, dlatego łatwo pękają i powodują krwotoki. Nie zidentyfikowano żadnych czynników predykcyj-

nych pęknięcia tętniaka, nawet wielkość, w przeciwieństwie do niezakażonych tętniaków, nie wydaje się wiarygodnym czynnikiem predykcyjnym pęknięcia [268, 269].

Tętniaki zakażone najczęściej lokalizują się wewnątrzczaszkowo, a opisywana częstość 2–4% prawdopodobnie jest niedoszacowana ze względu na klinicznie bezobjawowy przebieg niektórych tętniaków [267, 270]. Podstawową rolę odgrywają wczesne rozpoznanie i leczenie tętniaków zakażonych ze względu na dużą chorobowość i śmiertelność związane z pęknięciem tętniaka. Manifestacja kliniczna może być bardzo różna (np. ogniskowe objawy neurologiczne, bóle głowy, splątanie, drgawki), dlatego w każdym przypadku wystąpienia objawów neurologicznych w przebiegu IZW należy przeprowadzać systematyczne badania obrazowe w celu rozpoznania tętniaka zakażonego [268].

Zarówno CT, jak i MRI pozwalają na wiarygodne rozpoznanie tętniaków zakażonych z wysoką czułością i specyficznością [271]. Jednak metodą referencyjną pozostaje klasyczna angiografia, którą należy przeprowadzić, jeśli wyniki obrazowania metodami nieinwazyjnymi są ujemne, a podejrzenie tętniaka się utrzymuje [267].

Ze względu na brak badań randomizowanych nie funkcjonuje powszechnie akceptowany standard postępowania w przypadku tętniaka zakażonego. Leczenie powinna prowadzić „Grupa IZW”, dostosowując postępowanie do indywidualnego przypadku. Niektóre tętniaki zakażone mogą ustępować na skutek leczenia antybiotykami, podczas gdy w innych konieczna jest interwencja chirurgiczna lub zabieg wewnątrzczaszkowy, w zależności od wystąpienia pęknięcia oraz lokalizacji tętniaka w łożysku naczyniowym, jak również stanu klinicznego pacjenta [268, 269].

Pęknięty wewnątrzczaszkowy tętniak zakażony wymaga natychmiastowego leczenia chirurgicznego lub zabiegu wewnątrznaczyniowego. Niepęknięty tętniak zakażony można obserwować, powtarzając badania obrazowe mózgu w trakcie antybiotykoterapii. Jeśli rozmiar tętniaka zmniejsza się lub zmiana zupełnie się cofa, interwencja chirurgiczna lub wewnątrznaczyniowa zazwyczaj nie jest konieczna. Jednak, jeśli wielkość tętniaka zwiększa się lub pozostaje niezmienną, prawdopodobnie pacjent będzie wymagał interwencji. Z kolei w przypadku dużego objawowego tętniaka zaleca się leczenie neurochirurgiczne lub zabieg wewnątrznaczyniowy [272]. Wreszcie, w przypadku konieczności wczesnej operacji kardiochirurgicznej można rozważyć przedoperacyjny zabieg wewnątrznaczyniowy, w zależności od istniejących uszkodzeń mózgu, stanu hemodynamicznego pacjenta i ryzyka związanego z interwencją zabiegową.

9.3. POWIKŁANIA DOTYCZĄCE ŚLEDZIONY

U pacjentów z IZW powszechnie występują zawały śledziony, często bezobjawowe. Utrzymująca się lub nawracająca gorączka, bóle brzucha i bakteriemia sugerują obecność powikłań (ropień lub pęknięcie śledziony). Chociaż zatory śledziony występują często, ropnie są stosunkowo rzadkim powikłaniem. Rozpoznanie sugerują utrzymująca się lub nawracająca gorączka i bóle brzucha. U tych pacjentów należy wykonać CT, MRI lub badanie ultrasonograficzne brzucha. Ostatnio udowodniono użyteczność PET w diagnostyce przerzutowych ognisk zakaźnych w śledzionie u pacjentów z IZW [273]. Leczenie polega na właściwej antybiotykoterapii. W przypadku pęknięcia śledziony lub dużych ropni, przy złej odpowiedzi na leczenie antybiotykami, można rozważyć splenektomię. Śledzionę należy usunąć przed operacyjnym leczeniem zastawek, chyba że chory wymaga terapii kardiochirurgicznej w trybie nagłym. Rzadziej splenektomię i zabieg kardiochirurgiczny wykonuje się jednocześnie. U pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem operacyjnym alternatywę może stanowić drenaż przeszskórny [274, 275].

9.4. ZAPALENIE MIĘŚNIA SERCOWEGO I OSIERDZIA

Niewydolność serca może wynikać z zapalenia mięśnia sercowego, które często wiąże się z powstawaniem ropnia lub reakcją immunologiczną. Komorowe zaburzenia rytmu mogą wskazywać na zajęcie mięśnia sercowego, co znacznie pogarsza rokowanie. Najdokładniejszą ocenę zajęcia mięśnia sercowego umożliwia zastosowanie TTE i MRI serca.

Odpowiedź zapalna, HF, powikłania okołozastawkowe lub zakażenie samo w sobie mogą powodować gromadzenie się płynu w worku osierdziowym, co pogarsza przebieg IZW. Rzadziej pęknięty pseudotętniak lub przetoka mogą się komunikować z osierdziem, z dramatycznymi, a często śmiertelnymi konsekwencjami. Rzadko występuje ropny płyn w worku osierdziowym wymagający drenażu chirurgicznego [276, 277].

9.5. ZABURZENIA RYTMU I PRZEWODZENIA

Zaburzenia przewodzenia nie są częstymi powikłaniami IZW. Według danych z rejestrów ich częstość wynosi 1–15% przypadków, a wystąpienie zaburzeń przewodzenia wiąże się z gorszym rokowaniem i zwiększeniem śmiertelności [278].

Zaburzenia przewodzenia (głównie blok przedsionkowo-komorowy pierwszego, drugiego lub trzeciego stopnia, rzadziej bloki odnóg pęczka Hisa) wynikają z szerzenia się zakażenia poza endokardium, z zastawek na drogi przewodzące i zasadniczo wiążą się z powikłaniami okołozastawkowymi. Blok przedsionkowo-komorowy zupełny najczęściej wiąże się z zajęciem zastawek lewej części serca (w 36% aortalnej, 33% mitralnej) [278]. Wynika to z zależności anatomicznych, gdyż węzeł przedsionkowo-komorowy znajduje się w pobliżu niewieńcowego płatkastawki aortalnej i przedniego płatkastawki mitralnego. W badaniu dotyczącym pacjentów z IZW oraz całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym stwierdzono cechy zakażenia, często z towarzyszącym ropniem lub przetoką, obejmujące układ przewodzący serca, w przypadkach napadowego bloku przedsionkowo-komorowego obserwowano zmiany zapalne na tym poziomie, co może wyjaśniać odwracalność zaburzeń przewodzenia [279].

Wystąpienie w zapisie elektrokardiograficznym zaburzeń przewodzenia u pacjenta z zapaleniem wsierdzia powinno skłonić lekarza do poszukiwania powikłań okołozastawkowych.

W przypadku zatorowości spowodowanej fragmentami wegetacji do naczyń wieńcowych dochodzi do niedokrwienia mięśnia sercowego będącego substratem dla tachyarytmii [280].

Migotanie przedsionków u pacjentów z IZW może występować jeszcze przed objawami IZW lub stanowić powikłanie IZW. Migotanie przedsionków częściej opisywane jest u osób w podeszłym wieku i wiąże się ze złym rokowaniem [281]. W nowszym badaniu, oceniającym dużą serię przypadków IZW, stwierdzono, że migotanie przedsionków wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zatorowości, podobnie jak inne czynniki (wiek, cukrzyca, wcześniejszy incydent zatorowy, długość wegetacji i zakażenie *S. aureus*) [222]. W wyniku tego migotanie przedsionków w przebiegu IZW potencjalnie zwiększa ryzyko zarówno zastoinowej HF, jak i zatorowości. Jednak nie przeprowadzono systematycznych badań oceniających postępowanie w tej sytuacji, dlatego nie ma międzynarodowego konsensusu dotyczącego terapii tej grupy chorych. Leczenie przeciwrzepliwe u tych pacjentów powinno być prowadzone indywidualnie przez „Grupę IZW”.

9.6. OBJAWY MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWE

W przebiegu IZW często występują objawy mięśniowo-szkieletowe (bóle stawów, mięśni czy pleców) [282, 283]. Objawy reumatologiczne mogą stanowić pierwszą manifestację IZW, opóźniając rozpoznanie, szczególnie jeśli klasyczne objawy są słabiej wyrażone i na skutek reakcji zapalnej obecne są różne przeciwciała (np. dodatnie testy przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów) [284, 285]. U ok. 10% pacjentów wy-

stępują bóle stawów, a u 12–15% bóle mięśni [282, 286]. Bóle pleców obserwuje się u ok. 13% chorych, a ból w okolicy łędziowej jest najczęściej występującym objawem u osób z IZW oraz zapaleniem szpiku kręgow [282, 283, 287, 288]. Bóle stawów obwodowych występują w ok. 14% przypadków [282]. Częstość występowania zapalenia krążków międzykręgowych ocenia się na 1,8–15% [282]. Ropne zapalenie szpiku kręgow występuje u 4,6–19% pacjentów z IZW, szczególnie często w przypadku bakterii paciorkowcowej lub gronkowcowej [283, 287]. IZW może komplikować lub być powikłane przez ropne zapalenie szpiku. Częstość występowania IZW w zapaleniu szpiku kręgow jest wyższa [288, 289] w przypadku IZW spowodowanego przez *Streptococcus viridans*. U pacjentów z IZW, którzy skazują się na ból pleców lub bóle kostne, należy wykonać CT albo lepiej MRI kręgosłupa lub PET/CT całego ciała z zastosowaniem ¹⁸F-FDG [290]. I odwrotnie, u osób z pewnym rozpoznaniem ropnego zapalenia krążków międzykręgowych/szpiku oraz chorobami serca mogącymi sprzyjać IZW trzeba przeprowadzić badanie echokardiograficzne.

W przypadku pewnego rozpoznania zapalenia krążków międzykręgowych lub szpiku zasadniczo konieczna jest przedłużona antybiotykoterapia, dopóki nie potwierdzi się braku cech zapalenia w MRI lub PET/CT z użyciem ¹⁸F-FDG. Inne objawy mięśniowo-szkieletowe występują w IZW rzadziej i obejmują zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w 1% przypadków, objawy naśladujące polimialgię reumatyczną z bólem i poranną sztywnością stawów barkowych oraz biodrowych, osłabieniem mięśni proksymalnych w 0,9% przypadków oraz leukocytoklastyczne zapalenie naczyń (zmiany skórne o charakterze plamicy) w 3,6% przypadków [282, 289].

9.7. OSTRA NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Ostra niewydolność nerek stanowi częste powikłanie IZW i może pogorszyć rokowanie. Rozpoczynająca się dysfunkcja nerek niezależnie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu wewnątrzszpitalnego [291, 292] i incydentów pooperacyjnych [293].

Ostra niewydolność nerek występuje u ok. 6–30% pacjentów [291, 292, 294, 295]. Etiologia często jest wieloczynnikowa [296, 297]: (i) kompleksy immunologiczne i naczyniowe kłębuszkowe zapalenie nerek; (ii) zawał nerki, głównie na skutek zatorów septycznych, występujący w dowolnym czasie w przebiegu IZW; (iii) pogorszenie funkcji hemodynamicznych w przypadku HF lub ciężkiej posocznicy albo w okresie pooperacyjnym; (iv) nefrotoksyczność antybiotyków (ostre śródmiąższowe zapalenie nerek), wyraźnie związane ze stosowaniem aminoglikozydów, wankomycyny (toksyczne działanie synergistyczne z aminoglikozydami), a nawet benzylopenicyliny w wysokich dawkach; (v) nefrotoksyczność środków kontrastowych stosowanych w diagnostyce obrazowej.

Hemodializa może być konieczna u niektórych pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek i jest związana z wysoką śmiertelnością [295]. Mniej nasiloną ostrą niewydolność nerek często jest odwracalna [295]. Aby uniknąć tych

powikłań, należy dostosować dawki antybiotyków do klirensu kreatyniny i uważnie monitorować stężenie leków we krwi (aminoglikozydów i wankomycyny). Jeśli to możliwe, należy unikać podawania środków kontrastowych w trakcie diagnostyki obrazowej pacjentów niestabilnych hemodynamicznie lub z niewydolnością nerek w wywiadzie.

10. Leczenie operacyjne: zasady i metody

10.1. OCENA RYZYKA OPERACYJNEGO

W kilku badaniach oceniano użyteczność skal oceny ryzyka operacyjnego u pacjentów z IZW. Chociaż najczęściej stosowano skalę EuroSCORE II [298], trzeba pamiętać, że została ona stworzona i zwalidowana głównie w celu oceny ryzyka pomostowania aortalno-wieńcowego oraz operacji zastawek. Powstały skale ryzyka przeznaczone do oceny chorych operowanych z powodu powikłań IZW: (i) na podstawie bazy danych Towarzystwa Chirurgów Klatki Piersiowej (*Society of Thoracic Surgeons*) obejmującej 13 617 pacjentów [299] oraz (ii) na podstawie dodatkowej skali oceny ryzyka w przypadku NVE opierającej się na bazie danych jednego ośrodka obejmującej 440 pacjentów, zaproponowanej przez De Feo i wsp. [300]. W jednym z badań porównywano użyteczność prognozytyczną współcześnie stosowanych skal ryzyka pod względem chorobowości i śmiertelności po leczeniu operacyjnym z powodu IZW u 146 osób [301]. W tym badaniu wykazano, że choć skala EuroSCORE II pozwoliła na rozróżnienie śmiertelności i chorobowości pooperacyjnej (zwłaszcza występowania udaru), to skala Towarzystwa Chirurgów Klatki Piersiowej dla zapalenia wsierdza oraz skala De Feo i wsp. [300] cechowały się wyższą wartością w określaniu śmiertelności pooperacyjnej w aktywnym IZW. Jednak ich znaczenie ogranicza mała liczebność badanej grupy pacjentów. Podobnie jak w poprzednich badaniach zastosowanie leków inotropowych lub kontrapulsacji wewnątrzortalnej przed zabiegiem operacyjnym, przebyte pomostowanie aortalno-wieńcowe oraz niewydolność nerek wymagająca dializ, stanowiły niezależne czynniki predykcyjne zgonu w czasie operacji i śmiertelności odległej.

Podsumowując, mimo że żadna ze skal oceny ryzyka operacyjnego nie jest doskonała, przedoperacyjna ocena ryzyka operacyjnego jest bardzo ważna. Chociaż teoretycznie wskazania do leczenia operacyjnego w przypadku IZW zostały jasno określone (tab. 22), ich zastosowanie praktyczne zależy w dużym stopniu od stanu klinicznego pacjenta, chorób współistniejących i stopnia ryzyka operacyjnego.

10.2. POSTĘPOWANIE PRZEDOPERACYJNE I OKOŁOPERACYJNE

10.2.1. Badanie koronarograficzne

Według zaleceń ESC badanie koronarograficzne u pacjentów kwalifikowanych do leczenia operacyjnego wady

serca [55] jest wskazane u mężczyzn w wieku > 40 lat, u kobiet po menopauzie oraz u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą wieńcową w wywiadzie. Wyjątki stanowią: obecność ruchomych vegetacji na zastawce aortalnej, które mogą przemieścić się w czasie cewnikowania, oraz konieczność wykonania operacji w trybie nagłym. W tych sytuacjach u pacjenta w stabilnym stanie hemodynamicznym w celu wykluczenia istotnych zmian w naczyniach wieńcowych można posłużyć się CT wysokiej rozdzielczości [55].

10.2.2. Zakażenie pozasercowe

Jeśli zidentyfikowano pierwotne ognisko zakażenia odpowiedzialne za IZW, przed interwencją kardiologiczną musi ono zostać wyeliminowane, z wyjątkiem konieczności przeprowadzenia operacji w trybie nagłym. W każdym przypadku pierwotne ognisko zakażenia należy wyeliminować przed zakończeniem antybiotykoterapii.

10.2.3. Echokardiografia śródoperacyjna

Śródoperacyjna TEE pozwala na najlepsze określenie dokładnej lokalizacji i zakresu zakażenia, prowadzenie zabiegu, ocenę wyników i pomaga monitorować chorego we wczesnym okresie pooperacyjnym [73].

10.3. PODEJŚCIE CHIRURGICZNE I TECHNIKI OPERACYJNE

Dwie podstawowe zasady leczenia chirurgicznego obejmują całkowite usunięcie zainfekowanych tkanek i rekonstrukcję struktur morfologicznych serca, w tym naprawę lub wymianę zajętych zastawek.

Jeśli zakażenie ogranicza się do płatków zastawek, można zastosować dowolny sposób naprawy lub wymiany zastawki. Jednak, gdy tylko jest to możliwe, należy preferować naprawę zastawki, zwłaszcza jeśli IZW obejmuje zastawkę mitralną lub trójdzielną bez znacznej destrukcji [302]. Perforację pojedynczego płatka można naprawić za pomocą łątki osierdza autologicznego lub wołowego utrwalonego glutaraldehydem lub nieutrwalonego. Pękniętą jedną lub kilka strun ścięgniętych można zastąpić sztucznymi strunami z politetrafluoroetylenem.

Bardziej rozległe uszkodzenia pojedynczego płatka lub obecność ropnia, niekoniecznie stanowią przeciwwskazania do naprawy zastawki [302]. Najważniejsze znaczenie ma ocena śródoperacyjna zastawki po chirurgicznym opracowaniu przeprowadzana w celu określenia, czy jakość pozostałych tkanek umożliwi osiągnięcie trwałej naprawy. Zastosowanie łątki, czy to z osierdza, autograftu trójdzielnego, czy łątki mitralnej w celu uzyskania funkcjonalnej zastawki, nie wiąże się z gorszymi wynikami w odniesieniu do nawrotu IZW lub powstania niedomykalności mitralnej, jeśli jest wykonane przez doświadczonego chirurga [303].

Aby uniknąć przecieków okołozastawkowych w złożonych przypadkach miejscowo niekontrolowanego zakażenia,

po usunięciu w całości zakażonej i martwej tkanki, należy wymienić zastawkę i naprawić towarzyszące ubytki, aby zapewnić właściwe umocowanie zastawki [304].

Implantacja protezy mechanicznej i biologicznej wiąże się z podobną śmiertelnością operacyjną [305]. Dlatego też Grupa Robocza nie preferuje żadnego rodzaju protezy zastawkowej, ale zaleca sposób postępowania dostosowany do konkretnego pacjenta i sytuacji klinicznej. Zastosowanie sztucznych materiałów należy ograniczyć do minimum. Małe ropnie można zamykać bezpośrednio w trakcie operacji, a większe należy drenażować do osierdza lub krążenia ogólnego.

W przypadku IZW zastawki mitralnej u 80% pacjentów doświadczony zespół kardiologiczny może skutecznie naprawić zastawkę, ale wyniki leczenia w ośrodkach niespecjalistycznych mogą być gorsze [306]. Ponadto, chociaż w przypadku ewidentnej skuteczności leczenia antybiotykami, gdy nie występuje HF, od operacji kardiologicznej można odstąpić, wyniki najnowszych badań wykazały, że wczesne leczenie operacyjne pozwala osiągnąć odsetek zabiegów naprawczych rzędu 61–80% oraz poprawę przeżycia w trakcie hospitalizacji i w obserwacji odległej [209, 210, 302, 303, 307]. Pozostającą niedomykalność mitralną można ocenić za pomocą śródoperacyjnej TEE. Do naprawy ubytków tkankowych pierścienia, a także pod i nad pierścieniem zastawki mitralnej należy preferować osierdzie autologiczne lub wołowe, a sztuczna zastawka (jeśli jest konieczna implantacja) powinna być mocno przytwierdzona do zrekonstruowanego/wzmocnionego pierścienia. Wybór techniki operacyjnej zależy od rozległości uszkodzenia/ubytku tkanki [308–310]. Sugeruje się zastosowanie homograftów zastawki mitralnej lub autograftów płucnych (operacja Rossa II) [311, 312], ale ich dostępność jest ograniczona, a zabieg technicznie trudny, dlatego wyniki uzyskane w różnych ośrodkach nie są zgodne.

W IZW zastawki aortalnej wymiana zastawki na mechaniczną lub biologiczną protezę stanowi postępowanie z wyboru. Niemniej jednak, w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach odsetek operacji naprawczych zastawki aortalnej w IZW osiąga 33%. Jednak doświadczenia dotyczące naprawy zastawki aortalnej wciąż są dość ograniczone i brakuje dowodów na poprawę rokowania po operacji naprawy zastawki w porównaniu z jej wymianą [313, 314]. Biorąc pod uwagę naturalną zgodność biologiczną, sugeruje się zastosowanie utrwalanych niską temperaturą lub sterylizowanych homograftów w celu zmniejszenia ryzyka przetrwałego lub nawracającego zakażenia, szczególnie w przypadku występowaniu ropni okołopierścieniowych [315, 316]. Na podstawie opinii specjalistów i standardowej strategii postępowania w wielu ośrodkach aktualnie preferuje się zastosowanie homograftów niż protez zastawkowych, szczególnie w przypadku obecności ropni opuszki aorty [316, 317]. Jednak jeśli chodzi o nawracające lub przetrwałe zakażenie oraz przeżycie chorego, implantacja mechanicznej protezy lub ksenograftu daje podobne

efekty, pod warunkiem pełnego chirurgicznego opracowania ropni pierścienia [313, 318]. Homografty i bezstentowe ksenografty mogą być preferowane u pacjentów z IZW dotyczącym sztucznej zastawki oraz w przypadkach rozległych uszkodzeń opuszki aorty z przerwaniem ciągłości aortalno-komorowej [315, 319]. W celu odtworzenia drogi odpływu można skutecznie użyć przedniego płotka mitralnego homograftu aortalnego. W przypadku rozległego IZW obejmującego dwie zastawki sugeruje się jako opcję chirurgiczną zastosowanie homograftu aorto-mitralnego w postaci monobloku [320]. Doświadczeni operatorzy mogą się posłużyć procedurą Rossa, która u dzieci i nastolatków umożliwia wzrost, a u młodych dorosłych zwiększa trwałość operacji [321, 322].

W wyjątkowych przypadkach przetrwałego lub nawracającego IZW, kiedy powtarzane zabiegi operacyjne zawodzą, można rozważyć przeszczepienie serca [323].

10.4. POWIKŁANIA POOPERACYJNE

Postępowanie pooperacyjne nie powinno różnić się od standardowych zaleceń dotyczących operacji wad zastawkowych [324], ale należy również uwzględnić specyfikę IZW. Trzeba szczególnie starannie obserwować pacjenta, uwzględniając śmiertelność wewnątrzszpitalną chorych operowanych z powodu ostrego IZW w trybie pilnym lub nagłym, która w większości ocenianych serii przypadków wynosi 10–20% [1], a także zwiększone ryzyko powikłań pooperacyjnych.

Do najczęściej występujących powikłań należą: ciężkie zaburzenia krzepnięcia, wymagające podawania czynników krzepnięcia, ponowne otwarcie klatki piersiowej ze względu na krwawienie lub tamponadę, ostra niewydolność nerek wymagająca hemodializ, udar mózgu, zespół niskiego rzutu, zapalenie płuc i blok przedsionkowo-komorowy w następstwie radykalnej resekcji ropnia opuszki aorty, co wiąże się z koniecznością pooperacyjnego leczenia elektrostymulacją stałą [325]. Blok lewej odnogi pęczka Hisa w elektrokardiogramie wykonanym przed operacją stanowi czynnik predykcji konieczności stałej stymulacji po zabiegu operacyjnym [23]. Do zgonu pacjenta po zabiegu operacyjnym zazwyczaj przyczynia się wiele czynników [325].

11. Wyniki leczenia po wypisaniu ze szpitala: dalsza obserwacja i długoterminowe rokowanie

Do głównych powikłań obserwowanych po zakończeniu leczenia szpitalnego należą nawrót zakażenia, HF, konieczność operacji zastawkowej i zgon [57, 326, 327].

11.1. NAWROTY: NAWRÓT ZAKAŻENIA I PONOWNE ZAKAŻENIE

Aktualnie ryzyko nawrotu IZW ocenia się na 2–6% [57, 326–332]. Wyróżnia się dwa główne typy nawrotu: nawrót

Tabela 24. Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem nawrotu

• Nieodpowiednie leczenie antybiotykami (preparat, dawka, czas trwania)
• Oporne drobnoustroje, np. <i>Brucella spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Chlamydia spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Mycobacterium spp.</i> , <i>Bartonella spp.</i> , <i>Coxiella Burnetii</i> , grzyby
• Zakażenie wieloma drobnoustrojami u osób uzależnionych od dożylnych narkotyków
• Empiryczna antybiotykoterapia w infekcyjnym zapaleniu wsierdza z ujemnymi posiewami krwi
• Okotopierścieniowe szerzenie się zakażenia
• Infekcyjne zapalenie wsierdza u osób ze sztuczną zastawką
• Przetrwałe przerzutowe ogniska zakażenia (ropnie)
• Oporność na typowe schematy antybiotykoterapii
• Dodatnie posiewy z zastawek
• Utrzymująca się gorączka do 7. dnia po operacji
• Przewlekłe dializy

i ponowne zakażenie. Chociaż w literaturze brakuje systematycznego rozróżnienia, określenie „nawrót” odnosi się do kolejnego epizodu IZW spowodowanego przez ten sam drobnoustroj, podczas gdy ponowne zakażenie oznacza zakażenie spowodowane przez inny czynnik etiologiczny [38]. Kiedy ten sam gatunek drobnoustroju zostaje wyizolowany w kolejnym epizodzie IZW, często pozostaje niepewność, czy jest to powtórne zakażenie (reinfekcja), czy też nawrót poprzedniego zakażenia. W tych przypadkach należy wykorzystać metody diagnostyki molekularnej w celu określenia szczepu drobnoustrojów [8, 38]. Jeśli nie jest możliwe zastosowanie technik molekularnych i identyfikacja szczepu drobnoustrojów, do rozróżnienia między nawrotem a ponownym zakażeniem może posłużyć czas wystąpienia drugiego epizodu IZW. Czas pomiędzy epizodami IZW, chociaż różny, jest krótszy w przypadku nawrotu, a dłuższy w przypadku ponownego zakażenia. Uogólniając, wystąpienie kolejnego epizodu IZW spowodowanego przez ten sam drobnoustroj w ciągu 6 miesięcy od pierwszego zakażenia wskazuje na nawrót, a po dłuższym czasie — na ponowne zakażenie [38]. Z tego powodu zaleca się przechowywanie próbek przynajmniej przez 1 rok [8, 38].

Czynniki związane ze zwiększoną częstością nawrotów wymieniono w tabeli 24. Nawroty znacznie częściej występują w przypadku niedostatecznego czasu trwania leczenia, suboptymalnego doboru antybiotyku lub przetrwałego ogniska zakażenia. Kiedy czas trwania terapii był niewystarczający lub wybór antybiotyku nieprawidłowy, nawrót należy leczyć przez kolejne 4–6 tygodni w zależności od drobnoustroju wywołującego zakażenie oraz wrażliwości na antybiotyki (pamiętając, że w do tego czasu mogła się rozwinąć oporność).

Pacjenci po przebyciu IZW stanowią grupę ryzyka ponownego zakażenia [332], w której należy ściśle przestrzegać

zasad profilaktyki. Ponowne zakażenie częściej zdarza się w przypadku IVDA (szczególnie w ciągu pierwszego roku po pierwszym epizodzie) [332, 333] oraz PVE [334], u pacjentów przewlekle hemodializowanych [326, 332] oraz u chorych z wieloma czynnikami ryzyka IZW [8]. Pacjenci z reinfekcją charakteryzują się wyższym ryzykiem zgonu i częściej zachodzi u nich konieczność wymiany zastawki [325, 332]. Uszkodzenia okołozastawkowe wiążą się z częstszym występowaniem ponownych zakażeń i wyższą śmiertelnością operacyjną [331]. Na podstawie analizy dużych serii przypadków NVE leczonych operacyjnie (358 osób) u 21% pacjentów stwierdzono uszkodzenia okołozastawkowe, a u 78,9% w czasie 15 lat nie zaobserwowano ponownego zakażenia sztucznej zastawki [331].

Rodzaj implantowanej zastawki nie wpływa na ryzyko ponownego wystąpienia IZW [325, 331]. Wymiana zastawki aortalnej i opuszki aorty z wykorzystaniem sztucznego konduitu wiąże się z takim samym ryzykiem jak implantacja homograftu [335, 336].

11.2. OBSERWACJA KRÓTKOTERMINOWA

Pierwszego epizodu IZW nie należy uznawać za zakończony przy wypisywaniu pacjenta ze szpitala. Pozostająca ciężka niedomykalność zastawki mitralnej może pogorszyć funkcję lewej komory albo upośledzenie funkcji zastawki może postępować mimo eliminacji bakterii, zazwyczaj objawiając się ostrą niewydolnością lewokomorową. Po zakończeniu antybiotykoterapii, oceniając wskazania dotyczące leczenia operacyjnego, należy się kierować wytycznymi dotyczącymi leczenia wad zastawkowych [55]. W następstwie wzrastającego odsetka zabiegów operacyjnych wykonywanych w ostrej fazie choroby konieczność późnej operacji zastawkowej się zmniejsza i wynosi w ostatnich latach 3–8% [326–328].

Pacjenci wypisywani ze szpitala powinni być poinformowani, jakie objawy podmiotowe i przedmiotowe budzą podejrzenie IZW. Powinni mieć świadomość, że choroba może nawrócić, a gorączka, dreszcze lub inne objawy zakażenia wymagają natychmiastowej oceny, w tym pobrania krwi na posiew przed empirycznym zastosowaniem antybiotyków. Należy prowadzić również obserwację pod kątem rozwoju wtórnej HF na podstawie oceny klinicznej i powtarzanych seryjnie badań echokardiograficznych po ukończeniu antybiotykoterapii, szczególnie przez pierwszy rok od epizodu IZW.

Obserwację kliniczną powinni prowadzić specjaliści „Grupy IZW” lub poradni wad serca [11, 337]. W ciągu pierwszego roku po zakończeniu antybiotykoterapii należy prowadzić regularną obserwację kliniczną i echokardiograficzną [8, 12]. Grupa Robocza zaleca również pobieranie próbek krwi (np. ocena liczby białych krwinek, CRP itd.) i wykonywanie posiewów krwi, systematycznie przy pierwszej wizycie, a następnie w razie wystąpienia podejrzeń klinicznych.

Obowiązują zasady właściwej higieny jamy ustnej, profilaktyka stomatologiczna oraz zalecenia dotyczące higieny

skóry, w tym również tatuowania i kolczykowania ciała. Brak nadzoru stomatologicznego przyczynia się do stopniowego wzrostu częstości występowania IZW [30, 337]. Zjawisko to podkreśla konieczność przypominania zasad zapobiegania IZW przy każdej wizycie kontrolnej.

11.3. OBSERWACJA ODLEGLA

W ostatnio opublikowanych seriach przypadków współczynniki przeżycia odległego po zakończeniu leczenia oszacowano na 80–90% po roku, 70–80% po 2 latach i 60–70% po 5 latach [57, 326–332]. Głównymi predyktorami śmiertelności odległej są: podeszły wiek, choroby współistniejące, nawroty i HF, szczególnie jeśli chory nie był leczony operacyjnie [57, 327, 330].

W porównaniu z populacją ogólną dobraną pod względem płci i wieku, pacjenci po przebytych pierwszym epizodzie IZW charakteryzują się istotnie niższym odsetkiem przeżycia [57]. Zwiększona śmiertelność jest szczególnie wysoka w ciągu pierwszych kilku lat od hospitalizacji, co można wyjaśnić późnymi powikłaniami w postaci HF, wyższym ryzykiem nawrotów i większą podatnością pacjenta [57, 329]. Rzeczywiście, większość nawrotów i operacji kardiologicznych ma miejsce w tym czasie [57, 328, 329].

Podsumowując, nawroty IZW występują rzadko i mogą się wiązać z nieodpowiednią antybiotykoterapią, opornością drobnoustrojów, przetrwałym ogniskiem zakażenia, uzależnieniem od dożylnych narkotyków lub przewlekłymi hemodializami. Pacjenci po przebytych IZW muszą być poinformowani o ryzyku nawrotu choroby oraz wyedukowani pod kątem rozpoznania i zapobiegania kolejnym epizodom IZW. Rzadko konieczne jest zastosowanie późnego leczenia operacyjnego.

12. Postępowanie w sytuacjach szczególnych

12.1. ZAPALENIE WSIERDZIA SZTUCZNEJ ZASTAWKI (PVE)

Zapalenie wsierdza sztucznej zastawki stanowi najcięższą postać IZW i występuje u 1–6% pacjentów z protezą zastawkową [338], z częstością 0,3–1,2% na pacjentorok [216, 233, 339, 340]. PVE stanowi 10–30% wszystkich przypadków IZW [341] i dotyczy osób zarówno z protezą mechaniczną, jak i biologiczną. W badaniu przeprowadzonym w populacji francuskiej [122] PVE obserwowano w 16% przypadków, w badaniu *Euro Heart Survey* [54] w 26% przypadków, a w prospektywnym badaniu kohortowym ICE u 20% z 2670 pacjentów z pewnym rozpoznaniem IZW [340]. PVE wciąż wiąże się z trudnościami w rozpoznaniu, określeniu najlepszej strategii terapeutycznej i ze złym rokowaniem.

12.1.1. Definicja i patofizjologia

Wczesne PVE definiuje się jako IZW występujące w ciągu pierwszego roku po zabiegu operacyjnym, a późne jako IZW występujące po upływie roku, ze względu na istotne różnice w profilu mikrobiologicznym obserwowane przed oraz po tym okresie [3, 342]. Jednak jest to sztuczny podział. Istotne znaczenie ma nie tyle czas od zabiegu wymiany zastawki do wystąpienia IZW, ale fakt, czy IZW zostało nabyte w okresie okołoperacyjnym i jakie jest podłoże mikrobiologiczne zakażenia. W ostatnio przeprowadzonym dużym, randomizowanym, wielośrodkowym, międzynarodowym badaniu stwierdzono, że 37% przypadków PVE wiąże się z zakażeniem wewnątrzszpitalnym lub pozaszpitalnym związanym z kontaktem z opieką zdrowotną [340].

Patogeneza PVE zależy zarówno od rodzaju drobnoustroju, jak i typu sztucznej zastawki. W przypadku infekcji okołoperacyjnej zakażenie zazwyczaj obejmuje miejsce połączenia między wszytyim pierścieniem sztucznej zastawki a pierścieniem natywnym, co prowadzi do powstania ropni okołozastawkowych, niestabilności protezy, pseudotętniaków i przetok [339, 343, 344]. W późnym PVE mogą współistnieć dodatkowe mechanizmy. Na przykład późne zakażenie bioprotezy często powoduje zmiany zlokalizowane na płatkach sztucznej zastawki, co prowadzi do powstania vegetacji, pęknięcia płatka i perforacji. Ostatnio opisywano PVE po wszczepieniu przezskórnym bioprotezy zastawki aortalnej, którą należy traktować identycznie jak inne sztuczne zastawki [345, 346]. Ryzyko IZW związanego z implantacją sztucznej zastawki wzrasta w przypadku zastosowania intubacji dotchawiczej i samorozprężalnych układów zastawkowych.

Następstwem PVE zazwyczaj jest powstanie niedomykalności sztucznej zastawki. Rzadziej, duże vegetacje mogą spowodować zablokowanie sztucznej zastawki, co może zostać rozpoznane na podstawie TEE, a czasami TTE lub fluoroskopii.

12.1.2. Rozpoznanie

Rozpoznanie PVE jest trudniejsze niż NVE. Objawy kliniczne zazwyczaj są nietypowe, szczególnie we wczesnym okresie pooperacyjnym, kiedy zarówno gorączka, jak i objawy infekcji występują często bez związku z IZW. Jednak utrzymująca się gorączka może nasuwać podejrzenie IZW. Podobnie jak w NVE, również w PVE rozpoznanie opiera się głównie na wynikach echokardiografii i posiewów krwi. Jednak zarówno jedno, jak i drugie częściej mogą być ujemne w przypadku PVE [100]. Chociaż TEE w przypadku podejrzenia PVE jest niezbędne (ryc. 3), wartość diagnostyczna badania jest niższa niż w NVE. Ujemny wynik oceny echokardiograficznej często obserwowany w PVE [2] nie wyklucza rozpoznania, a stwierdzenie nowego przecieku okołozastawkowego stanowi główne kryterium, wymagające rozważenia zastosowania dodatkowych badań obrazowych (np. CT lub obrazowania metodami medycyny nuklearnej).

W PVE częściej występują zakażenia gronkowcowe i grzybicze, a rzadziej paciorkowcowe, w porównaniu z NVE.

Głównymi czynnikami patogenetycznymi wczesnego PVE są gronkowce, grzyby i bakterie Gram-ujemne, natomiast podłoże mikrobiologiczne późnego PVE stanowią drobnoustroje podobne jak w NVE i najczęściej występuje zakażenie gronkowcami, paciorkowcami jamy ustnej, *S. bovis* i enterokokami, bardziej typowymi dla IZW niezwiązanego z kontaktem z opieką zdrowotną. Najczęstszymi czynnikami patogenetycznymi zapalenia wsierdza związanego z implantacją sztucznej zastawki są gronkowce i enterokoki [345, 346].

Wykazano, że kryteria Duke są pomocne w rozpoznaniu NVE z czułością wynoszącą 70–80% [100, 347], ale ich użyteczność w diagnostyce PVE jest mniejsza, ze względu na mniejszą czułość w tej sytuacji [348, 349]. Ostatnio wykazano, że metody medycyny nuklearnej, szczególnie PET/CT z zastosowaniem ¹⁸F-FDG, mogą być pomocne w rozpoznaniu PVE [93]. Dlatego należy podkreślić, że u osób ze sztuczną zastawką do dużych kryteriów IZW dodano nieprawidłowy wychwyty FDG. Proponowany algorytm oceny pacjentów ze sztuczną zastawką i podejrzeniem IZW, obejmujący badanie echokardiograficzne oraz PET/CT, przedstawiono na rycinie 3 [93].

12.1.3. Rokowanie i leczenie

W przypadku PVE notuje się bardzo wysoki odsetek śmiertelności wewnątrzszpitalnej, wynoszący 20–40% [338, 341]. Podobnie jak w NVE kluczowe znaczenie odgrywa ocena prognostyczna, pozwalająca na identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka, u których konieczne może być podjęcie bardziej intensywnej strategii postępowania. Kilka czynników, wśród których należy wymienić podeszły wiek, cukrzycę, zakażenie związane z kontaktem z opieką zdrowotną, zakażenie gronkowcowe lub grzybicze, wczesne PVE, HF, udar mózgu oraz ropnie wewnątrzsercowe, wiąże się ze złym rokowaniem w przypadku IZW u pacjentów ze sztuczną zastawką [161, 216, 350–353]. Spośród tych czynników najsilniejszymi markerami złego rokowania są powikłane PVE oraz zakażenie gronkowcowe. Chorzy nimi obciążeni wymagają intensywnej terapii obejmującej antybiotykoterapię i wczesny radykalny zabieg operacyjny.

Leczenie przeciwdrobnoustrojowe w PVE jest podobne jak w NVE. Wyjątek stanowi zakażenie *S. aureus*, gdzie w przypadku sztucznej zastawki wymaga się przedłużonego (≥ 6 tygodni) schematu leczenia antybiotykami (szczególnie z zastosowaniem aminoglikozydów) oraz częste stosowanie rifampicyny.

W leczeniu operacyjnym PVE należy się kierować głównymi zasadami przedstawionymi dla NVE. Radykalne chirurgiczne opracowanie tkanek w tym wypadku obejmuje usunięcie zakażonego materiału w całości, w tym protezy zastawkowej i wszelkich zwapnień pozostałych po wcześniejszej operacji. W PVE zastawki aortalnej można rozważyć wszczepienie homografitu, bezstentowego ksenografitu lub autografitu, a w przypadku jakichkolwiek nieprawidłowości opuszki aorty obejmujących zatoki opuszki wskazana jest implantacja homografitu lub ksenografitu opuszki aorty. Alternatywnie można zastosować dakronowy kondukt zastawkowy [336].

Najkorzystniejszy sposób postępowania terapeutycznego w PVE wciąż podlega dyskusji [221, 354–359]. Aczkolwiek, kiedy PVE powoduje ciężką dysfunkcję protezy lub HF, zasadniczo za najlepszą opcję uważa się leczenie chirurgiczne [220]; na podstawie danych z badania *Euro Heart Survey* [54], operację przeprowadzono tylko w 50% przypadkach PVE, czyli podobnie jak w przypadku NVE. Inni badacze podawali podobne dane [221, 340]. W dużym badaniu kohortowym obejmującym 4166 pacjentów z IZW zarówno własnej, jak i sztucznej zastawki, powikłanym HF, stwierdzono, że wczesne leczenie operacyjne wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności wewnątrzszpitalnej i rocznej [216]. Przeciwnie, na podstawie analizy dużego międzynarodowego badania kohortowego wykazano, że po skorygowaniu różnic charakterystyki klinicznej i błędu przeżycia, wczesne leczenie operacyjne nie wiązało się z niższą śmiertelnością w porównaniu z farmakoterapią [37]. Jednak w cytowanych seriach przypadków korzyści z leczenia operacyjnego opisywano w podgrupach pacjentów najbardziej wymagających zabiegu operacyjnego, w tym chorych z niedomykalnością zastawki, wegetacjami, niestabilnością zastawki i ropniem/przetoką okołozastawkową [37].

Dlatego też strategię operacyjną zaleca się w przypadku PVE obciążonych wysokim ryzykiem na podstawie oceny prognostycznej, tzn. powikłaniami w postaci HF, ciężką dysfunkcją sztucznej zastawki, ropniem lub utrzymującą się gorączką (tab. 22). Operacja w trybie nagłym jest wskazana tylko w przypadku odpornej zastoinowej HF prowadzącej do wystąpienia obrzęku płuc lub wstrząsu kardiogenego, podobnie jak w NVE. Odwrotnie, pacjentów z implantowaną sztuczną zastawką i niepowikłanym, niegronkowcowym i niegrybiczym późnym zapaleniem wsierdza można leczyć zachowawczo [350, 357, 358]. Jednak chorych, których wstępnie poddano farmakoterapii należy ściśle monitorować ze względu na ryzyko późnych powikłań.

Podsumowując, PVE stanowi 20% wszystkich przypadków IZW, a częstość występowania choroby narasta. Rozpoznanie PVE sprawia więcej trudności niż NVE. Powikłane i gronkowcowe IZW u pacjentów ze sztuczną zastawką wiąże się z gorszym rokowaniem, jeśli nie jest leczone operacyjnie. W wymienionych przypadkach PVE należy przyjąć agresywną strategię postępowania. Pacjenci z niepowikłanym, niegronkowcowym, późnym PVE mogą być leczeni zachowawczo pod warunkiem ścisłej obserwacji.

12.2. INFEKCYJNE ZAPALENIE WSIERDZIA ZWIĄZANE Z OBECNOŚCIĄ WSZCZEPIALNYCH URZĄDZEŃ KARDIOLOGICZNYCH

12.2.1. Wprowadzenie

Zakażenie związane z obecnością wszczepialnych urządzeń do elektroterapii serca (CIED) jest ciężką chorobą zwią-

zaną z dużą śmiertelnością [360]. Wraz z ogólnie zwiększającą się częstością implantacji elektronicznych urządzeń sercowych podwoiła się częstość wszczepiania tych urządzeń u osób w podeszłym wieku, z wieloma chorobami współistniejącymi, co przyczyniło się do wyższego odsetka infekcji związanych z urządzeniami wszczepialnymi oraz rosnącej częstości występowania IZW u tych pacjentów [361]. Opisywana częstość zakażeń wszczepionego na stałe układu stymulującego serce znacznie różni się między poszczególnymi publikacjami [362, 363]. W badaniu populacyjnym stwierdzono, że częstość infekcji sercowych urządzeń wszczepialnych wynosi 1,9 na 1000 urządzeńolat, a prawdopodobieństwo zakażenia implantowanego kardiowertera-defibrylatora (ICD) w porównaniu ze stymulatorem jest wyższe [364]. Zarówno rozpoznanie, jak i leczenie u tych pacjentów stanowią szczególną trudność [365].

12.2.2. Definicja infekcji urządzeń wszczepialnych

Należy rozróżnić zakażenie miejscowe urządzenia i odciekowe IZW obejmujące wszczepialne urządzenie do terapii serca (CDRIE). Miejscowe zakażenie definiuje się jako zakażenie ograniczone do łoża urządzenia, a klinicznie może być podejrzanym, jeśli występują objawy miejscowej infekcji w postaci zapalenia okolicy łoża wyrażającego się zaczerwienieniem, ociepleniem skóry, rozejściem się brzegów rany, nadżerką, tkliwością i ropnym wyciekami [366]. CDRIE definiuje się jako zakażenie szerzące się na elektrody, płatki zastawek i powierzchnię wsierdza. Jednak często różnicowanie między miejscowym zakażeniem a CDRIE stanowi duży problem. W jednym z badań [367] posiewy wewnątrzsercowych fragmentów elektrod okazały się dodatnie u 72% z 50 pacjentów z objawami ściśle ograniczonymi do miejsca implantacji. Jednak u tych chorych nie można wykluczyć śródoperacyjnych zanieczyszczeń.

12.2.3. Patofizjologia

Łoża może ulec zakażeniu w czasie zabiegu wszczepienia elektrod, manipulacji chirurgicznych w obrębie łoża i w przypadku penetracji przez skórę podskórnych części elektrod lub generatora. Zakażenie łoża stymulatora może się przenieść poprzez wewnątrznaczyniowe części elektrod do wewnątrzsercowych części stymulatora lub ICD. Alternatywnie, łoża lub wewnątrzsercowa część elektrod mogą zostać zakażone w wyniku rozsiewu krwiopochodnego w czasie bakteriemii wtórnej do odległego ogniska zakażenia. W następstwie tego może dojść do tworzenia się wegetacji, które można znaleźć wszędzie, począwszy od żyły, w której znajduje się elektroda, do żyły głównej górnej, na przebiegu elektrody lub na zastawce trójdzielnej, jak również na powierzchni wsierdza prawego przedsionka i prawej komory. Bardzo częste powikłanie CDRIE stanowi zatorowość płucna.

12.2.4. Czynniki ryzyka

Kilka czynników wiąże się z zakażeniami CIED [366, 367]. Czynniki zależne od pacjenta obejmują niewydolność nerek,

zastosowanie kortykosteroidów, zastoinową HF, powstanie krwaka, cukrzyce i stosowanie leków przeciwkrzepliwych [368–370]. Dodatkową rolę w rozwoju zakażenia CIED mogą odgrywać czynniki związane z procedurą implantacji. Do czynników powodujących zwiększone ryzyko można zaliczyć: typ zabiegu [371, 372], rewizje urządzenia, miejsce interwencji, liczbę wszczepionych elektrod, zastosowanie czasowej stymulacji przed zabiegiem wszczępienia urządzenia na stałe, niezastosowanie profilaktyki antybiotykowej w okresie okołozabiegowym [373], wystąpienie gorączki w ciągu 24 godzin przed wszczępieniem i doświadczenie operatora [374].

12.2.5. Mikrobiologia

Gronkowce, a szczególnie CoNS, odpowiadają za 60–80% przypadków zachorowań [375, 376]. Opisano różnorodność gatunków CoNS [366, 377]. Częstość występowania oporności na metycylinę wśród gronkowców podawana w poszczególnych badaniach jest różna [376, 378], ale niska częstość zakażeń metycylinoopornymi szczepami CoNS opisywano wśród osób, które nie miały kontaktu z opieką zdrowotną, podczas gdy wysoki odsetek oporności na metycylinę wiązał się ze źródłem zakażenia związanym z opieką zdrowotną [379]. Zakażenia wieloma drobnoustrojami w niektórych przypadkach obejmowały więcej niż jeden gatunek CoNS [376, 380, 381]. *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes*, bakterie Gram-ujemne oraz *Candida spp.* rzadko identyfikowano jako czynniki patogenetyczne zakażenia CDIE [366, 376, 377].

12.2.6. Rozpoznanie

Manifestacja kliniczna choroby często bywa myląca, z dominującymi objawami pulmonologicznymi i reumatologicznymi, jak również cechami miejscowego zakażenia [382]. U pacjenta z CIED w przypadku pojawienia się niewyjaśnionej gorączki należy podejrzewać CDRIE. Gorączka, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, może nie być wysoka. Podobnie jak w innych postaciach IZW podstawą rozpoznania są badania echokardiograficzne i posiewy krwi. Bakteriemia *S. aureus* może być jedynym objawem zakażenia urządzenia.

Kluczową rolę w rozpoznaniu CDRIE odgrywa badanie echokardiograficzne, które umożliwia stwierdzenie zarówno wegetacji na elektrodach, jak i zajęcia zastawki trójdzielnej, określenie rozmiarów wegetacji oraz obserwację po zabiegu usunięcia elektrod. Kilka czynników prognostycznych można dokładniej ocenić na podstawie TTE niż TEE, w tym obecność płynu w worku osierdziowym, zaburzenia funkcji komór i wartości ciśnień w krążeniu płucnym. TEE cechuje się większą czułością i specyficznością w odniesieniu do rozpoznania zapalenia wsierdza związanego z elektrodami [381–385]. TEE pozwala zobrazować elektrody o nietypowej lokalizacji, np. w proksymalnej części żyły głównej górnej i okolicach trudnych do wizualizowania w TTE. Ponadto TEE cechuje się wyższą czułością w porównaniu z TTE w ocenie

zajęcia lewej strony serca i okołozastawkowego szerzenia się zakażenia. Biorąc pod uwagę uzupełniającą się wzajemnie rolę, w przypadku podejrzenia CDRIE powinny zostać wykonane oba badania.

W przypadku obecności zakażonego materiału na przebiegu elektrod, nieprzypominającego wegetacji o mierzalnej wielkości, zarówno TEE, jak i TTE mogą dać wynik fałszywie ujemny. Ostatnio u pacjentów z urządzeniami wszczepialnymi za użyteczne i skuteczne narzędzie uważa się echokardiografię wewnątrzsercową [386], która cechuje się wyższą czułością wykrywania wegetacji u pacjentów z implantowanymi urządzeniami kardiologicznymi [386–388].

Prawidłowe badanie echokardiograficzne nie wyklucza CDRIE. W trudnych przypadkach jako dodatkowe narzędzia służące rozpoznaniu CDRIE oraz związanych z nim powikłań, w tym zatorowości płucnej, można wykorzystać inne metody obrazowania, takie jak scyntygrafia z użyciem radioznakowanych leukocytów [389] oraz PET/CT z zastosowaniem ¹⁸F-FDG [108, 390].

Ze względu na niższą czułość w tej grupie pacjentów trudno o spełnienie kryteriów Duke [347]. Dlatego też zaproponowano modyfikację kryteriów Duke [382, 391] obejmującą objawy miejscowego zakażenia i zatorowość płucną jako duże kryteria [382].

12.2.7. Leczenie

Infekcyjne zapalenie wsierdza związane z obecnością wszczepialnych urządzeń kardiologicznych należy leczyć za pomocą przedłużonej antybiotykoterapii połączonej z usunięciem urządzenia w całości [360, 391].

12.2.8. Antybiotykoterapia

Leczenie antybiotykami w przypadku CDRIE należy indywidualnie dostosować do pacjenta, jeśli to możliwe na podstawie wyników posiewów i antybiogramu (patrz rozdział 7.). Ponieważ większość CDRIE wynika z infekcji różnymi gatunkami gronkowców, z których do 50% stanowią szczepy metycylinooporne [376, 392], we wstępnym leczeniu empirycznym powinna znaleźć się wankomycyna, dopóki nie są znane wyniki posiewów. Obiecującym preparatem w terapii CDRIE jest daptomycyna [393–395] zaaprobowana w leczeniu bakteriemii prawej strony serca przypisywanej *S. aureus* [168]. Antybiotykoterapię *i.v.* należy rozpocząć przed usunięciem układu, ale po pobraniu posiewów krwi. Nie ma danych klinicznych określających optymalny czas trwania leczenia przeciwdrobnoustrojowego. W większości przypadków antybiotyki należy podawać przez 4–6 tygodni [362]. Po usunięciu zakażonego układu u pacjentów z zakażeniem krwi zaleca się co najmniej 2-tygodniowe leczenie antybiotykami podawanym pozajelitowo. Pacjentom, u których mimo usunięcia urządzenia i odpowiedniej antybiotykoterapii utrzymują się dodatnie posiewy krwi (> 24 h), należy podawać antybiotyki pozajelitowo przez co najmniej 4 tygodnie [362, 366].

12.2.9. Usunięcie układu w całości (usunięcie urządzenia i elektrod)

W przypadku pewnego rozpoznania CDRIE leczenie wyłącznie farmakologiczne wiąże się z dużą śmiertelnością i ryzykiem nawrotu [360, 363, 391]. Z tego powodu zaleca się usunięcie układu we wszystkich przypadkach potwierdzonego CDRIE a zabieg należy rozważyć również, gdy istnieje podejrzenie CDRIE, kiedy obserwuje się cechy utajonego zakażenia bez innej niż wszczepione urządzenie wyraźniej przyczyny infekcji [396].

U pacjentów z potwierdzonym CDRIE zaleca się usunięcie układu w całości [363, 391, 396]. Biorąc pod uwagę nieodłączne ryzyko związane z otwartą operacją kardiochirurgiczną [380], preferuje się przezżyłne usunięcie elektrod. Zasadniczą rolę w zapobieganiu nawrotom choroby odgrywa usunięcie układu w całości [368, 397]. W doświadczonych ośrodkach odsetek śmiertelności okołozabiegowej wynosi 0,1–0,6% [396, 398]. Śmiertelność odległa różni się w poszczególnych podgrupach chorych, ale odsetek jest wyższy w przypadku uogólnionego zakażenia [399]. Przezżyłne usunięcie elektrod nie jest zabiegiem pozbawionym ryzyka, a trudność zależy od rodzaju i cech elektrod. Typowo trudniej usunąć elektrody ICD niż elektrody z zatoki wieńcowej, które zazwyczaj mogą być usunięte przez prostą trakcję manualną [400–402]. Przezżyłne usuwanie elektrod powinno się wykonywać w ośrodkach, w których przeprowadza się wystarczającą liczbę zabiegów, pozwalającą na osiągnięcie sprawności przez odpowiednio przeszkolony zespół i w którym natychmiast jest dostępne zaplecze kardiochirurgiczne w przypadku konieczności wykonania nagłej torakotomii lub sternotomii [396, 403].

Dość często występuje zatorowość płucna wynikająca z przemieszczania się wegetacji uwolnionych z elektrod w czasie usuwania, szczególnie jeśli wegetacje są dużych rozmiarów [367, 404]. Jednak często są to bezobjawowe epizody, a usuwanie przezskórne pozostaje zalecanym sposobem postępowania nawet w przypadku dużych wegetacji [360, 391, 404], ponieważ całkowite ryzyko związane z operacją kardiochirurgiczną jest jeszcze wyższe [367, 380].

Niektórzy autorzy sugerują leczenie operacyjne u pacjentów z bardzo dużymi wegetacjami [405]. Dopóki nie pojawią się dodatkowe dane, decyzję dotyczącą przezskórnego *versus* chirurgicznego usunięcia elektrod w przypadku wegetacji o rozmiarach > 2 cm należy podejmować indywidualnie w odniesieniu do poszczególnych chorych.

Inne wskazania do leczenia operacyjnego obejmują pacjentów, którzy wymagają aktualnie wymiany lub naprawy zastawki z powodu IZW oraz chorych, u których pomimo prób nie udało się przezskórnie usunąć elektrod. Jednak śmiertelność związana z zabiegiem operacyjnym u tych osób, często w podeszłym wieku i obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi, jest wysoka [380].

12.2.10. Ponowne wszczepienie

Pierwszym krokiem po usunięciu układu powinna być ocena wskazań do ponownej implantacji [377, 403]. W wielu przypadkach ponowne wszczepienie nie jest niezbędne [366, 398]. Urządzenie powinno być ponownie wszczepione po przeciwnej stronie. Brakuje danych dotyczących optymalnego czasu ponownej implantacji. Podejmując decyzję u poszczególnych pacjentów, trzeba uwzględnić takie czynniki, jak utrzymująca się bakteremia, obecność wegetacji i zależność od stymulatora lub ICD. Należy unikać pilnej reimplantacji, biorąc pod uwagę ryzyko nowego zakażenia [366, 377, 398, 403]. Posiewy krwi powinny być ujemne co najmniej 72 godziny przed wszczepieniem nowego urządzenia. W przypadku ewidentnych dowodów utrzymującego się zakażenia ponowne wszczepienie układu należy odroczyć o co najmniej 14 dni [366, 406].

Czasowa stymulacja stanowi czynnik ryzyka kolejnego zakażenia układu [367], dlatego jeśli to możliwe, trzeba unikać takiego sposobu postępowania. U pacjentów zależnych od stymulatora czasowe zastosowanie elektrody o aktywnej fiksacji połączonej z zewnętrznym stymulatorem opisywane jako działanie „pomostowe” [407] umożliwia ograniczenie niekorzystnych następstw związanych ze stymulacją [408–410].

12.2.11. Profilaktyka

Chociaż brakuje danych opartych na dużych kontrolowanych badaniach dotyczących tego problemu, przed wszczepieniem elektronicznego urządzenia sercowego zaleca się profilaktykę antybiotykową [367, 368, 373]. Zazwyczaj profilaktycznie stosuje się cefalosporyny pierwszej generacji, takie jak cefazolina (6 g/d. do 24–36 h po zabiegu). Lek należy podać 1 godzinę przed zabiegiem.

Zamiast cefazoliny w ośrodkach, w których stwierdza się wysoką oporność gronkowców na oksacylinę, u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka lub chorych z przeciwwskazaniami do podania cefalosporyn, można rozważyć zastosowanie wankomycyny, teikoplaniny lub daptomycyny. Zawsze należy rozpocząć podawanie leku przed zabiegiem zgodnie z farmakokinetyką danego preparatu.

Podsumowując, CDRIE stanowi jedną z najtrudniejszych diagnostycznie postaci IZW i należy podejrzewać obecność choroby w przypadku występowania często nietypowych objawów, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Rokowanie jest złe, prawdopodobnie na skutek częstszego występowania choroby wśród osób w podeszłym wieku, obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi. U większości pacjentów CDRIE należy stosować przedłużoną antybiotykoterapię wraz z usunięciem urządzenia. W tabeli 25 podsumowano główne problemy dotyczące diagnostyki, leczenia i zapobiegania CDRIE.

Tabela 25. Infekcyjne zapalenie wsierdzia związane z obecnością wszczepialnych urządzeń kardiologicznych: rozpoznanie, leczenie, zapobieganie

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
A. Diagnostyka			
1. W przypadku zakażenia związanego z CIED przed rozpoczęciem leczenia antybiotykami należy pobrać 3 lub więcej próbek krwi na posiew	I	C	
2. Po usunięciu CIED konieczny jest posiew z końcówki elektrody	I	C	
3. U pacjentów z podejrzeniem CDRIE z dodatnimi lub ujemnymi posiewami krwi, niezależnie od wyników TTE zaleca się wykonanie TEE w celu oceny zależnego od elektrod zapalenia wsierdzia i zajęcia zastawek	I	C	
4. U pacjentów z podejrzeniem CDRIE, dodatnimi posiewami krwi i ujemnymi wynikami TTE i TEE można rozważyć echokardiografię wewnątrzsercową	IIb	C	
5. Jako dodatkowe narzędzie u pacjentów z podejrzeniem CDRIE, dodatnimi posiewami krwi i ujemnymi wynikami echokardiografii można rozważyć badanie PET/CT z użyciem ¹⁸ F-FDG lub radioznakowanych leukocytów	IIb	C	
B. Zasady leczenia			
1. W pewnym CDRIE zaleca się przedłużoną (przed i po usunięciu układu) antybiotykoterapię oraz usunięcie układu w całości (generatora i elektrod), podobnie jak w przypuszczalnej izolowanej infekcji łoża urządzenia	I	C	
2. Usunięcie układu w całości należy rozważyć w przypadku utajonej infekcji bez innych ewidentnych źródeł zakażenia	IIa	C	
3. U pacjentów z NVE lub PVE i urządzeniem wszczepialnym, bez ewidentnych dowodów zakażenia urządzenia, można rozważyć usunięcie układu w całości	IIb	C	
C. Metoda usunięcia urządzenia			
1. U większości pacjentów z CDRIE zaleca się usunięcie przezskórne, nawet jeśli vegetacje są większe niż 10 mm	I	B	[382, 391, 405]
2. Jeśli nie jest możliwe usunięcie układu w całości drogą przezskórną albo w przypadku dużego uszkodzenia zastawki trójdzielnej przez IZW, należy rozważyć chirurgiczne usunięcie układu	IIa	C	
3. Usunięcie chirurgiczne można rozważyć u pacjentów z dużymi vegetacjami (> 20 mm)	IIb	C	
D. Ponowne wszczępienie			
1. Po usunięciu urządzenia zaleca się ponowną ocenę wskazań do wszczępienia	I	C	
2. Jeśli wskazane jest ponowne wszczępienie, należy w miarę możliwości odłożyć zabieg, umożliwiając kilkudniowe lub kilkutygodniowe leczenie antybiotykami	IIa	C	
3. U pacjentów zależnych od stymulatora, wymagających antybiotykoterapii przed ponownym wszczępieniem urządzenia, można rozważyć strategię „czasowej” aktywnej fiksacji po przeciwnej stronie	IIb	C	
4. Nie zaleca się rutynowego stosowania czasowej stymulacji	III	C	
E. Profilaktyka			
1. Przed wszczępieniem urządzenia zaleca się rutynowo profilaktykę antybiotykową	I	B	[367, 368, 373]
2. Potencjalne źródła posocznicy należy usunąć ≥ 2 tygodnie przed wszczępieniem sztucznego materiału wewnątrznaczyniowo lub wewnątrzsercowo, z wyjątkiem zabiegów wykonywanych w trybie pilnym	IIa	C	

CDRIE — infekcyjne zapalenie wsierdzia obejmujące wszczepialne urządzenie do terapii serca; CIED — wszczepialne urządzenie do elektrostymulacji serca; FDG — fluorodeoksyglukoza; IZW — infekcyjne zapalenie wsierdzia; NVE — zapalenie wsierdzia zastawki własnej; PET — pozytonowa tomografia emisyjna; PVE — zapalenie wsierdzia zastawki sztucznej; TEE — echokardiografia przezprzełykową; TTE — echokardiografia przezklatkową

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

12.3. INFEKCYJNE ZAPALENIE WSIERDZIA NA ODDZIALE INTENSYWNEJ TERAPII

Przyjęcie na Oddział Intensywnej Terapii (OIT) często stanowi część rutynowego postępowania z pacjentem po chi-

rurgicznym leczeniu IZW. Ponadto chory z IZW może zostać przyjęty na OIT z powodu niestabilności hemodynamicznej związanej z ciężką posocznicą, HF odpornej na leczenie i/lub ciężkiego uszkodzenia zastawek lub niewydolności innych

narządów jako powikłań IZW [411, 412]. Wzrasta liczba infekcji szpitalnych, dlatego u pacjentów może rozwinąć się IZW na skutek zakażenia związanego z kontaktem z opieką zdrowotną, nabytego w czasie hospitalizacji lub przyjęcia na OIT. Wreszcie, rozpoznanie IZW może stanowić problem, a u części pacjentów zostaje ustalone dopiero pośmiertnie [413]. Mimo postępów w diagnostyce i leczeniu śmiertelność pozostaje szczególnie wysoka u osób w krytycznym stanie, wynosząc 29–84% [411, 414, 415].

Ocena liczby pacjentów wymagających przyjęcia na OIT z powodu IZW stanowi problem. W retrospektywnym, wieloośrodkowym, obserwacyjnym badaniu obejmującym 4106 pacjentów przyjętych na 4 OIT w 0,8% przypadkach stwierdzono IZW [416]. Przyczynami przyjęcia na OIT były: zastoinowa HF (64%), wstrząs septyczny (21%), pogorszenie stanu neurologicznego (15%) i resuscytacja krążeniowo-oddechowa (9%) [416]. Spośród pacjentów leczonych na OIT 79% wymagało wentylacji mechanicznej, 73% podawania leków inotropowych, a u 39% chorych wystąpiła niewydolność nerek.

12.3.1. Drobnoustroje

Ilość dostępnych aktualnie danych dotyczących podłoża mikrobiologicznego IZW u pacjentów OIT jest ograniczona. W ocenianych seriach przypadków za najczęstszy czynnik etiologiczny zakażeń szpitalnych uznano gronkowce przyczyniające się do wystąpienia 74% przypadków IZW związanego z kontaktem z opieką zdrowotną. Drugim pod względem częstości występowania mikroorganizmem są paciorkowce. Na OIT narasta problem zakażeń grzybiczych, gdzie w porównaniu z innymi niż OIT oddziałami istotnie częściej występują *Candida* [417]. W warunkach OIT należy wykazywać się dużą czujnością i podejrzewać grzybicze IZW, zwłaszcza w przypadku braku odpowiedzi na empiryczne leczenie przeciwbakteryjne.

12.3.2. Rozpoznanie

Kryteria diagnostyczne IZW na OIT nie różnią się od kryteriów stosowanych w przypadku innych populacji pacjentów. Jednak manifestacja kliniczna może się różnić, a klasyczne objawy są maskowane przez współistniejące patologie i interwencje z zakresu intensywnej terapii. Dlatego też gorączka może być przypisana współistniejącym zakażeniom wewnątrzszpitalnym, objawy neurologiczne maskowane przez sedację, psychozę związaną z hospitalizacją na OIT i współistniejące liczne patologie, a ostra niewydolność nerek przypisana chorobom współistniejącym. Badanie echokardiograficzne w warunkach OIT może sprawiać trudność, a ocena TTE charakteryzuje się mniejszą czułością w rozpoznaniu IZW. Nie należy rezygnować z wykonania TEE u pacjentów w ciężkim stanie z zakażeniem krwi wywołanym *S. aureus* związanym z obecnością cewnika naczyniowego ze względu na duże ryzyko IZW i możliwość skrócenia antybiotykoterapii, jeśli wynik badania jest ujemny.

12.3.3. Postępowanie

U pacjentów z ciężką posocznicą lub wstrząsem septycznym należy postępować zgodnie z protokołami zawartymi w międzynarodowych wytycznych [418]. Leczenie przeciwdrobnoustrojowe i wskazania do leczenia chirurgicznego u chorych z IZW opisano odpowiednio w rozdziałach 7. i 10. Jednak stan zagrożenia życia przyczynia się do wyższego odsetka śmiertelności, co potwierdzono na podstawie rejestrów dotyczących pacjentów operowanych z powodu IZW [299], a u pacjentów z wynikiem w skali SOFA > 15 w dniu operacji, rezultaty terapii są wyjątkowo złe [125]. Duże wyzwanie stanowi kwalifikacja pacjentów w najbardziej krytycznym stanie do leczenia kardiochirurgicznego ze względu na wskazania i przeciwwskazania, a decyzję należy podjąć na poziomie „Grupy IZW” składającej się ze specjalistów kilku dziedzin medycyny.

12.4. INFEKCYJNE ZAPALENIE WSIERDZIA PRAWEJ CZĘŚCI SERCA

Infekcyjne zapalenie wsierdza prawej komory przyczynia się do wystąpienia 5–10% wszystkich przypadków IZW [419, 420]. Chociaż może wystąpić u pacjentów z wszczepionym układem stymulującym serce, ICD, centralnym wkłuciem żylnym lub CHD, najczęściej dotyczy osób uzależnionych od dożylnych narkotyków, szczególnie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub pacjentów leczonych immunosupresyjnie [420–422]. Dominującym czynnikiem etiologicznym zakażenia jest *S. aureus* (60–90% przypadków) [419, 423], z narastającą częstością występowania szczepów metycylinoopornych [414]. Wzrasta również częstość zakażeń wieloma rodzajami drobnoustrojów [424]. Najczęściej zakażenie obejmuje zastawkę trójdzielną, ale zajęte mogą być również inne zastawki — także lewej strony serca [425]. Śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi do 7% [426–429].

12.4.1. Rozpoznanie i powikłania

Zazwyczaj objawy IZW prawej części serca obejmują gorączkę, bakterie i liczne septyczne zatory płucne, co może objawiać się bólem w klatce piersiowej, kaszlem i krwiopluciem. W przypadku wystąpienia zatorowości tętniczej należy rozważyć zator paradoksalny lub wynikający z IZW lewej części serca. Rzadko występuje izolowana niewydolność prawej komory, która może być spowodowana nadciśnieniem płucnym lub ciężką niedomykalnością bądź zablokowaniem zastawek prawej części serca [425]. Nadciśnienie płucne może wystąpić wtórnie do IZW lewej części serca.

Badanie TTE zazwyczaj pozwala na ocenę zajęcia zastawki trójdzielnej ze względu na lokalizację tej zastawki i obecność zwykle dużych wegetacji [430, 431]. Należy zawsze ocenić zastawkę Eustachiusza i zastawkę pnia płucnego. TEE cechuje się wyższą czułością w obrazowaniu wegetacji pnia płucnego [432] oraz towarzyszącego zajęcia lewej części serca.

12.4.2. Rokowanie i leczenie

Na podstawie dużego retrospektywnego badania dotyczącego chorych z IZW prawej części serca uzależnionych od dożylnych narkotyków, do głównych czynników predykcyjnych zgonu zaliczono wielkość vegetacji > 20 mm oraz etiologię grzybiczą IZW [433]. U pacjentów zakażonych HIV liczba limfocytów CD4 < 200 komórek/ μ l miała dużą wartość prognostyczną [420, 421].

12.4.2.1. Leczenie przeciwdrobnoustrojowe

Wybór empirycznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego zależy od podejrzewanej etiologii zakażenia, rodzaju narkotyku stosowanego przez osoby uzależnione i lokalizacji zakażenia [424]. W każdym przypadku podawany lek powinien obejmować swoim spektrum działania *S. aureus*. Wstępnie można zastosować benzylopenicyliny odporne na penicylinazę, wankomycynę i daptomycynę, w zależności od sytuacji epidemiologicznej oraz częstości występowania MRSA [424], w skojarzeniu z gentamicyną. Jeśli pacjent jest uzależniony od pentazocyny, należy dołączyć lek aktywny wobec *Pseudomonas* [434]. Jeśli osoba uzależniona stosuje brązową heroinę rozpuszczaną w soku cytrynowym trzeba dołączyć lek przeciwgrzybiczy, przypuszczając, że czynnikiem etiologicznym mogą być *Candida spp.* (nie *Candida albicans*) [435]. Po wyizolowaniu mikroorganizmu odpowiedzialnego za zakażenie należy włączyć leczenie celowane.

Wyniki badań zgodnie wskazują, że najczęściej wystarczy 2-tygodniowe leczenie, a dołączenie aminoglikozydu może się okazać zbędne [436]. W większości przypadków u pacjentów z izolowanym IZW zastawki trójdzielnej skuteczna jest 2-tygodniowa terapia oksacyliną (lub kloksacyliną) bez gentamicyny, jeśli spełnione są następujące warunki:

- MSSA;
- dobra odpowiedź na leczenie;
- brak przerzutowych ognisk infekcji lub ropniaków;
- brak powikłań sercowych i pozasercowych;
- brak zakażenia sztucznej zastawki lub zastawki lewej części serca;
- vegetacje o wielkości < 20 mm;
- brak ciężkiej immunosupresji (< 200 komórek CD4/ μ l) w związku lub bez związku z zespołem nabytego niedoboru odporności immunologicznej (AIDS).

Ze względu na ograniczoną aktywność bakteriobójczą, słabą penetrację do wnętrza vegetacji i podwyższony klirens leku w przypadku IVDA nie wolno stosować glikopeptydów (wankomycyny) w 2-tygodniowym schemacie leczenia. Standardowy 4–6-tygodniowy schemat terapii należy wdrożyć w następujących sytuacjach:

- powolna odpowiedź kliniczna lub mikrobiologiczna (> 96 h) na leczenie antybiotykami [426];
- IZW prawej części serca powikłane niewydolnością prawej komory, vegetacjami > 20 mm, ostrą niewydolnością oddechową, przerzutowymi ogniskami septycz-

nymi poza płucami (w tym ropniakiem opłucnej) lub powikłaniami pozasercowymi, np. ostrą niewydolnością nerek [426];

- leczenie antybiotykami innymi niż benzylopenicyliny odporne na penicylinazę [437];
- IVDA z ciężką immunosupresją (liczba limfocytów CD4 < 200 komórek/ μ l) z objawami lub bez objawów AIDS [438];
- obecność dodatkowo IZW lewej części serca.

Alternatywnie, kiedy dożylna droga podania leków nie jest możliwa, IZW prawej części serca spowodowane przez *S. aureus* można leczyć doustną ciprofloksacyną (750 mg 2 razy dziennie) z rifampicyną (300 mg 2 razy dziennie), pod warunkiem, że szczep bakterii jest w pełni wrażliwy na oba leki, a stosowanie się pacjenta do zaleceń ściśle monitorowane [439]. Na podstawie wyników randomizowanego kontrolowanego badania wykazano, że zastosowanie daptomycyny nie jest gorsze niż standardowe leczenie zakażeń wywołanych *S. aureus*, w tym prawostronnego IZW [168]. W przypadku stosowania daptomycyny większość autorów zaleca podawanie leku w wysokich dawkach (10 mg/kg/d.) oraz w skojarzeniu z kloksacyliną lub fosfomycyną w celu uniknięcia rozwoju oporności na ten lek [174]. Glikopeptydy (np. wankomycyna) lub daptomycyna to preparaty pierwszego wyboru w leczeniu zakażeń MRSA. Wankomycyna może wykazywać niższą skuteczność w zakażeniach spowodowanych przez szczepy MRSA, gdy MIC wynosi > 1 μ g/ml [171, 172, 440]. W tych sytuacjach lekiem z wyboru jest daptomycyna. W przypadku innych drobnoustrojów niż *S. aureus* leczenie IVDA nie różni się od terapii innych pacjentów.

12.4.2.2. Leczenie chirurgiczne

Biorąc pod uwagę częstość nawrotów IZW na skutek trwałego uzależnienia od narkotyków, u pacjentów z tej grupy zasadniczo należy unikać leczenia operacyjnego IZW własnej zastawki prawej części serca, ale w następujących sytuacjach można rozważyć postępowanie chirurgiczne (tab. 26):

- niewydolność prawej komory wtórna do ciężkiej niedomykalności zastawki trójdzielnej, źle odpowiadająca na leczenie moczopędne;
- IZW wywołane przez drobnoustroje trudno poddające się terapii (np. grzyby) lub bakteriami utrzymująca się przynajmniej 7 dni (np. *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) mimo odpowiedniego leczenia antybiotykami [441]; oraz
- vegetacje na zastawce trójdzielnej o długości > 20 mm, utrzymujące się po nawracających epizodach zatowości płucnej z towarzyszącą niewydolnością prawej komory lub bez objawów niewydolności [426, 433].

Operacja kardiologiczna w przypadku IVDA zakażonych HIV nie pogarsza rokowania ani w odniesieniu do IZW, ani HIV.

Ostatnie dane wykazują, że na świecie najczęściej stosuje się 3 chirurgiczne metody leczenia IZW zastawki

Tabela 26. Wskazania do leczenia chirurgicznego infekcyjnego zapalenia wsierdza prawej strony serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
<p>Leczenie chirurgiczne należy rozważyć w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenie mikroorganizmami trudnymi do eradykacji (np. utrzymujące się zakażenie grzybicze) lub bakteriami trwająca ponad 7 dni (np. <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>) mimo odpowiedniej antybiotykoterapii lub • Utrzymujące się wegetacje na zastawce trójdzielnej o wielkości > 20 mm po nawracającej zatorowości płucnej z towarzyszącą niewydolnością prawej komory lub bez niewydolności lub • Niewydolność prawokomorowa spowodowana niedomykalnością trójdzielną źle odpowiadająca na leczenie moczopędne 	IIa	C

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

trójdzielnej: wycięcie zastawki, naprawę zastawki i wymianę zastawki [429]. W większości przypadków wykonuje się zabieg wymiany zastawki na biologiczną protezę zastawkową. Niektórzy autorzy preferują naprawę zastawki (unikając w miarę możliwości stosowania sztucznego materiału), ale naprawa w porównaniu z usunięciem zastawki i wymianą nie poprawia wyników leczenia [429]. Wycięcie zastawki, bez wymiany na sztuczną zastawkę, można wykonać w wyjątkowych przypadkach, ale zabieg może się wiązać z ciężką pooperacyjną niewydolnością prawej komory, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem płucnym. W tych przypadkach zastawka może być w dalszej kolejności zastąpiona sztuczną, po wyleczeniu zakażenia i zaprzestaniu podawania antybiotyków. Należy unikać wymiany zastawki pnia płucnego, jednak gdy zabieg uznaje się za niezbędny, preferowane jest zastosowanie homograftu płucnego (lub przy braku dostępności ksenograftu).

Podsumowując, prawostronne IZW jest przede wszystkim chorobą dotyczącą IVDA i pacjentów z CHD. Objawy kliniczne obejmują cechy niewydolności oddechowej oraz gorączkę. W większości przypadków za zakażenie odpowiada *S. aureus*. Główną rolę diagnostyczną w tej grupie pacjentów odgrywa TTE. Pomimo względnie niskiej śmiertelności wewnątrzszpitalnej prawostronne IZW u IVDA wiąże się z wysokim ryzykiem nawrotu, a leczenie operacyjne zaleca się tylko w przypadkach nieustępowania objawów, niepowodzenia farmakoterapii, nawracających epizodów zatorowości septycznej do płuc lub zatorów paradoksalnych.

12.5. INFEKCYJNE ZAPALENIE WSIERDZIA U PACJENTÓW Z WRODZONYMI WADAMI SERCA

Wciąż powiększa się populacja dzieci i dorosłych z CHD, które stanowią główne podłoże IZW u młodszych pacjentów. Jednak wiedza na temat IZW w tej grupie chorych jest dość ograniczona, ze względu na małą liczbę badań, często retrospektywnych i obarczonych błędem doboru grupy, z uwagi na dane pochodzące z wysoko wyspecjalizowanych ośrodków. Wszystko to utrudnia uniwersalne zastosowanie zdobytej w ten sposób wiedzy.

Podawana częstość występowania IZW wśród pacjentów z CHD przewyższa 15–140-krotnie częstość choroby w populacji ogólnej (najwyższą częstość podaje jeden z wysoko wyspecjalizowanych ośrodków) [442, 443]. IZW występuje rzadziej u dzieci (0,04% na rok) niż u dorosłych z CHD (0,1% na rok) [444, 445]. Stwierdzany odsetek pacjentów z CHD w populacji chorych z IZW różni się znacznie (prawdopodobnie na skutek błędu wynikającego z doboru grupy) i wynosi 2–60% [446–450], ze zgodnie podawaną przez różne źródła niewielką przewagą mężczyzn [443, 451, 452].

Niektóre proste wady, jak ubytki w przegrodzie międzyprzedsionkowej typu 2 oraz choroby zastawki pnia płucnego, wiążą się z niewielkim ryzykiem IZW, podczas gdy inne, jak dwupłatkowa zastawka aortalna korelują z wyższym ryzykiem. Jednak CHD często składa się z wielu nieprawidłowości, z których każda przyczynia się do wzrostu całkowitego ryzyka IZW. Na przykład częstość IZW u pacjentów z ubytkiem w przegrodzie międzykomorowej jest istotnie wyższa, jeśli wada współistnieje z niedomykalnością zastawki aortalnej [453].

Najczęściej IZW u pacjentów z wrodzoną chorobą serca spowodowane jest przez paciorkowce i gronkowce, tak samo jak w przypadku chorych z wadami nabytymi [443, 451, 452].

Podobnie jak w innych grupach chorych, diagnozę IZW często stawia się zbyt późno, co zwraca uwagę na potrzebę rozważenia diagnostyki w kierunku IZW u każdego pacjenta z CHD i gorączką lub innymi objawami utrzymującego się zakażenia. Próbkę krwi na posiew należy pobrać przed włączeniem antybiotykoterapii. Podstawowe objawy i powikłania nie różnią się od stwierdzanych w innych grupach chorych, tak samo powinna być także prowadzona diagnostyka. Jednak częściej niż w przypadku wad nabytych występuje prawostronne IZW. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących wyższości TEE nad TTE w tej grupie pacjentów. Niemniej jednak złożona anatomia oraz obecność sztucznego materiału w sercu może obniżyć czułość i specyficzność wykrywania wegetacji, co podkreśla rolę dodatkowego TEE, szczególnie w grupie dorosłych z CHD [443]. Jednak ujemny wynik nie wyklucza rozpoznania.

Opiekę nad pacjentami z CHD i IZW, od diagnostyki po leczenie, najlepiej prowadzić w wyspecjalizowanych ośrodkach mających doświadczenie w obrazowaniu, leczeniu

niu operacyjnym i intensywnej terapii w tej grupie chorych. W przypadku niepowodzenia farmakoterapii, rozwijających się poważnych powikłań hemodynamicznych oraz wysokiego ryzyka obciążonej poważnymi konsekwencjami zatorowości septycznej należy przeprowadzić leczenie operacyjne.

Infekcyjne zapalenie wsierdza u pacjentów z CHD wiąże się 4–10-procentową śmiertelnością [443, 451, 452, 454]. Lepsze rokowanie w porównaniu z chorymi z nabytą wadą serca może wynikać z wyższego odsetka prawostronnego IZW oraz lepszej opieki w ośrodkach leczenia wad wrodzonych.

Najistotniejszą rolę odgrywa profilaktyka [455]. Podkreślano już znaczenie właściwej higieny jamy ustnej i profilaktyki antybiotykowej w grupach najwyższego ryzyka, jak to opisano w rozdziale 3. Jednak wciąż istnieje problem edukacji, zwłaszcza pacjentów, którzy nie są kontrolowani w specjalistycznych ośrodkach wad wrodzonych serca, gdyż świadomość ryzyka IZW i potrzeby działań profilaktycznych nie jest wystarczająca naświetlana osobom z CHD [456]. W tej grupie chorych należy odradzać wykonywanie tatuaży i kolczykowanie ciała, a przynajmniej języka i błon śluzowych.

Operacyjne leczenie CHD często zmniejsza ryzyko IZW, jeśli nie pozostaje wada rezydualna [447, 457]. Jednak w innych przypadkach, kiedy implantowano sztuczne protezy zastawkowe, zabieg może nawet zwiększać całkowite ryzyko IZW. Nie potwierdzono korzyści z wykonania operacji kardiologicznej lub zabiegu przeszskórnego (np. zamknięcia przetrwałego przewodu tętniczego) jedynie w celu wyeliminowania ryzyka IZW [458]. Opisano leczenie operacyjne jako postępowanie we profilaktyce wtórnej nawracającego IZW, lecz nie prowadzono systematycznych badań w tym kierunku.

Podsumowując, IZW u chorych z CHD występuje rzadko i często obejmuje prawą część serca. Opiekę na pacjentami z CHD od diagnostyki po leczenie należy prowadzić w specjalistycznych ośrodkach wad wrodzonych serca, doświadczonych w obrazowaniu, leczeniu operacyjnym i intensywnej terapii. Dotyczy to większości chorych z CHD. Skomplikowana anatomia wady utrudnia ocenę echokardiograficzną. Jednak u pacjentów z CHD i utrzymującą się gorączką lub objawami infekcji należy rozważyć rozpoznanie IZW. Rokowanie jest korzystniejsze niż w innych postaciach IZW, z odsetkiem śmiertelności < 10%. Szczególną rolę w tej populacji odgrywają działania profilaktyczne i edukacja pacjentów.

12.6. INFEKCYJNE ZAPALENIE WSIERDZIA U KOBIET W CIĄŻY

Problemem dla lekarza prowadzącego ciążę u pacjentki obciążonej kardiologicznie są fizjologiczne zmiany w układzie sercowo-naczyniowym, które mogą naśladować chorobę serca lub zniekształcać obraz kliniczny [459, 460]. Częstość występowania IZW u kobiet w ciąży ocenia się na 0,006%

[196]. Częstość IZW u kobiet z chorobą serca wynosi 0–1,2% i jest wyższa u kobiet z mechaniczną protezą zastawkową [461–464]. Dlatego też IZW u kobiet w ciąży spotyka się wyjątkowo rzadko, a choroba może wynikać z wcześniej istniejącego uszkodzenia serca lub uzależnienia od dożylnych narkotyków. Śmiertelność wśród matek sięga 33%, a większość zgonów jest spowodowana HF lub incydem zatorowym, podczas gdy śmiertelność płodów ocenia się na ok. 29% [196]. Należy zwrócić szczególną uwagę na każdą ciężarną z niewyjaśnioną gorączką lub szmerem sercowym.

Wczesne rozpoznanie IZW i odpowiednie leczenie odgrywają ważną rolę, zmniejszając ryzyko zgonu zarówno u matki, jak i płodu [196]. Pomimo wysokiej śmiertelności płodów u ciężarnych z HF wynikającą z ostrej niedomykalności zastawki należy wykonać pilną operację kardiologiczną.

12.7. LECZENIE PRZECIWKRZEPÓWE W INFEKCYJNYM ZAPALENIU WSIERDZIA

Wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego i przeciwplatekowego u pacjentów z IZW nie różnią się od wskazań dla innych grup pacjentów, a nie udowodniono, aby rozpoczęcie leczenia preparatami wpływającymi na układ krzepnięcia przynosiło dodatkowe korzyści w IZW [258]. Leczenie trombolityczne zasadniczo jest przeciwwskazane, gdyż może powodować poważne krwawienia śródmózgowe [465], a alternatywnym sposobem postępowania u wybranych pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu związanym z IZW może być trombektomia (patrz rozdział 9.1.).

Ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego może być zwiększone u pacjentów, którzy przyjmują leki przeciwkrzepliwie, w momencie rozpoznania IZW, zwłaszcza dotyczy to PVE wywołanego przez *S. aureus* [113, 466]. Z kolei utrzymanie leczenia doustnym antykoagulantem może ograniczyć tendencję do występowania wczesnych incydentów zatorowych [467].

Zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z IZW oparto na dowodach niższej jakości, a decyzję na podstawie indywidualnej oceny pacjenta powinni podjąć specjaliści z „Grupy IZW”. Rola pomostowego leczenia heparyną drobnocząsteczkową u chorych z IZW nie została określona, ale w szczególnych sytuacjach (np. u pacjentów niestabilnych) wydaje się rozsądną alternatywą przed podjęciem decyzji dotyczących leczenia chirurgicznego lub w celu uniknięcia interakcji lekowych.

Mimo obiecujących wyników badań eksperymentalnych [468] nie udowodniono korzyści z rozpoczęcia leczenia przeciwplatekowego u pacjentów z rozpoznawanym IZW [258]. Na podstawie niektórych badań kohortowych wykazano możliwe obniżenie odsetka powikłań zatorowych [257] lub postępu IZW w analizowanych podgrupach pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekowe [469], ale wyniki badań są sprzeczne [470, 471].

Tabela 27. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
W przypadku wystąpienia poważnych krwawień zaleca się przerwanie leczenia przeciwkrzepliwego	I	B	[257]
W przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego zaleca się przerwanie jakiegokolwiek leczenia przeciwkrzepliwego	I	C	
W przypadku udaru niedokrwiennego bez cech krwotocznych należy rozważyć zamiarę doustnych antykoagulantów (antagonistów witaminy K) na heparynę niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową na 1–2 tygodnie pod ścisłą kontrolą kliniczną ^d	IIa	C	
U pacjentów z krwawieniem wewnątrzczaszkowym i mechaniczną protezą zastawkową należy ponownie włączyć heparynę niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową tak szybko jak to możliwe po ocenie wielodyscyplinarnej	IIa	C	
W przypadku zakażenia <i>Staphylococcus aureus</i> , przy braku cech udaru, można rozważyć zamiarę doustnego antykoagulantu na heparynę drobnocząsteczkową lub niefrakcjonowaną podawane pod ścisłą kontrolą	IIa	C	
Leczenie trombolityczne u pacjentów z infekcyjnym zapaleniem wsierdza nie jest wskazane	III	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cPiśmiennictwo potwierdzające zalecenia

^dDoświadczenia dotyczące nowych doustnych antykoagulantów w przypadku infekcyjnego zapalenia wsierdza są bardzo ograniczone

12.8. NIEBAKTERYJNE ZAKRZEPOWE ZAPALENIE WSIERDZIA I ZAPALENIE WSIERDZIA ZWIĄZANE Z CHOROBAŁĄ NOWOTWOROWĄ

12.8.1. Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza

Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza (NBTE), np. zapalenie wsierdza w kacheksji, zapalenie wsierdza Libmana-Sacksa lub brodawkowate zapalenie wsierdza, charakteryzuje się obecnością jałowych vegetacji składających się z agregatów fibryny i płytek na zastawkach serca. Obecność

tych vegetacji nie wiąże się z bakterią ani uszkodzeniem zajętych zastawek [472]. Istotne znaczenie ma odróżnienie pacjentów z rzeczywistym niebakteryjnym zakrzepowym zapaleniem wsierdza od chorych z ujemnymi posiewami krwi na skutek wcześniejszego leczenia antybiotykami [473].

Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza występuje w przebiegu wielu chorób, takich jak nowotwory, choroby tkanki łącznej (np. toczeń trzewny u pacjentów z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, nazywany zapaleniem wsierdza Libmana-Sacksa), choroby autoimmunologiczne, stany nadkrzepliwości, posocznica, ciężkie oparzenia i choroby przewlekłe, takie jak gruźlica, mocznica lub AIDS. Choroba potencjalnie zagraża życiu z powodu powikłań zakrzepowozatorowych, które są podstawowym objawem klinicznym.

Najważniejsze jest różnicowanie NBTE z IZW. Zaleca się ten sam schemat diagnostyczny co w IZW. Rozpoznanie NBTE jest trudne i opiera się na silnym podejrzeniu klinicznym obecności procesu chorobowego o znanym związku z NBTE, wystąpieniu szmeru sercowego, obecności vegetacji nieodpowiadających na stosowane leczenie antybiotykami oraz potwierdzonej zatorowości obwodowej [474].

Wystąpienie nowego szmeru sercowego lub zmiana charakteru wcześniej obecnego szmeru, chociaż nie są często stwierdzane, powinny w związku ze współistniejącą chorobą predysponującą skłonić klinicystę do rozważenia rozpoznania NBTE.

Wegetacje na zastawkach w tej postaci zapalenia wsierdza są zazwyczaj małe, osadzone na szerokiej podstawie i o nieregularnym kształcie. Wykazują niewielki odczyn zapalny w miejscu przytwierdzenia do wsierdza, co powoduje, że są kruche i łatwo mogą się odrywać. Po incydencie zatorowym, na powierzchni zajętych zastawek pozostają tylko małe fragmenty vegetacji (≤ 3 mm), co może skutkować fałszywie ujemnymi wynikami badania echokardiograficznego. W przypadku silnego podejrzenia NBTE należy zalecić TEE. Wegetacje lewej części serca (zastawki mitralnej bardziej niż aortalnej) oraz obustronnie występujące vegetacje są bardziej typowe dla NBTE niż IZW [475]. Wczesne wykonanie TEE poprawia rokowanie w przypadku niebakteryjnego zapalenia wsierdza [476].

W celu poszukiwania potencjalnej przyczyny choroby trzeba wykonać szereg badań hematologicznych i układu krzepnięcia. Aby wykluczyć IZW, należy pobrać wiele próbek krwi na posiew, chociaż ujemne wyniki posiewów mogą wystąpić również w przebiegu IZW (przyczynami mogą być np.: wcześniejsze leczenie antybiotykami, zakażenie przez bakterie z grupy HACEK, grzyby itp.). U pacjentów z nawracającymi incydentami zatorowości tętniczej lub wcześniej rozpoznany uogólniony toczeń trzewny należy wykonać badania immunologiczne w kierunku zespołu antyfosfolipidowego (tzn. oznaczenie antykoagulantu toczeniowego, przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwciał przeciwko anty- β_2 -glikoproteinie 1; aby można było rozpoznać zespół

antyfosfolipidowy, wynik oznaczenia co najmniej jednego rodzaju przeciwciał powinien być dodatni co najmniej 2-krotnie w odstępie 12 tygodni) [477].

Postępowaniem z wyboru w przypadku NTBE jest leczenie patologii leżącej u podłoża choroby. Jeśli nie ma przeciwwskazań, pacjentom należy podawać heparynę niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową albo warfarynę, choć niewiele dowodów potwierdza korzyści takiego sposobu postępowania. U pacjentów z niebakteryjnym zakrzepowym zapaleniem wsierdza nie oceniano zastosowania bezpośrednich inhibitorów trombiny lub czynnika Xa. W zespole antyfosfolipidowym zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe przez całe życie. Aktualnie trwa badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo riwaroksabanu (antagonisty czynnika Xa) w porównaniu z warfaryną u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym [478]. Jednak leczenie przeciwkrzepliwe wiąże się z ryzykiem ukrwotoczenia zmian zatorowych. U pacjentów z NBTE i objawami neurologicznymi przed włączeniem leczenia przeciwkrzepliwego należy wykonać CT głowy w celu wykluczenia krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Leczenie chirurgiczne, opracowanie chirurgiczne i/lub naprawa zmienionej zastawki często nie są zalecane, dopóki u pacjenta nie występują nawracające, mimo skutecznego leczenia przeciwkrzepliwego, incydenty zakrzepowo-zatorowe. Inne wskazania do leczenia operacyjnego nie różnią się od pozostałych postaci IZW. W przypadku nowotworu zaleca się postępowanie angażujące specjalistów wielu dziedzin medycyny („Grupę IZW”).

12.8.2. Zapalenie wsierdza związane z chorobą nowotworową

Potencjalnie IZW może być objawem nowotworu. W dużym populacyjnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w Danii wśród 8445 pacjentów z IZW w ciągu 3,5 roku obserwacji u 997 pacjentów rozpoznano nowotwory. Ryzyko nowotworów jamy brzusznej lub krwi okazało się wysokie

w niedługim czasie od rozpoznania IZW (w ciągu pierwszych 3 miesięcy) i w przypadku nowotworów jamy brzusznej w czasie obserwacji odległej (> 12 miesięcy) pozostawało wyższe niż przypuszczano [479].

Stwierdzono związek między zakażeniem niektórymi bakteriami i występowaniem raka jelita grubego, najlepiej udokumentowanym w przypadku zakażeń *S. bovis*, szczególnie podgatunkami *S. gallolyticus*. Zakażenie *S. bovis* wiązało się z obecnością nowotworów układu pokarmowego, w większości przypadków występowaniem gruczolaka lub raka jelita grubego [480]. Jednak problem, czy guzy jelita grubego związane z zakażeniem *S. bovis/S. gallolyticus* stanowią bezpośrednie następstwo uszkodzeń przewodu pokarmowego, czy też czynniki zakaźne wywołują, sprzyjają rozwojowi raka jelita grubego, wciąż podlega dyskusji [481].

W przypadku podejrzenia IZW wywołanego *S. bovis* konieczna jest dokładna identyfikacja mikrobiologiczna. W przypadku IZW spowodowanego *S. bovis/S. gallolyticus* należy wykluczyć raka jelita grubego w trakcie hospitalizacji. Jeśli nie stwierdza się guza, trzeba zalecić coroczną kontrolę kolonoskopową [482].

Inne badania (np. obecność krwi utajonej w kale), serologiczne wykrywanie raka jelita grubego — stężenie przeciwciał IgG przeciw antygenom *S. bovis* — nie są ani czułe (nie wszystkie guzy jelita grubego ulegają kolonizacji przez *S. bovis*), ani specyficzne [483].

Rośnie częstość wykorzystywania PET/CT z zastosowaniem FDG w diagnostyce IZW. Badanie może odgrywać ważną rolę w identyfikowaniu patologicznej aktywności w obrębie przewodu pokarmowego i ułatwiać kolonoskopię. Jednak negatywny wynik PET/CT nie wyklucza istotnej patologii jelita grubego. W żadnym z badań nie oceniano wartości klinicznej PET/CT w wykrywaniu utajonego raka u pacjentów z IZW wywołanym przez *S. bovis/S. gallolyticus*.

13. Główne przesłania wytycznych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
1. Profilaktyka/prewencja		
U osób o najwyższym ryzyku IZW należy rozważyć profilaktykę antybiotykową:	IIa	C
a) Pacjenci z protezą zastawkową, w tym wszczepianą przezskórnie lub chorzy, u których użyto sztucznego materiału do naprawy zastawki		
b) Pacjenci po przebytych epizodzie IZW		
c) Pacjenci z wrodzoną wadą serca (np. wszystkie sinicze wady serca lub każda wrodzona wada serca po korekcy z użyciem sztucznego materiału)		
Nie zaleca się profilaktyki antybiotykowej w innych postaciach zastawkowych lub wrodzonych wad serca	III	C
Zabiegi stomatologiczne		
Profilaktykę antybiotykową należy rozważyć tylko w przypadku zabiegów stomatologicznych wymagających działań w obrębie dziąseł lub okolicy okotowieruchołkowej zębów lub przerwania ciągłości śluzówki jamy ustnej	IIa	C
Nie zaleca się profilaktyki antybiotykowej w przypadku znieczulenia miejscowego niezakażonych tkanek, leczenia próchnicy powierzchni zębów, usuwania szwów, zdjęć rentgenowskich zębów, zakładania lub dopasowywania czasowych aparatów prostodontycznych lub ortodontycznych lub po wypadnięciu zębów mlecznych lub urazie warg lub śluzówki jamy ustnej	III	C

Inne zabiegi		
Nie zaleca się profilaktyki antybiotykowej w przypadku zabiegów dotyczących dróg oddechowych, w tym bronchoskopii lub laryngoskopii, intubacji dotchawiczej lub przeznosowej, gastrokopii, cystoskopii, porodu siłami natury lub za pomocą cesarskiego cięcia, TEE oraz zabiegów dotyczących tkanek miękkich lub skóry	III	C
2. Przenoszenie pacjentów do ośrodka referencyjnego		
Pacjenci z powikłaniami IZW powinni być wcześniej oceniani i leczeni w ośrodku referencyjnym umożliwiającym pilne leczenie chirurgiczne oraz nadzór wielodyscyplinarnej „Grupy IZW”, w skład której wchodzi specjalista chorób zakaźnych, mikrobiolog, kardiolog, specjaliści badań obrazowych, kardiochirurg oraz w razie potrzeby specjalista wad wrodzonych serca	Ila	B
W przypadku pacjentów z niepowikłanym IZW leczonych w ośrodku innym niż referencyjny, należy zapewnić wczesny i regularny kontakt z ośrodkiem referencyjnym, a jeśli to konieczne, wizytę w tym ośrodku	Ila	B
3. Rozpoznanie		
Metodą obrazową pierwszego wyboru w przypadku podejrzenia IZW jest TTE	I	B
Wykonanie TEE zaleca się u wszystkich pacjentów z podejrzeniem IZW oraz ujemnym lub niediagnostycznym wynikiem TTE	I	B
Wykonanie TEE zaleca się u pacjentów z klinicznym podejrzeniem IZW w przypadku obecności sztucznej zastawki lub wszczepionego urządzenia	I	B
U pacjentów z utrzymującym się mocnym klinicznym podejrzeniem IZW oraz ujemnym wstępnym wynikiem TTE i/lub TEE zaleca się powtórzenie badania za 5–7 dni	I	C
W przypadku podejrzenia nowych powikłań IZW (nowy szmer sercowy, zatorowość, utrzymująca się gorączka, niewydolność serca, ropień, blok przedsionkowo-komorowy) zaleca się powtórzenie TTE i/lub TEE	I	B
We wszystkich przypadkach IZW wymagających leczenia chirurgicznego zaleca się wykonanie śródoperacyjnego badania echokardiograficznego	I	B
4. Leczenie		
IZW własnej lub sztucznej zastawki aortalnej lub mitralnej z ciężką niedomykalnością lub zwężeniem zastawki powodującymi objawy niewydolności serca lub echokardiograficzne cechy złej tolerancji hemodynamicznej należy leczyć operacyjnie w trybie pilnym	I	B
Miejscowo niekontrolowane zakażenie (ropień, pseudotętniak, przetoka, powiększające się vegetacje) należy leczyć operacyjnie w trybie pilnym	I	B
Zakażenie spowodowane przez grzyby lub drobnoustroje wielolekooporne należy leczyć operacyjnie w trybie pilnym	I	C
IZW własnej lub sztucznej zastawki aortalnej lub mitralnej z obecnością utrzymujących się vegetacji > 10 mm po ≥ 1 epizodzie zatorowym mimo odpowiedniej antybiotykoterapii należy leczyć operacyjnie w trybie pilnym	I	B
5. Powikłania neurologiczne		
Po epizodzie przejściowego niedokrwienia mózgu lub niemym klinicznie udarze mózgu leczenie operacyjne, jeśli jest wskazane, zaleca się wdrażać bez opóźnienia	I	B
W przypadku bardzo dużych, powiększających się lub pękniętych wewnątrzczaszkowych tętniaków zakażonych zaleca się operację neurochirurgiczną lub interwencję wewnątrznaczyniową	I	C
Po przebytych krwawieniach wewnątrzczaszkowych należy odroczyć leczenie operacyjne na ≥ 1 miesiąc	Ila	B
6. Zapalenie wsierdza związane z urządzeniami wszczepialnymi		
U pacjentów z pewnym CDRIE, podobnie jak z zakażeniem łoża, zaleca się przedłużone (tzn. przed i po usunięciu) leczenie antybiotykowe oraz usunięcie układu w całości (urządzenie i elektrody)	I	C
U większości pacjentów z CDRIE, nawet przy rozmiarach vegetacji > 10 mm zaleca się usunięcie układu drogą przezżylną	I	B
Po usunięciu układu należy powtórnie ocenić wskazania do wszczepienia	I	C
Nie zaleca się rutynowo czasowej stymulacji	III	C
Przed wszczepieniem urządzenia zaleca się rutynową profilaktykę antybiotykową	I	B
7. Stosowanie terapii przeciwwkrzepliwej		
W przypadku wystąpienia poważnego krwawienia zaleca się odstawienie leków przeciwkrzepliwych	I	B
W przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego zaleca się odstawienie wszystkich leków przeciwzakrzepowych	I	C
Leczenie trombolityczne u pacjentów z IZW nie jest wskazane	III	C

CDRIE — infekcyjne zapalenie wsierdza obejmujące wszczepialne urządzenie do terapii serca; IZW — infekcyjne zapalenie wsierdza, TEE — echokardiografia przezprzeżyłkową; TTE — echokardiografia przezklatkową

*Klasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

14. Dodatek

Komisja ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG): Jose Luis Zamorano, przewodniczący (Hiszpania), Victor Aboyans (Francja), Stephan Achenbach (Niemcy), Stefan Agewall (Norwegia), Linda Badimon (Hiszpania), Gonzalo Barón-Escquivias (Hiszpania), Helmut Baumgartner (Niemcy), Jeroen J. Bax (Holandia), Héctor Bueno (Hiszpania), Scipione Carerj (Włochy), Veronica Dean (Francja), Çetin Erol (Turcja), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Oliver Gaemperli (Szwajcaria), Paulus Kirchhof (Niemcy/Wielka Brytania), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Massimo F. Piepoli (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Marco Roffi (Szwajcaria), Adam Torbicki (Polska), Antonio Vaz Carneiro (Portugalia), Stephan Windecker (Szwajcaria).

Narodowe towarzystwa kardiologiczne wchodzące w skład ESC, które były aktywnie zaangażowane w proces recenzowania „Wytycznych ESC dotyczących leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza w 2015 roku”:

Austria: Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Azerbejdżan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Tofiq Jahangirov; **Białoruś:** Belarusian Scientific Society of Cardiologists, Svetlana Sudzhaeva; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Jean-Louis Vanoverschelde; **Bośnia i Hercegowina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Amra Macić-Džanković; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Temenuga Donova; **Chorwacja:** Croatian Cardiac Society, Boško Skorić; **Cypr:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios C. Georgiou; **Dania:** Danish Society of Cardiology, Niels Eske Bruun; **Egipt:** Egyptian Society of Cardiology, Hussein Rizk; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology,

Sirje Kõvask; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Anu Turpeinen; **Francja:** French Society of Cardiology, François Delahaye; **Grecja:** Hellenic Cardiological Society, Georgios Hahalis; **Gruzja:** Georgian Society of Cardiology, Shalva Petriashvili; **Hiszpania:** Spanish Society of Cardiology, Alberto San Roman; **Holandia:** Netherlands Society of Cardiology, Berto J. Bouma; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Thórdís J. Hrafnkelsdóttir; **Izrael:** Israel Heart Society, Yaron Shapira; **Kirgistan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Litwa:** Lithuanian Society of Cardiology, Regina Jonkaitiene; **Luksemburg:** Luxembourg Society of Cardiology, Kerstin Wagner; **Łotwa:** Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; **Macedonia (FYROM):** Macedonian Society of Cardiology, Silvana Jovanova; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Daniela Cassar Demarco; **Maroko:** Moroccan Society of Cardiology, Jamila Zarzur; **Niemcy:** German Cardiac Society, Christoph K. Naber; **Norwegia:** Norwegian Society of Cardiology, Svend Aakhus; **Polska:** Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Janina Stępińska; **Portugalia:** Portuguese Society of Cardiology, Cristina Gavina; **Republika Czeska:** Czech Society of Cardiology, Katerina Linhartova; **Rosja:** Russian Society of Cardiology, Filipp Paleev; **Rumunia:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Biljana Obrenovic-Kircanski; **Słowacja:** Slovak Society of Cardiology, Vasil Hričák; **Szwajcaria:** Swiss Society of Cardiology, Beat Kaufmann; **Szwecja:** Swedish Society of Cardiology, Ulf Thilén; **Tunezja:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Hedi Baccar; **Turcja:** Turkish Society of Cardiology, Necla Ozer; **Ukraina:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; **Węgry:** Hungarian Society of Cardiology, Albert Varga; **Wielka Brytania:** British Cardiovascular Society, Chris P. Gale; **Włochy:** Italian Federation of Cardiology, Enrico Cecchi.

Tekst „Wytycznych ESC dotyczących leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza w 2015 roku” uzyskał akredytację Europejskiej Rady ds. Akredytacji w Kardiologii (EBAC, *European Board for Accreditation in Cardiology*) jako materiał programu kształcenia ustawicznego (podyplomowego) w medycynie (CME, *Continuing Medical Education*). EBAC działa zgodnie ze standardami jakości Europejskiej Rady Akredytacyjnej ds. Kształcenia Ustawicznego w Medycynie (EACCME, *European Accreditation Council for Continuing Medical Education*), będącej instytucją Europejskiej Unii Lekarzy Specjalistów (UEMS, *European Union of Medical Specialists*). Zgodnie z wytycznymi EBAC/EACCME wszyscy autorzy uczestniczący w tym programie ujawnili potencjalne konflikty interesów, które mogłyby wpłynąć na ich nastawienie do niniejszej publikacji. Komitet Organizacyjny (*Organizing Committee*) jest odpowiedzialny za to, aby wszystkie potencjalne konflikty interesów odnoszące się do programu zostały ujawnione uczestnikom przed podjęciem działań w ramach programu CME.

Pytania sprawdzające do tego artykułu, które umożliwiają uzyskanie punktów programu CME, są dostępne na stronach internetowych czasopisma *European Heart Journal* (<http://www.oxford-learning.com/eurheartj>) oraz ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>).

Piśmiennictwo

1. Thuny F, Grisoli D, Collart F et al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012; 379: 965–975.
2. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart*. 2006; 92: 124–130.
3. 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; 25: 267–276.
4. Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29: 615–616.
5. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007; 116: 1736–1754.
6. 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; 111: e394–e434.
7. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective

- endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2008; 118: 887–896.
8. Habib G, Hoen B, Tornos P et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2369–2413.
 9. Kang DH, Kim YJ, Kim SH et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*, 2012; 366: 2466–2473.
 10. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J*, 2014; 35: 624–632.
 11. Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper — heart valve clinics: organization, structure, and experiences. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1597–1606.
 12. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med*, 2009; 169: 1290–1298.
 13. Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis*, 2008; 8: 225–232.
 14. Danchin N, Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart*, 2005; 91: 715–718.
 15. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC et al. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*, 2008; 117: 3118–3125.
 16. Veloso TR, Amiguet M, Rousson V et al. Induction of experimental endocarditis by continuous low-grade bacteremia mimicking spontaneous bacteremia in humans. *Infect Immun*, 2011; 79: 2006–2011.
 17. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet*, 1992; 339: 135–139.
 18. Lacassin F, Hoen B, Lepout C et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J*, 1995; 16: 1968–1974.
 19. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med*, 1998; 129: 761–769.
 20. Duval X, Alla F, Hoen B et al. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis*, 2006; 42: e102–e107.
 21. Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother*, 2007; 60: 1172–1173.
 22. Glenn AM, Oliver R, Roberts GJ et al. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 10: CD003813.
 23. Gould FK, Elliott TS, Foweraker J et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*, 2006; 57: 1035–1042.
 24. Daly CG, Currie BJ, Jeyasingham MS et al. A change of heart: the new infective endocarditis prophylaxis guidelines. *Aust Dent J*, 2008; 53: 196–200.
 25. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 2438–2488.
 26. Naber C, Al Nawas B, Baumgartner H et al. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Der Kardiologe*, 2007; 1: 243–250.
 27. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures (CG64). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/guidance/CG64>
 28. Mohindra RK. A case of insufficient evidence equipoise: the NICE guidance on antibiotic prophylaxis for the prevention of infective endocarditis. *J Med Ethics*, 2010; 36: 567–570.
 29. Chambers JB, Shanson D, Hall R et al. Antibiotic prophylaxis of endocarditis: the rest of the world and NICE. *J R Soc Med*, 2011; 104: 138–140.
 30. Thornhill M, Dayer M, Forde J et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ*, 2011; 342: d2392.
 31. Dayer MJ, Chambers JB, Prendergast B et al. NICE guidance on antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis: a survey of clinicians' attitudes. *QJM*, 2013; 106: 237–243.
 32. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B et al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*, 2015; 385: 1219–1228.
 33. Duval X, Delahaye F, Alla F et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1968–1976.
 34. Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation*, 2012; 126: 60–64.
 35. Pasquali SK, He X, Mohamad Z et al. Trends in endocarditis hospitalizations at US children's hospitals: impact of the 2007 American Heart Association Antibiotic Prophylaxis Guidelines. *Am Heart J*, 2012; 163: 894–899.
 36. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 2070–2076.
 37. Lalani T, Chu VH, Park LP et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med*, 2013; 173: 1495–1504.
 38. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis*, 2005; 41: 406–409.
 39. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2915–2957.
 40. Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. *Eur J Pediatr*, 2011; 170: 1111–1127.
 41. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B et al. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis*, 2004; 6: 165–170.
 42. Findler M, Chackartchi T, Regev E. Dental implants in patients at high risk for infective endocarditis: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2014; 43: 1282–1285.
 43. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 3147–3197.
 44. Yu CH, Minnema BJ, Gold WL. Bacterial infections complicating tongue piercing. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2010; 21: e70–e74.
 45. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009; 2: 29–34.
 46. van Rijen MM, Bode LG, Baak DA et al. Reduced costs for *Staphylococcus aureus* carriers treated prophylactically with mupirocin and chlorhexidine in cardiothoracic and orthopaedic surgery. *PLoS One*, 2012; 7: e43065.
 47. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*, 2010; 362: 9–17.
 48. Recommendations on the management of oral dental foci of infection. French Society of Oral Surgery. http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/foyers_infectieux_argument-EN.pdf
 49. Goldmann DA, Hopkins CC, Karchmer AW et al. Cephalothin prophylaxis in cardiac valve surgery. A prospective, double-blind comparison of two-day and six-day regimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1977; 73: 470–479.
 50. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis*, 2008; 47: 1287–1297.

51. Selton-Suty C, Celard M, Le MV et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year populationbased survey. *Clin Infect Dis*, 2012; 54: 1230–1239.
52. Benito N, Miro JM, de Lazzari E et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med*, 2009; 150: 586–594.
53. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One*, 2013; 8: e82665.
54. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro Heart Survey. *Heart*, 2005; 91: 571–575.
55. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012; 33: 2451–2496.
56. Chirillo F, Scotton P, Rocco F et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol*, 2013; 112: 1171–1176.
57. Thuny F, Giorgi R, Habachi R et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J*, 2012; 164: 94–101.
58. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*, 2005; 112: 69–75.
59. Perez de Isla L, Zamorano J, Lennie V et al. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology*, 2007; 53: 245–249.
60. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*, 2010; 14: R15.
61. Yu CW, Juan LI, Hsu SC et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*, 2013; 31: 935–941.
62. Polewczyk A, Janion M, Podlaski R, Kutarski A. Clinical manifestations of lead-dependent infective endocarditis: analysis of 414 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014; 33: 1601–1608.
63. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol*, 2007; 22: 77–83.
64. Habib G, Badano L, Tribouilloy C et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*, 2010; 11: 202–219.
65. 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; 14: 631–638.
66. Rasmussen RV, Host U, Arpi M et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2011; 12: 414–420.
67. Incani A, Hair C, Purnell P et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013; 32: 1003–1008.
68. Daniel WG, Mugge A, Martin RP et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med*, 1991; 324: 795–800.
69. Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 1993; 21: 216–221.
70. Karalis D, Chandrasekaran K, Wahl J et al. Transesophageal echocardiographic recognition of mitral valve abnormalities associated with aortic valve endocarditis. *Am Heart J*, 1990; 119: 1209–1211.
71. Pedersen WR, Walker M, Olson JD et al. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest*, 1991; 100: 351–356.
72. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1489–1495.
73. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M et al. The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Isr Med Assoc J*, 2007; 9: 299–302.
74. Sanchez-Enrique C, Vilacosta I, Moreno HG et al. Infected marantic endocarditis with leukemoid reaction. *Circ J*, 2014; 78: 2325–2327.
75. Eudailey K, Lewey J, Hahn RT, George I. Aggressive infective endocarditis and the importance of early repeat echocardiographic imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014; 147: e26–e28.
76. Berdejo J, Shibayama K, Harada K et al. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014; 7: 149–154.
77. Liu YW, Tsai WC, Lin CC et al. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand Cardiovasc J*, 2009; 43: 318–323.
78. Hekimian G, Kim M, Passefort S et al. Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. *Heart*, 2010; 96: 696–700.
79. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 436–444.
80. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol*, 2012; 22: 2407–2414.
81. Goddard AJ, Tan G, Becker J. Computed tomography angiography for the detection and characterization of intra-cranial aneurysms: current status. *Clin Radiol*, 2005; 60: 1221–1236.
82. Huang JS, Ho AS, Ahmed A et al. Borne identity: CT imaging of vascular infections. *Emerg Radiol*, 2011; 18: 335–343.
83. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis*, 2008; 47: 23–30.
84. Cooper HA, Thompson EC, Lauren R et al. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation*, 2009; 120: 585–591.
85. Duval X, Iung B, Klein I et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med*, 2010; 152: 497–504, W175.
86. Okazaki S, Yoshioka D, Sakaguchi M et al. Acute ischemic brain lesions in infective endocarditis: incidence, related factors, and postoperative outcome. *Cerebrovasc Dis*, 2013; 35: 155–162.
87. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*, 2000; 30: 633–638.
88. Iung B, Tubiana S, Klein I et al. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. *Stroke*, 2013; 44: 3056–3062.
89. Goulenok T, Klein I, Mazighi M et al. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis*, 2013; 35: 327–336.
90. Hess A, Klein I, Iung B et al. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013; 34: 1579–1584.
91. Iung B, Klein I, Mourvillier B et al. Respective effects of early cerebral and abdominal magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012; 13: 703–710.
92. Palestro CJ, Brown ML, Forstrom LA et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for 99mTc-exametazime (HMPAO)-labeled leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation, version 3.0, 2004. [HMPAO_v3 pdf 2004](#).
93. Saby L, Laas O, Habib G et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 2374–2382.
94. Erba PA, Conti U, Lazzeri E et al. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med*, 2012; 53: 1235–1243.
95. Rouzet F, Chequer R, Benali K et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med*, 2014; 55: 1980–1985.
96. La Scola B, Raoult D. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One*, 2009; 4: e8041.

97. Raoult D, Casalta JP, Richet H et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*, 2005; 43: 5238–5242.
98. Fournier PE, Thuny F, Richet H et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis*, 2010; 51: 131–140.
99. Loyens M, Thuny F, Grisoli D et al. Link between endocarditis on porcine bioprosthetic valves and allergy to pork. *Int J Cardiol*, 2013; 167: 600–602.
100. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33: 2023–2029.
101. Hill EE, Herijgers P, Claus P et al. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J*, 2007; 154: 923–928.
102. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzef PM et al. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart*, 2004; 90: 1020–1024.
103. Thuny F, Gaubert JY, Jacquier A et al. Imaging investigations in infective endocarditis: current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013; 106: 52–62.
104. Gahide G, Bommart S, Demaria R et al. Preoperative evaluation in aortic endocarditis: findings on cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol*, 2010; 194: 574–578.
105. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1155–1161.
106. Hyafil F, Rouzet F, Lepage L et al. Role of radiolabelled leucocyte scintigraphy in patients with a suspicion of prosthetic valve endocarditis and inconclusive echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013; 14: 586–594.
107. Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F et al. Whole body [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect*, 2011; 17: 836–844.
108. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1616–1625.
109. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection*, 2012; 40: 527–535.
110. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*, 2009; 169: 463–473.
111. Nadji G, Rusinaru D, Remadi JP et al. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail*, 2009; 11: 668–675.
112. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1999–2006.
113. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*, 2013; 127: 2272–2284.
114. Delahaye F, Alla F, Beguinot I et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis*, 2007; 39: 849–857.
115. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2027–2033.
116. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation*, 2004; 109: 1745–1749.
117. San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med*, 2007; 120: 369–367.
118. Chambers J, Sandoe J, Ray S et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart*, 2014; 100: 524–527.
119. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T et al. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J*, 2007; 28: 59–64.
120. Gelsomino S, Maessen JG, van der Veen F et al. Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg*, 2012; 93: 1469–1476.
121. Olmos C, Vilacosta I, Pozo E et al. Prognostic implications of diabetes in patients with left-sided endocarditis: findings from a large cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 2014; 93: 114–119.
122. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*, 2002; 288: 75–81.
123. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1749–1754.
124. Revilla A, Lopez J, Vilacosta I et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J*, 2007; 28: 65–71.
125. Mirabel M, Sonneville R, Hajage D et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J*, 2014; 35: 1195–1204.
126. Durack DT, Pelletier LL, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. *J Clin Invest*, 1974; 53: 829–833.
127. Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ, Washington JA. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation*, 1978; 57: 1158–1161.
128. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis*, 2009; 48: 713–721.
129. Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H et al. *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation*, 2013; 127: 1810–1817.
130. Miro JM, Garcia-de-la-Maria C, Armero Y et al. Addition of gentamicin or rifampin does not enhance the effectiveness of daptomycin in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009; 53: 4172–4177.
131. Garrigos C, Murillo O, Lora-Tamayo J et al. Fosfomycin-daptomycin and other fosfomycin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013; 57: 606–610.
132. Kullar R, Casapao AM, Davis SL et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother*, 2013; 68: 2921–2926.
133. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis*, 2011; 53: 158–163.
134. Miro JM, Entenza JM, del Rio A et al. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012; 56: 4511–4515.
135. Gould FK, Denning DW, Elliott TS et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*, 2012; 67: 269–289.
136. Westling K, Aufwerber E, Ekdahl C et al. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis*, 2007; 39: 929–946.
137. Francioli P, Ruch W, Stamboulian D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis*, 1995; 21: 1406–1410.
138. Francioli P, Etienne J, Hoigne R et al. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA*, 1992; 267: 264–267.

139. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Endocarditis Treatment Consortium Group. Clin Infect Dis*, 1998; 27: 1470–1474.
140. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis*, 1989; 159: 938–944.
141. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother*, 1996; 38: 507–521.
142. Venditti M, Tarasi A, Capone A et al. Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother*, 1997; 40: 449–452.
143. Moet GJ, Dowzicky MJ, Jones RN. Tigecycline (GAR-936) activity against *Streptococcus gallolyticus* (bovis) and viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007; 57: 333–336.
144. Levy CS, Kogulan P, Gill VJ et al. Endocarditis caused by penicillin-resistant viridans streptococci: 2 cases and controversies in therapy. *Clin Infect Dis*, 2001; 33: 577–579.
145. Knoll B, Tleyeh IM, Steckelberg JM et al. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis*, 2007; 44: 1585–1592.
146. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of nonenterococcal streptococcal infective endocarditis. *Cardiology*, 2006; 105: 234–239.
147. Shelburne SA III, Greenberg SB, Aslam S, Tweardy DJ. Successful ceftriaxone therapy of endocarditis due to penicillin non-susceptible viridans streptococci. *J Infect*, 2007; 54: e99–e101.
148. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995; 39: 650–655.
149. Martinez E, Miro JM, Almirante B et al. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis*, 2002; 35: 130–139.
150. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*, 1994; 331: 377–382.
151. Lefort A, Lortholary O, Casassus P et al. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*: a multicenter study in France. *Arch Intern Med*, 2002; 162: 2450–2456.
152. Sambola A, Miro JM, Tornos MP et al. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962–1998. *Clin Infect Dis*, 2002; 34: 1576–1584.
153. Giuliano S, Caccese R, Carfagna P et al. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: a case report and literature review. *Infez Med*, 2012; 20: 67–74.
154. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM et al. Case series of infective endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis*, 2015; 31: 56–58.
155. Anguera I, del Rio A, Miro JM et al. *Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart*, 2005; 91: e10.
156. Cone LA, Sontz EM, Wilson JW, Mitruka SN. *Staphylococcus capitis* endocarditis due to a transvenous endocardial pacemaker infection: case report and review of *Staphylococcus capitis* endocarditis. *Int J Infect Dis*, 2005; 9: 335–339.
157. Sandoe JA, Kerr KG, Reynolds GW, Jain S. *Staphylococcus capitis* endocarditis: two cases and review of the literature. *Heart*, 1999; 82: e1.
158. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. *Ann Intern Med*, 1982; 97: 496–503.
159. Apellaniz G, Valdes M, Perez R et al. Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamycin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 1991; 9: 208–210.
160. Casalta JP, Zaratzian C, Hubert S et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin — preliminary report. *Int J Antimicrob Agents*, 2013; 42: 190–191.
161. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr et al. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis*, 2004; 38: 1323–1327.
162. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA*, 1998; 279: 1537–1541.
163. O'Connor S, Andrew P, Batt M, Becquemin JP. A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. *J Vasc Surg*, 2006; 44: 38–45.
164. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008; 52: 2463–2467.
165. Howden BP, Johnson PD, Ward PB et al. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006; 50: 3039–3047.
166. Bae IG, Federspiel JJ, Miro JM et al. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. *J Infect Dis*, 2009; 200: 1355–1366.
167. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2012; 54: 755–771.
168. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*, 2006; 355: 653–665.
169. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med*, 2007; 120 (suppl. 1): S28–S33.
170. Carugati M, Bayer AS, Miro JM et al. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013; 57: 6213–6222.
171. Moore CL, Osaki-Kiyari P, Haque NZ et al. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis*, 2012; 54: 51–58.
172. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration. 1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis*, 2013; 56: 1562–1569.
173. Gould IM, Miro JM, Rybak MJ. Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2013; 42: 202–210.
174. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G et al. Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008; 52: 831–836.
175. del Rio A, Gasch O, Moreno A et al. Efficacy and safety of fosfomicin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis*, 2014; 59: 1105–1112.
176. Tattevin P, Boutoille D, Vitrat V et al. Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study. *J Antimicrob Chemother*, 2014; 69: 2010–2013.
177. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol*, 2005; 5: 479–489.
178. Vouillamoz J, Entenza JM, Feger C et al. Quinupristindalfopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* constitutively resistant to macrolide-lincosamide-streptogramin B antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 44: 1789–1795.
179. Jang HC, Kim SH, Kim KH et al. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin Infect Dis*, 2009; 49: 395–401.

180. Perichon B, Courvalin P. Synergism between beta-lactams and glycopeptides against VanA-type methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and heterologous expression of the vanA operon. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006; 50: 3622–3630.
181. Chirouze C, Athan E, Alla F et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*, 2013; 19: 1140–1147.
182. Reynolds R, Potz N, Colman M et al. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001–2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother*, 2004; 53: 1018–1032.
183. Gavalda J, Len O, Miro JM et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med*, 2007; 146: 574–579.
184. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis*, 2013; 56: 1261–1268.
185. Pericas JM, Cervera C, del Rio A et al. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect*, 2014; 20: O1075–O1083.
186. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis*, 2002; 34: 159–166.
187. Miro JM, Pericas JM, del Rio A. A new era for treating *Enterococcus faecalis* endocarditis: ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question! *Circulation*, 2013; 127: 1763–1766.
188. Das M, Badley AD, Cockerill FR et al. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med*, 1997; 48: 25–33.
189. Patrel L, Casalta JP, Habib G et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect*, 2004; 10: 98–118.
190. Mørpeth S, Murdoch D, Cabell CH et al. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med*, 2007; 147: 829–835.
191. Houpiakian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)*, 2005; 84: 162–173.
192. Tattevin P, Watt G, Revest M et al. Update on blood culture negative endocarditis. *Med Mal Infect*, 2015; 45: 1–8.
193. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev*, 2001; 14: 177–207.
194. Ghigo E, Capo C, Aurouze M et al. Survival of *Tropheryma whippelii*, the agent of Whipple's disease, requires phagosomal acidification. *Infect Immun*, 2002; 70: 1501–1506.
195. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE et al. Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004; 48: 1921–1933.
196. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation*, 1997; 96: 358–366.
197. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F et al. Outcome and treatment of *Bartonella* endocarditis. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 226–230.
198. Tattevin P, Revest M, Lefort A et al. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents*, 2014; 44: 290–294.
199. Kalokhe AS, Rouphael N, El Chami MF et al. *Aspergillus* endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis*, 2010; 14: e1040–e1047.
200. Smego RA Jr, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2011; 90: 237–249.
201. Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005; 24: 753–755.
202. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*, 2007; 45: 3546–3548.
203. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*, 2011; 17: 1581–1586.
204. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis*, 2004; 38: 1651–1672.
205. 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; 33: 203–209.
206. Cervera C, del Rio A, Garcia L et al. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infect Microbiol Clin*, 2011; 29: 587–592.
207. Duncan CJ, Barr DA, Ho A et al. Risk factors for failure of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother*, 2013; 68: 1650–1654.
208. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA et al. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA*, 2003; 289: 1933–1940.
209. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*, 2007; 44: 364–372.
210. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA*, 2003; 290: 3207–3214.
211. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1576–1583.
212. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C et al. Comparison of clinical features of left-sided infective endocarditis involving previously normal versus previously abnormal valves. *Am J Cardiol*, 2014; 114: 278–283.
213. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I et al. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J*, 2005; 26: 288–297.
214. Piper C, Hetzer R, Korfer R et al. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis: the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J*, 2002; 23: 79–86.
215. Vilacosta I, San Roman JA, Sarria C et al. Clinical, anatomic, and echocardiographic characteristics of aneurysms of the mitral valve. *Am J Cardiol*, 1999; 84: 110–113, A9.
216. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA*, 2011; 306: 2239–2247.
217. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 1429–1433.
218. Purcell JB, Patel M, Khera A et al. Relation of troponin elevation to outcome in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 1479–1481.
219. Shiue AB, Stancoven AB, Purcell JB et al. Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol*, 2010; 106: 1011–1015.
220. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I et al. Clinical significance of congestive heart failure in prosthetic valve endocarditis. A multicenter study with 257 patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2013; 66: 384–390.
221. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicenter study of 104 cases. *Heart*, 2005; 91: 954–959.
222. Hubert S, Thuny F, Resseguier N et al. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 1384–1392.
223. Anguera I, Miro JM, Evangelista A et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 1254–1260.
224. Anguera I, Miro JM, San Roman JA et al. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 1261–1268.
225. Daniel W, Flaschkampf F. Infective endocarditis. In: Camm A, Lüscher T, Serruys P et al. The ESC textbook of cardiovascular medicine. Blackwell, Oxford, 2006.
226. Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Role of transoesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. *Br Heart J*, 1994; 72: 175–181.
227. Graupner C, Vilacosta I, San Roman J et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1204–1211.
228. Lengyel M. The impact of transoesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis*, 1997; 6: 204–211.

229. Forteza A, Centeno J, Ospina V et al. Outcomes in aortic and mitral valve replacement with intervalvular fibrous body reconstruction. *Ann Thorac Surg*, 2015; 99: 838–845.
230. Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ*, 2002; 167: 19–24.
231. Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO et al. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J*, 1995; 130: 93–100.
232. Jenkins NP, Habib G, Prendergast BD. Aorto-cavitary fistulae in infective endocarditis: understanding a rare complication through collaboration. *Eur Heart J*, 2005; 26: 213–214.
233. Bashore TM, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol*, 2006; 31: 274–352.
234. Manzano MC, Vilacosta I, San Roman JA et al. Acute coronary syndrome in infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol*, 2007; 60: 24–31.
235. Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW et al. Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*, 2012; 93: 489–493.
236. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, Ross DN. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 1177–1182.
237. Knosalla C, Weng Y, Yankah AC et al. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess — 11 year results. *Eur Heart J*, 2000; 21: 490–497.
238. Ellis ME, Al Abdely H, Sandridge A et al. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995. *Clin Infect Dis*, 2001; 32: 50–62.
239. Baddley JW, Benjamin DK Jr, Patel M et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2008; 27: 519–529.
240. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D et al. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis*, 2001; 33: 1636–1643.
241. Remadi JP, Habib G, Nadjji G et al. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*, 2007; 83: 1295–1302.
242. Di Salvo G, Habib G, Pergola V et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 1069–1076.
243. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med*, 1991; 114: 635–640.
244. De Castro S, 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; 80: 1030–1034.
245. Heinle S, Wilderman N, Harrison JK et al. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. *Duke Endocarditis Service*. *Am J Cardiol*, 1994; 74: 799–801.
246. Rohmann S, Erbel R, Gorge G et al. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J*, 1992; 13: 446–452.
247. Erbel R, Liu F, Ge J et al. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J*, 1995; 16: 588–602.
248. 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; 18: 1191–1199.
249. 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; 14: 631–638.
250. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J*, 2007; 154: 1086–1094.
251. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J*, 2001; 142: 75–80.
252. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*, 1997; 10: 562–568.
253. Rohmann S, Erbel R, Darius H et al. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr*, 1991; 4: 465–474.
254. Pergola V, Di Salvo G, Habib G et al. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol*, 2001; 88: 871–875.
255. Durante ME, Adinolfi LE, Tripodi MF et al. Risk factors for “major” embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J*, 2003; 146: 311–316.
256. Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S et al. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33: 1365–1371.
257. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS et al. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis*, 2007; 44: 1180–1186.
258. 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; 42: 775–780.
259. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 2781–2787.
260. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Georgescu G et al. The association between the timing of valve surgery and 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Heart*, 2008; 94: 892–896.
261. Barsic B, Dickerman S, Krajcinovic V et al. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis*, 2013; 56: 209–217.
262. Bannay A, Hoen B, Duval X et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J*, 2011; 32: 2003–2015.
263. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke*, 2006; 37: 2094–2099.
264. Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T et al. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. *Ann Thorac Surg*, 2012; 94: 489–495.
265. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y et al. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995; 110: 1745–1755.
266. Wilbring M, Irmscher L, Alexiou K et al. The impact of preoperative neurological events in patients suffering from native infective valve endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014; 18: 740–747.
267. Hui FK, Bain M, Obuchowski NA et al. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg*, 2015; 7: 449–452.
268. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE et al. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev*, 2010; 33: 37–46.
269. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis*, 2006; 6: 742–748.
270. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1995; 16: 745–748.
271. 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; 219: 739–749.
272. Gonzalez I, Sarria C, Lopez J et al. Symptomatic peripheral mycotic aneurysms due to infective endocarditis: a contemporary profile. *Medicine (Baltimore)*, 2014; 93: 42–52.
273. Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ et al. 18F-FDG PET/CT diagnosis of unexpected extracardiac septic embolisms in patients with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013; 40: 1190–1196.
274. Akhyari P, Mehrabi A, Adhiwana A et al. Is simultaneous splenectomy an additive risk factor in surgical treatment for active endocarditis? *Langenbecks Arch Surg*, 2012; 397: 1261–1266.

275. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol*, 1992; 17: 262–266.
276. Katz LH, Pitlik S, Porat E et al. Pericarditis as a presenting sign of infective endocarditis: two case reports and review of the literature. *Scand J Infect Dis*, 2008; 40: 785–791.
277. Regueiro A, Falces C, Cervera C et al. Risk factors for pericardial effusion in native valve infective endocarditis and its influence on outcome. *Am J Cardiol*, 2013; 112: 1646–1651.
278. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol*, 1986; 58: 1213–1217.
279. Ryu HM, Bae MH, Lee SH et al. Presence of conduction abnormalities as a predictor of clinical outcomes in patients with infective endocarditis. *Heart Vessels*, 2011; 26: 298–305.
280. Kitkungvan D, Denktas AE. Cardiac arrest and ventricular tachycardia from coronary embolism: an unusual presentation of infective endocarditis. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2014; 14: 204–205.
281. Eisinger AJ. Atrial fibrillation in bacterial endocarditis. *Br Heart J*, 1971; 33: 739–741.
282. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J et al. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)*, 2001; 80: 9–19.
283. Pigrau C, Almirante B, Flores X et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med*, 2005; 118: 1287.
284. Bojalil R, Mazon-Gonzalez B, Carrillo-Cordova JR et al. Frequency and clinical significance of a variety of autoantibodies in patients with definite infective endocarditis. *J Clin Rheumatol*, 2012; 18: 67–70.
285. Ying CM, Yao DT, Ding HH, Yang CD. Infective endocarditis with antineutrophil cytoplasmic antibody: report of 13 cases and literature review. *PLoS One*, 2014; 9: e89777.
286. Nunes MC, Gelape CL, Ferrari TC. Profile of infective endocarditis at a tertiary care center in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. *Int J Infect Dis*, 2010; 14: e394–e398.
287. Tamura K. Clinical characteristics of infective endocarditis with vertebral osteomyelitis. *J Infect Chemother*, 2010; 16: 260–265.
288. Koslow M, Kuperstein R, Eshed I et al. The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis coinfection. *Am J Med*, 2014; 127: 669.e9–669.e15.
289. Ojeda J, Lopez-Lopez L, Gonzalez A, Vila LM. Infective endocarditis initially presenting with a dermatomyositis-like syndrome. *BMJ Case Rep*, 2014 Jan 10; 2014. pii: bcr2013200865. doi:10.1136/bcr-2013-200865.
290. Vind SH, Hess S. Possible role of PET/CT in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol*, 2010; 17: 516–519.
291. Ferraris L, Milazzo L, Ricaboni D et al. Profile of infective endocarditis observed from 2. *BMC Infect Dis*, 2013; 13: 545.
292. Le V, Gill S. Serious complications after infective endocarditis. *Dan Med Bull*, 2010; 57: A4192.
293. Tamura K, Arai H, Yoshizaki T. Long-term outcome of active infective endocarditis with renal insufficiency in cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2012; 18: 216–221.
294. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR et al. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol*, 1998; 49: 96–101.
295. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant*, 2000; 15: 1782–1787.
296. Colen TW, Gunn M, Cook E, Dubinsky T. Radiologic manifestations of extracardiac complications of infective endocarditis. *Eur Radiol*, 2008; 18: 2433–2445.
297. Mahr A, Batteux F, Tubiana S et al. Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol*, 2014; 66: 1672–1677.
298. Nashef SA, Roques F, Sharples LD et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 41: 734–744.
299. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 141: 98–106.
300. De Feo M, Cotrufo M, Carozza A et al. The need for a specific risk prediction system in native valve infective endocarditis surgery. *ScientificWorldJournal*, 2012; 2012: 307571.
301. Wang J, Liu H, Sun J et al. Varying correlation between 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and dynamic contrast-enhanced MRI in carotid atherosclerosis: implications for plaque inflammation. *Stroke*, 2014; 45: 1842–1845.
302. de Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncellet A et al. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007; 31: 592–599.
303. de Kerchove L, Price J, Tamer S et al. Extending the scope of mitral valve repair in active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012; 143 (suppl.): S91–S95.
304. Meszaros K, Nujic S, Sodeck GH et al. Long-term results after operations for active infective endocarditis in native and prosthetic valves. *Ann Thorac Surg*, 2012; 94: 1204–1210.
305. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ, Taylor KM. Thirty-day mortality and longterm survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998; 14: 156–164.
306. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA et al. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg*, 1990; 49: 706–711.
307. Shang E, Forrest GN, Chizmar T et al. Mitral valve infective endocarditis: benefit of early operation and aggressive use of repair. *Ann Thorac Surg*, 2009; 87: 1728–1733.
308. David TE, Regesta T, Gavra G et al. Surgical treatment of paravalvular abscess: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007; 31: 43–48.
309. Nataf P, Jault F, Dorent R et al. Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*, 1995; 16 (suppl. B): 99–102.
310. Vistarini N, d'Alessandro C, Aubert S et al. Surgery for infective endocarditis on mitral annulus calcification. *J Heart Valve Dis*, 2007; 16: 611–616.
311. Ali M, Iung B, Lansac E et al. Homograft replacement of the mitral valve: eight-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004; 128: 529–534.
312. Kabbani S, Jamil H, Nabhani F et al. Analysis of 92 mitral pulmonary autograft replacement (Ross II) operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007; 134: 902–908.
313. David TE. Aortic valve repair for active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 42: 127–128.
314. Mayer K, Aicher D, Feldner S et al. Repair versus replacement of the aortic valve in active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 42: 122–127.
315. Lopes S, Calvino P, de Oliveira F, Antunes M. Allograft aortic root replacement in complex prosthetic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007; 32: 126–130.
316. Musci M, Weng Y, Hubler M et al. Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis: twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010; 139: 665–673.
317. Klieverik LM, Yacoub MH, Edwards S et al. Surgical treatment of active native aortic valve endocarditis with allografts and mechanical prostheses. *Ann Thorac Surg*, 2009; 88: 1814–1821.
318. Avierinos JF, Thuny F, Chalvignac V et al. Surgical treatment of active aortic endocarditis: homografts are not the cornerstone of outcome. *Ann Thorac Surg*, 2007; 84: 1935–1942.
319. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Bekkers JA et al. Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007; 31: 851–859.
320. Obadia JF, Henaine R, Bergerot C et al. Monobloc aorto-mitral homograft or mechanical valve replacement: a new surgical option for extensive bivalvular endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006; 131: 243–245.
321. Prat A, Fabre OH, Vincentelli A et al. Ross operation and mitral homograft for aortic and tricuspid valve endocarditis. *Ann Thorac Surg*, 1998; 65: 1450–1452.
322. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross procedure in patients with active endocarditis. *Ann Thorac Surg*, 2007; 83: 36–39.
323. Aymami M, Revest M, Piau C et al. Heart transplantation as salvage treatment of intractable infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*, 2015; 21: 371.e1–371.e4.
324. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J*, 2005; 26: 2463–2471.

325. David TE, Gavra G, Feindel CM et al. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007; 133: 144–149.
326. Heiro M, Helenius H, Hurme S et al. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis*, 2008; 8: 49.
327. Martinez-Selles M, Munoz P, Estevez A et al. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc*, 2008; 83: 1213–1217.
328. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*, 2012; 18: E522–E530.
329. Ternhag A, Cederstrom A, Torner A, Westling K. A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. *PLoS One*, 2013; 8: e67519.
330. Mokhles MM, Ciampichetti I, Head SJ et al. Survival of surgically treated infective endocarditis: a comparison with the general Dutch population. *Ann Thorac Surg*, 2011; 91: 1407–1412.
331. Fedoruk LM, Jamieson WR, Ling H et al. Predictors of recurrence and reoperation for prosthetic valve endocarditis after valve replacement surgery for native valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009; 137: 326–333.
332. Alagna L, Park LP, Nicholson BP et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis — Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*, 2014; 20: 566–575.
333. Kaiser SP, Melby SJ, Zierer A et al. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*, 2007; 83: 30–35.
334. Heiro M, Helenius H, Makila S et al. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980–2004. *Heart*, 2006; 92: 1457–1462.
335. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH et al. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg*, 2002; 74: 650–659.
336. Hagl C, Galla JD, Lansman SL et al. Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg*, 2002; 74: S1781–S1785.
337. Chambers JB, Ray S, Prendergast B et al. Specialist valve clinics: recommendations from the British Heart Valve Society working group on improving quality in the delivery of care for patients with heart valve disease. *Heart*, 2013; 99: 1714–1716.
338. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med*, 1996; 335: 407–416.
339. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet*, 2004; 363: 139–149.
340. Wang A, Athan E, Pappas PA et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*, 2007; 297: 1354–1361.
341. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis*, 2008; 50: 274–281.
342. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*, 2007; 28: 760–765.
343. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart*, 2001; 85: 590–593.
344. Mahesh B, Angelini G, Caputo M et al. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg*, 2005; 80: 1151–1158.
345. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H et al. Infective endocarditis following transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation*, 2015; 131: 1566–1574.
346. Pericas JM, Llopis J, Cervera C et al. Infective endocarditis in patients with an implanted transcatheter aortic valve: Clinical characteristics and outcome of a new entity. *J Infect*, 2015; 70: 565–576.
347. 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; 96: 200–209.
348. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis*, 1997; 25: 713–719.
349. Perez-Vazquez A, Farinas MC, Garcia-Palomo JD et al. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med*, 2000; 160: 1185–1191.
350. Tornos P, Almirante B, Olona M et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis*, 1997; 24: 381–386.
351. Akowuah EF, Davies W, Oliver S et al. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart*, 2003; 89: 269–272.
352. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW et al. *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis*, 1998; 26: 1302–1309.
353. Wolff M, Witchitz S, Chastang C et al. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest*, 1995; 108: 688–694.
354. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL et al. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992–1997. *Ann Thorac Surg*, 2000; 69: 1388–1392.
355. Sohail MR, Martin KR, Wilson WR et al. Medical versus surgical management of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis. *Am J Med*, 2006; 119: 147–154.
356. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ et al. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J*, 2005; 150: 1086–1091.
357. Truninger K, Attenhofer 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; 82: 714–720.
358. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S et al. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 1174–1178.
359. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: e523–e661.
360. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R et al. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis*, 2004; 36: 674–679.
361. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E et al. 16-year trends in the infection burden of pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1001–1006.
362. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2010; 121: 458–477.
363. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation*, 2003; 108: 2015–2031.
364. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 669–675.
365. Nof E, Epstein LM. Complications of cardiac implants: handling device infections. *Eur Heart J*, 2013; 34: 229–236.
366. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 1851–1859.
367. Klug D, Balde M, Pavin D et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation*, 2007; 116: 1349–1355.
368. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH et al. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis*, 2007; 45: 166–173.
369. Bloom H, Heeke B, Leon A et al. Renal insufficiency and the risk of infection from pacemaker or defibrillator surgery. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006; 29: 142–145.

370. Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA et al. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry. *Heart*, 2009; 95: 715–720.
371. Johansen JB, Nielsen JC, Arnsbo P et al. Higher incidence of pacemaker infection after replacement than after implantation: experiences from 36,076 consecutive patients. *Heart Rhythm*, 2006; 3: S102–S103.
372. Gould PA, Krahn AD. Complications associated with implantable cardioverter defibrillator replacement in response to device advisories. *JAMA*, 2006; 295: 1907–1911.
373. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation*, 1998; 97: 1796–1801.
374. Al Khatib SM, Lucas FL, Jollis JG et al. The relation between patients' outcomes and the volume of cardioverter-defibrillator implantation procedures performed by physicians treating Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 1536–1540.
375. Villamil CI, Rodriguez FM, Van den Eynde CA et al. Permanent transvenous pacemaker infections: An analysis of 59 cases. *Eur J Intern Med*, 2007; 18: 484–488.
376. Bongiorni MG, Tascini C, Tagliaferri E et al. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. *Europace*, 2012; 14: 1334–1339.
377. Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ et al. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. *Heart Rhythm*, 2010; 7: 1043–1047.
378. Archer GL, Climo MW. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994; 38: 2231–2237.
379. Abraham J, Mansour C, Veledar E et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive *S aureus* and methicillin-resistant *S aureus* bacteremia. *Am Heart J*, 2004; 147: 536–539.
380. del Rio A, Anguera I, Miro JM et al. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest*, 2003; 124: 1451–1459.
381. Cacoub P, Leprince P, Nataf P et al. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol*, 1998; 82: 480–484.
382. Klug D, Lacroix D, Savoye C et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation*, 1997; 95: 2098–2107.
383. Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA et al. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation*, 1994; 89: 2684–2687.
384. Victor F, de Place C, Camus C et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart*, 1999; 81: 82–87.
385. Golzio PG, Fanelli AL, Vinci M et al. Lead vegetations in patients with local and systemic cardiac device infections: prevalence, risk factors, and therapeutic effects. *Europace*, 2013; 15: 89–100.
386. Bongiorni MG, Di Cori A, Soldati E et al. Intracardiac echocardiography in patients with pacing and defibrillating leads: a feasibility study. *Echocardiography*, 2008; 25: 632–638.
387. Narducci ML, Pelargonio G, Russo E et al. Usefulness of intracardiac echocardiography for the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device-related endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 1398–1405.
388. Dalal A, Asirvatham SJ, Chandrasekaran K et al. Intracardiac echocardiography in the detection of pacemaker lead endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002; 15: 1027–1028.
389. Erba PA, Sollini M, Conti U et al. Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013; 6: 1075–1086.
390. Ploux S, Riviere A, Amraoui S et al. Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases. *Heart Rhythm*, 2011; 8: 1478–1481.
391. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc*, 2008; 83: 46–53.
392. Jan E, Camou F, Texier-Maugein J et al. Microbiologic characteristics and in vitro susceptibility to antimicrobials in a large population of patients with cardiovascular implantable electronic device infection. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012; 23: 375–381.
393. Tumbarello M, Pelargonio G, Trearichi EM et al. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis caused by staphylococcal small-colony variants. *Clin Infect Dis*, 2012; 54: 1516–1517.
394. Tascini C, Bongiorni MG, Di Cori A et al. Cardiovascular implantable electronic device endocarditis treated with daptomycin with or without transvenous removal. *Heart Lung*, 2012; 41: e24–e30.
395. Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M et al. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis*, 2012; 54: 347–354.
396. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL et al. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm*, 2009; 6: 1085–1104.
397. Pichlmaier M, Knigina L, Kutschka I et al. Complete removal as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device-associated infection. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 142: 1482–1490.
398. Grammes JA, Schulze CM, Al Bataineh M et al. Percutaneous pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead extraction in 100 patients with intracardiac vegetations defined by transesophageal echocardiogram. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 886–894.
399. Maytin M, Jones SO, Epstein LM. Long-term mortality after transvenous lead extraction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012; 5: 252–257.
400. Di Cori A, Bongiorni MG, Zucchelli G et al. Transvenous extraction performance of expanded polytetrafluoroethylene covered ICD leads in comparison to traditional ICD leads in humans. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010; 33: 1376–1381.
401. Di Cori A, Bongiorni MG, Zucchelli G et al. Large, single-center experience in transvenous coronary sinus lead extraction: procedural outcomes and predictors for mechanical dilatation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012; 35: 215–222.
402. Maytin M, Carrillo RG, Baltodano P et al. Multicenter experience with transvenous lead extraction of active fixation coronary sinus leads. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012; 35: 641–647.
403. Deharo JC, Bongiorni MG, Rozkovec A et al. Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper. *Europace*, 2012; 14: 124–134.
404. Meier-Ewert HK, Gray ME, John RM. Endocardial pacemaker or defibrillator leads with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction. *Am Heart J*, 2003; 146: 339–344.
405. Ruttman E, Hangler HB, Kilo J et al. Transvenous pacemaker lead removal is safe and effective even in large vegetations: an analysis of 53 cases of pacemaker lead endocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006; 29: 231–236.
406. Gaynor SL, Zierer A, Lawton JS et al. Laser assistance for extraction of chronically implanted endocardial leads: infectious versus noninfectious indications. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006; 29: 1352–1358.
407. Braun MU, Rauwolf T, Bock M et al. Percutaneous lead implantation connected to an external device in stimulation-dependent patients with systemic infection — a prospective and controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006; 29: 875–879.
408. Kornberger A, Schmid E, Kalender G et al. Bridge to recovery or permanent system implantation: an eight-year single-center experience in transvenous semipermanent pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2013; 36: 1096–1103.
409. Kawata H, Pretorius V, Phan H et al. Utility and safety of temporary pacing using active fixation leads and externalized re-usable permanent pacemakers after lead extraction. *Europace*, 2013; 15: 1287–1291.
410. Pecha S, Aydin MA, Yildirim Y et al. Transcutaneous lead implantation connected to an externalized pacemaker in patients with implantable cardiac defibrillator/pacemaker infection and pacemaker dependency. *Europace*, 2013; 15: 1205–1209.
411. Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF et al. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med*, 2004; 30: 2046–2052.
412. Sonnevill R, Mirabel M, Hajage D et al. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the

- ENDocardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med*, 2011; 39: 1474–1481.
413. Fernandez Guerrero ML, Alvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore)*, 2012; 91: 152–164.
 414. Saydain G, Singh J, Dalal B et al. Outcome of patients with injection drug use-associated endocarditis admitted to an intensive care unit. *J Crit Care*, 2010; 25: 248–253.
 415. McDonald JR. Acute infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*, 2009; 23: 643–664.
 416. Karth G, Koreny M, Binder T et al. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Crit Care*, 2002; 6: 149–154.
 417. Glockner A, Cornely OA. Invasive candidiasis in non-neutropenic adults: guideline-based management in the intensive care unit. *Anaesthetist*, 2013; 62: 1003–1009.
 418. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*, 2013; 39: 165–228.
 419. Frontera JA, Graddon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis*, 2000; 30: 374–379.
 420. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J et al. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis*, 2002; 185: 1761–1766.
 421. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM et al. Incidence of, risk factors for, clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006; 43: 426–432.
 422. Cooper HL, Brady JE, Ciccarone D et al. Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug use-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis*, 2007; 45: 1200–1203.
 423. Miro JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Cardiol Clin*, 2003; 21: 167–184.
 424. Sousa C, Botelho C, Rodrigues D et al. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012; 31: 2905–2910.
 425. Carozza A, De Santo LS, Romano G et al. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: patterns of presentation and long-term outcomes of surgical treatment. *J Heart Valve Dis*, 2006; 15: 125–131.
 426. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med*, 1992; 117: 560–566.
 427. Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart*, 2003; 89: 577–581.
 428. Gottardi R, Bialy J, Devyatko E et al. Midterm follow-up of tricuspid valve reconstruction due to active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*, 2007; 84: 1943–1948.
 429. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand M et al. Current outcomes for tricuspid valve infective endocarditis surgery in North America. *Ann Thorac Surg*, 2013; 96: 1374–1381.
 430. San Roman JA, Vilacosta I, Lopez J et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis: one echocardiographic modality does not fit all. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012; 25: 807–814.
 431. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL et al. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 1993; 21:1226–1230.
 432. Winslow T, Foster E, Adams JR, Schiller NB. Pulmonary valve endocarditis: improved diagnosis with biplane transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 1992; 5: 206–210.
 433. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, Kabins SA. Selective survival in pentazocine and tripeleminamine of *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 from drug addicts. *J Infect Dis*, 1985; 151: 209–216.
 434. 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; 150: 1099–1106.
 435. Bisbe J, Miro JM, Latorre X et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis*, 1992; 15: 910–923.
 436. 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; 125: 969–974.
 437. Fortun J, Perez-Molina JA, Anon MT et al. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995; 39: 525–528.
 438. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C et al. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis*, 1996; 22: 40–45.
 439. Al Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis*, 2014; 14: 140.
 440. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J et al. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol*, 2004; 42: 2398–2402.
 441. Akinosoglou K, Apostolakis E, Koutsogiannis N et al. Rightsided infective endocarditis: surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 42: 470–479.
 442. Moller JH, Anderson RC. 1,000 consecutive children with a cardiac malformation with 26- to 37-year follow-up. *Am J Cardiol*, 1992; 70: 661–667.
 443. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S et al. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart*, 2005; 91: 795–800.
 444. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET et al. Turning 18 with congenital heart disease: prediction of infective endocarditis based on a large population. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1926–1934.
 445. Rushani D, Kaufman JS, Ionescu-Iltu R et al. Infective endocarditis in children with congenital heart disease: cumulative incidence and predictors. *Circulation*, 2013; 128: 1412–1419.
 446. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J*, 1995; 16 (suppl. B): 2–6.
 447. De Gevigney G, Pop C, Delahaye JP. The risk of infective endocarditis after cardiac surgical and interventional procedures. *Eur Heart J*, 1995; 16 (suppl. B): 7–14.
 448. Roder BL, Wandall DA, Espersen F et al. Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. *Am J Med*, 1997; 102: 379–386.
 449. Baek JE, Park SJ, Woo SB et al. Changes in patient characteristics of infective endocarditis with congenital heart disease: 25 years experience in a single institution. *Korean Circ J*, 2014; 44: 37–41.
 450. Webb R, Voss L, Roberts S et al. Infective endocarditis in New Zealand children 1994–2012. *Pediatr Infect Dis J*, 2014; 33: 437–442.
 451. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B et al. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart*, 2006; 92: 1490–1495.
 452. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J*, 1998; 19: 166–173.
 453. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P et al. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1066–1071.
 454. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A et al. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 114–118.
 455. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: e143–e263.
 456. Moons P, De Volder E, Budts W et al. What do adult patients with congenital heart disease know about their disease, treatment, and prevention of complications? A call for structured patient education. *Heart*, 2001; 86: 74–80.
 457. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation*, 1993; 87: 1121–1126.

458. Thilen U, Astrom-Olsson K. Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? *Eur Heart J*, 1997; 18: 503–506.
459. Foley M. Cardiac disease. In: Dildy G, Belfort M, Saade G, Phelan J et al. *Critical care obstetrics*, 4th ed. Blackwell, Oxford, 2004: 252–274.
460. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J*, 2003; 96: 1156–1157.
461. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013; 34: 657–665.
462. Morissens M, Viart P, Tecco L et al. Does congenital heart disease severely jeopardise family life and pregnancies? Obstetrical history of women with congenital heart disease in a single tertiary centre. *Cardiol Young*, 2013; 23: 41–46.
463. Aggarwal N, Suri V, Kaur H et al. Retrospective analysis of outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: single centre experience from North India. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2009; 49: 376–381.
464. Mazibuko B, Ramnarain H, Moodley J. An audit of pregnant women with prosthetic heart valves at a tertiary hospital in South Africa: a five-year experience. *Cardiovasc J Afr*, 2012; 23: 216–221.
465. Ong E, Mechtouff L, Bernard E et al. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. *J Neurol*, 2013; 260: 1339–1342.
466. Tornos P, Almirante B, Mirabet S et al. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med*, 1999; 159: 473–475.
467. Snygg-Martin U, Rasmussen RV, Hassager C et al. Warfarin therapy and incidence of cerebrovascular complications in left-sided native valve endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011; 30: 151–157.
468. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM et al. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation*, 1999; 99: 2791–2797.
469. Habib A, Irfan M, Baddour LM et al. Impact of prior aspirin therapy on clinical manifestations of cardiovascular implantable electronic device infections. *Europace*, 2013; 15: 227–235.
470. Chan KL, Tam J, Dumesnil JG et al. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis*, 2008; 46: 37–41.
471. Snygg-Martin U, Rasmussen RV, Hassager C et al. The relationship between cerebrovascular complications and previously established use of antiplatelet therapy in left-sided infective endocarditis. *Scand J Infect Dis*, 2011; 43: 899–904.
472. Silbiger JJ. The valvulopathy of non-bacterial thrombotic endocarditis. *J Heart Valve Dis*, 2009; 18: 159–166.
473. Zamorano J, Sanz J, Almeria C et al. Differences between endocarditis with true negative blood cultures and those with previous antibiotic treatment. *J Heart Valve Dis* 2003;12:256–260.
474. Mazokopakis EE, Syros PK, Starakis IK. Nonbacterial thrombotic endocarditis (marantic endocarditis) in cancer patients. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2010; 10: 84–86.
475. Dutta T, Karas MG, Segal AZ, Kizer JR. Yield of transesophageal echocardiography for nonbacterial thrombotic endocarditis and other cardiac sources of embolism in cancer patients with cerebral ischemia. *Am J Cardiol*, 2006; 97: 894–898.
476. Zamorano J, de Isla LP, Moura L et al. Impact of echocardiography in the short- and long-term prognosis of patients with infective endocarditis and negative blood cultures. *J Heart Valve Dis*, 2004; 13: 997–1004.
477. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 2014; 384: 1878–1888.
478. Giles I, Khamashta M, D'Cruz D, Cohen H. A new dawn of anticoagulation for patients with antiphospholipid syndrome? *Lupus*, 2012; 21: 1263–1265.
479. Thomsen RW, Farkas DK, Friis S et al. Endocarditis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. *Am J Med*, 2013; 126: 58–67.
480. Gupta A, Madani R, Mukhtar H. *Streptococcus bovis* endocarditis, a silent sign for colonic tumour. *Colorectal Dis*, 2010; 12: 164–171.
481. Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2011; 53: 870–878.
482. Ferrari A, Botrugno I, Bombelli E et al. Colonoscopy is mandatory after *Streptococcus bovis* endocarditis: a lesson still not learned. Case report. *World J Surg Oncol*, 2008; 6: 49.
483. Darjee R, Gibb AP. Serological investigation into the association between *Streptococcus bovis* and colonic cancer. *J Clin Pathol*, 1993; 46: 1116–1119.

Z żalem przyjęliśmy wiadomość o śmierci

Prof. dra hab. n. med. Franciszka Walczaka

wieloletniego członka Rady Naukowej naszego pisma,
pioniera nowoczesnej elektrofizjologii w Polsce,
nauczyciela kilku pokoleń elektrofizjologów.

Cześć Jego pamięci!

Rodzinie i Bliskim Pana Profesora
kondolencje składają:

Redaktor Naczelny oraz Rada Redakcyjna i Naukowa „Kardiologii Polskiej”