



**WYTYCZNE DOTYCZĄCE ZAPOBIEGANIA,
ROZPOZNAWANIA I LECZENIA INFEKCYJNEGO
ZAPALENIA WSIERDZIA
(NOWA WERSJA – 2009)**

**Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)
do spraw zapobiegania, rozpoznawania
i leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza**

Warszawa 2010

KARDIOLOGIA POLSKA

Polish Heart Journal

miesięcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Official Monthly Peer-Reviewed Journal of the Polish Cardiac Society, since 1957

Indexed in: ISI Journal Master List, ISI Science Citation Index Expanded (by Thomson Reuters Scientific),

Index Medicus/MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica, Elsevier BIOBASE, Scopus, Index Copernicus (IC),

KBN/MNiSW, Directory of Open Access Journals (DOAJ) and Polish Medical Library (GBL)

redaktor naczelny/*editor-in-chief*

Piotr Kutakowski

zastępca redaktora naczelnego/

deputy editor

Bronisław Bednarz

sekretarz redakcji/*managing editor*

Urszula Grochowicz

honorowy redaktor Kardiologii Polskiej/

honorary editor

of the Polish Heart Journal

Leszek Ceremużyński

biuro redakcji/*office manager*

Sylvia Skibińska

adres redakcji/*address*

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

ul. Stawki 3a, lok. 3

00-193 Warszawa

tel./faks +48 22 887 20 56-7

<http://www.kardiologiapolska.pl>

e-mail: kardiologiapolska@ptkardio.pl

międzynarodowa rada naukowa/

international scientific board

Eugene Braunwald (US)

Michel Bertrand (FR)

Günter Breithardt (DE)

John Camm (GB)

William McKenna (GB)

Lionel H. Opie (ZA)

Eric Prystowsky (US)

Borys Surawicz (US)

Patric Serruys (NL)

John Taylor (GB)

Frans Van de Werf (BE)

Salim Yusuf (CND)

krajowa rada naukowa/

national scientific board

redaktorzy działów/*section editors*

Andrzej Bochenek

Barbara Dąbrowska

Robert J. Gil

Piotr Hoffman

Tomasz Pasiński

Ryszard Piotrowicz

Piotr Podolec

Franciszek Walczak

Krzysztof Wrabec

Marian Zembala

redaktorzy-konsultanci/

consulting editors

Andrzej Beręsewicz

Robert J. Gil

Jarostaw Kasprzak

Krzysztof Narkiewicz

Tomasz Pasiński

członkowie rady naukowej/

scientific board members

Grażyna Brzezińska-Rajszyz

Andrzej Budaj

Stefan Chłopicki

Andrzej Cieśliński

Barbara Cybulska

Jarostaw Drożdż

Jacek Dubiel

Ryszard Gryglewski

Włodzisław Januszewicz

Zdzisława Kornacewicz-Jach

Jerzy Korewicki

Maria Krzemińska-Pakuła

Jerzy Kuch

Bogdan Lewartowski

Andrzej Lubiński

Bohdan Maruszewski

Grzegorz Opolski

Lech Poloński

Piotr Ponikowski

Witold Rużyłło

Andrzej Rynkiewicz

Stefan Rywik

Tomasz Siminiak

Janina Stępińska

Andrzej Szczeklik

Marek Sznajderman

Michał Tendera

Adam Torbicki

Wiesława Tracz

Maria Trusz-Gluza

Adam Witkowski

Henryk Wysocki

Tomasz Zdrojewski

wydawca/*publisher*

TERMEDIA Wydawnictwo

ul. Wenedów 9/1,

61-614 Poznań, Poland

tel./faks +48 61 822 77 81

e-mail: termedia@termedia.pl

<http://www.termedia.pl>

biuro w Warszawie/*Warsaw office*

tel./faks +48 22 827 75 14

e-mail: biuro.warszawa@termedia.pl

dział dystrybucji i prenumeraty/*distribution and subscriptions*

Wiesława Powierża

tel. +48 61 656 22 00

e-mail: w.powierza@termedia.pl

Nakład: 6000 egz./*Circulation of 6,000 copies*

Za treść reklam umieszczonych w *Kardiologii Polskiej* odpowiadają reklamodawcy. Reklamy leków wydawanych na receptę skierowane są tylko do lekarzy, którzy posiadają niezbędne uprawnienia do ich przepisywania.

prezes Zarządu/*president of the Management Board*

redaktor naczelny Wydawnictwa/

editor-in-chief of the Publishing House

Janusz Michalak

e-mail: j.michalak@termedia.pl

dyrektor Wydawnictwa/*director of the Publishing House*

Andrzej Kordas

e-mail: a.kordas@termedia.pl

dział marketingu i reklamy/*marketing and advertising*

Anita Jóźwiak

tel. +48 61 822 77 81 w. 14

e-mail: a.jozwiak@termedia.pl

instrukcja dla autorów: www.kardiologiapolska.pl

przysyłanie prac drogą elektroniczną:

www.kardiologiapolska.pl/panel

instruction for authors: www.kardiologiapolska.pl/en

electronic submission:

www.kardiologiapolska.pl/editorialsystem

Wytyczne dotyczące zapobiegania, rozpoznawania i leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza (nowa wersja – 2009)

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw zapobiegania, rozpoznawania i leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza

Dokument przyjęty przez: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) oraz International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Gilbert Habib (przewodniczący) (Francja)*, Bruno Hoen (Francja), Pilar Tornos (Hiszpania), Franck Thuny (Francja), Bernard Prendergast (Wielka Brytania), Isidre Vilacosta (Hiszpania), Philippe Moreillon (Szwajcaria), Manuel de Jesus Antunes (Portugalia), Ulf Thilen (Szwecja), John Lekakis (Grecja), Maria Lengyel (Węgry), Ludwig Müller (Austria), Christoph K. Naber (Niemcy), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Anton Moritz (Niemcy), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

Komisja ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG): Alec Vahanian (przewodniczący) (Francja), Angelo Auricchio (Szwajcaria), Jeroen Bax (Holandia), Claudio Ceconi (Włochy), Veronica Dean (Francja), Gerasimos Filippatos (Grecja), Christian Funck-Brentano (Francja), Richard Hobbs (Wielka Brytania), Peter Kearney (Irlandia), Theresa McDonagh (Wielka Brytania), Keith McGregor (Francja), Bogdan A. Popescu (Rumunia), Zeljko Reiner (Chorwacja), Udo Sechtem (Niemcy), Per Anton Sirnes (Norwegia), Michal Tendera (Polska), Panos Vardas (Grecja), Petr Widimsky (Czechy)

Recenzenci dokumentu: Alec Vahanian (koordynator recenzji CPG) (Francja), Rio Aguilar (Hiszpania), Maria Grazia Bongiorni (Włochy), Michael Borger (Niemcy), Eric Butchart (Wielka Brytania), Nicolas Danchin (Francja), Francois Delahaye (Francja), Raimund Erbel (Niemcy), Damian Franzen (Niemcy), Kate Gould (Wielka Brytania), Roger Hall (Wielka Brytania), Christian Hassager (Dania), Keld Kjeldsen (Dania), Richard McManus (Wielka Brytania), José M. Miró (Hiszpania), Ales Mokracek (Czechy), Raphael Rosenhek (Austria), José A. San Román Calvar (Hiszpania), Petar Seferovic (Serbia), Christine Selton-Suty (Francja), Miguel Sousa Uva (Portugalia), Rita Trincherro (Włochy), Guy van Camp (Belgia)

Formularze dotyczące ewentualnego konfliktu interesów autorów i recenzentów są dostępne na stronie internetowej ESC: www.escardio.org/guidelines

*Adres do korespondencji: Gilbert Habib, Service de Cardiologie, CHU La Timone, Bd Jean Moulin, 13005 Marsylia, Francja, tel: +33 4 91 38 63 79, e-mail: gilbert.habib@free.fr

Niniejsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zostały opublikowane wyłącznie na użytek osobisty oraz do celów edukacyjnych. Nieuprawnione jest wykorzystywanie ich do celów komercyjnych. Niedozwolone jest tłumaczenie lub powielanie żadnej części wytycznych ESC w jakiegokolwiek postaci bez pisemnej zgody ESC. Zgodę taką można uzyskać na podstawie pisemnego wniosku wystosowanego do Oxford University Press, wydawcy *European Heart Journal*, a zarazem strony upoważnionej w tej sprawie przez ESC.

Oświadczenie. Wytyczne ESC przedstawiają stanowisko ESC, które zostało wypracowane w toku szczegółowej analizy danych dostępnych w momencie tworzenia zaleceń. Zachęca się wszystkich pracowników systemu opieki zdrowotnej do uwzględniania ich w całości przy podejmowaniu decyzji klinicznych. Wytyczne nie zdejmują jednak z pracowników systemu opieki zdrowotnej indywidualnej odpowiedzialności w momencie podejmowania decyzji dotyczących poszczególnych pacjentów, po uwzględnieniu woli samych zainteresowanych oraz gdy jest to wskazane lub konieczne – ich opiekunów. Obowiązkiem pracowników systemu opieki zdrowotnej jest weryfikacja zasad i uwarunkowań prawnych dotyczących leków oraz urządzeń medycznych w momencie ich stosowania.

© The European Society of Cardiology 2009. Wszelkie prawa zastrzeżone. Pozwolenie na wykorzystanie – e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org

Spis treści

A. Wstęp	3	Część 1. Powikłania neurologiczne, leczenie przeciwzakrzepowe	30
B. Uzasadnienie i zakres problemu	4	Część 2. Inne powikłania (tętniaki zakaźne, ostra niewydolność nerek, powikłania reumatyczne, ropień śledziony, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia)	31
C. Epidemiologia	4	K. Zdarzenia po wypisaniu ze szpitala oraz rokowanie odległe	32
Zmiany w epidemiologii	4	Nawroty: nawrót zakażenia i nowe zakażenia	32
Częstość występowania infekcyjnego zapalenia wsierdzia	5	Niewydolność serca i konieczność operacji zastawki	33
Rodzaje infekcyjnego zapalenia wsierdzia	5	Śmiertelność odległa	33
Mikrobiologia	5	Obserwacja odległa	33
D. Patofizjologia	6	L. Sytuacje szczególne	34
Śródbłonek zastawki	6	Część 1. Zapalenie wsierdzia zastawki sztucznej	34
Przebiegowa bakteremia	7	Część 2. Infekcyjne zapalenie wsierdzia na stymulatorach i kardiowerterach-defibrylatorach	35
Patogeny i mechanizmy obronne gospodarza	7	Część 3. Prawostronne zapalenie wsierdzia	37
E. Metody zapobiegawcze	7	Część 4. Infekcyjne zapalenie wsierdzia u pacjentów z wrodzonymi wadami serca	39
Dowody uzasadniające stosowanie profilaktyki antybiotykowej infekcyjnego zapalenia wsierdzia w poprzednich wytycznych ESC	7	Część 5. Infekcyjne zapalenie wsierdzia u osób starszych	40
Powody zmiany poprzednich zaleceń ESC	7	Część 6. Infekcyjne zapalenie wsierdzia u kobiet w ciąży	40
Zasady nowych zaleceń ESC	8	M. Piśmiennictwo	41
Ograniczenia i konsekwencje nowych zaleceń ESC	11		
F. Rozpoznanie	11		
Obraz kliniczny	11		
Badanie echokardiograficzne	12		
Diagnostyka mikrobiologiczna	13		
Kryteria diagnostyczne i ich ograniczenia	16		
G. Ocena rokowania przy przyjęciu	16		
H. Leczenie przeciwdrobnoustrojowe – zasady i metody	17		
Zasady ogólne	17		
Paciorkowce jamy ustnej oraz paciorkowce grupy D wrażliwe na penicylinę	17		
Paciorkowce jamy ustnej oraz paciorkowce grupy D odporne na penicylinę	19		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , paciorkowce beta-hemolizujące (grupa A, B, C i G)	19		
Odmiana pokarmowa paciorkowców	19		
<i>Staphylococcus aureus</i> oraz gronkowce koagulazoujemne	19		
Gronkowce odporne na metycylinę i wankomycynę	20		
<i>Enterococcus</i> spp.	21		
Bakterie Gram-ujemne	22		
Infekcyjne zapalenie wsierdzia z ujemnym posiewem krwi	22		
Grzyby	22		
Leczenie empiryczne	22		
Ambulatoryjna pozajelitowa antybiotykoterapia infekcyjnego zapalenia wsierdzia	23		
I. Powikłania i wskazania do operacji w lewostronnym infekcyjnym zapaleniu wsierdzia zastawki własnej	24		
Część 1. Wskazania i optymalny moment wykonania operacji	24		
Niewydolność serca	25		
Niedające się opanować zakażenie	26		
Zapobieganie zatorom obwodowym	27		
Część 2. Zasady, metody oraz bezpośrednie wyniki operacji	28		
Postępowanie przed- i okołoperacyjne	28		
Podejście i techniki operacyjne	29		
Śmiertelność i zachorowalność oraz powikłania pooperacyjne	29		
J. Inne powikłania infekcyjnego zapalenia wsierdzia	30		

Skróty i akronimy

BCNIE	infekcyjne zapalenie wsierdzia z ujemnym posiewem krwi
CD	urządzenie medyczne
CDRIE	infekcyjne zapalenie wsierdzia związane z urządzeniem medycznym
CHD	wrodzona wada serca
CNS	gronkowce koagulazoujemne
CT	tomografia komputerowa
ELISA	test immunoenzymatyczny
HF	niewydolność serca
IA	tętniak zakaźny
ICD	wszczepialny kardiowerter-defibrylator
ICE	<i>International Collaboration on Endocarditis</i>
IZW	infekcyjne zapalenie wsierdzia
IVDA	narkoman stosujący narkotyki dożylnie
LDI	miejscowe zakażenie urządzenia
MBC	najmniejsze stężenie bakteriobójcze
MIC	najmniejsze stężenie hamujące
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> odporny na metycylinę
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwy na metycylinę
NBTE	niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia
NVE	zapalenie wsierdzia zastawki własnej
OPAT	ambulatoryjna antybiotykoterapia pozajelitowa
PBP	białko wiążące osocze
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy
PET	pozytronowa tomografia emisyjna
PMP	przeciwdrobnoustrojowe białko płytek krwi
PPM	stała stymulacja
PVE	zapalenie wsierdzia zastawki sztucznej
TEE	badanie echokardiograficzne przezprzełykowe
TTE	badanie echokardiograficzne przezklatkowe
VISA	<i>Staphylococcus aureus</i> o zmniejszonej wrażliwości na wankomycynę

A. Wstęp

Wytyczne oraz uzgodnienia ekspertów podsumowują i oceniają wszystkie dostępne w danym momencie informacje dotyczące danego zagadnienia, aby pomóc lekarzom w wyborze najlepszej strategii postępowania dla typowego chorego cierpiącego na dane schorzenie, z uwzględnieniem wpływu na wynik leczenia oraz stosunku korzyści i ryzyka poszczególnych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Wytyczne nie zastępują podręczników. Implikacje prawne wytycznych w medycynie zostały omówione wcześniej.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology, ESC*) oraz inne towarzystwa i organizacje wydały dużą liczbę wytycznych oraz dokumentów stanowiących uzgodnienia ekspertów. Z uwagi na wpływ wytycznych na praktykę kliniczną sformułowano kryteria jakości dotyczące sposobu opracowywania wytycznych, po to aby wszystkie podejmowane decyzje były przejrzyste dla osób z nich korzystających. Zalecenia dotyczące powstawania i wydawania wytycznych ESC oraz dokumentów stanowiących uzgodnienia ekspertów są dostępne na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>).

W skrócie – wybrani eksperci w danej dziedzinie dokonują dokładnego przeglądu opublikowanych danych dotyczących postępowania i/lub zapobiegania danemu schorzeniu, a także krytycznej oceny procedur diagnostycznych oraz leczniczych, w tym oceny stosunku korzyści i ryzyka. Jeśli istnieją stosowne dane, szacowany jest także wpływ na stan zdrowia większych społeczności. Poziom dowodów oraz klasa zaleceń dla danego sposobu leczenia są oceniane zgodnie z ustalonymi wcześniej skalami, co przedstawiono w Tabelach 1. i 2.

Ekspertci opracowujący wytyczne dostarczyli oświadczenia ujawniające wszystkie związki, które mogłyby być uznane za rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktu interesów. Powyższe oświadczenia przechowywane są w archiwum głównej siedziby ESC – *European Heart House*. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne musi być informowane o każdej zmianie dotyczącej konfliktu interesów pojawiającej się w czasie pisania wytycznych. Raport Grupy Roboczej (Task Force, TF) został całkowicie sfinansowany przez ESC i przygotowany bez jakiegokolwiek udziału przemysłu.

Opracowywanie nowych wytycznych i dokumentów stanowiących uzgodnienia ekspertów, które jest wynikiem działania grup roboczych, grup ekspertów lub komisji wspólnych, jest nadzorowane i koordynowane przez Komisję ESC ds. Wytycznych Postępowania (*Committee for Practice Guidelines, CPG*). Komisja jest także odpowiedzialna za proces rozpowszechniania wytycznych i dokumentów stanowiących uzgodnienia ekspertów. Po zakończeniu prac nad dokumentem i jego zaakceptowaniu przez ekspertów wchodzących w skład TF zostaje on wystany

do recenzji przez ekspertów spoza TF. Dokument jest poprawiany, ostatecznie akceptowany przez CPG, a następnie publikowany.

Największe znaczenie po opublikowaniu wytycznych ma ich rozpowszechnienie. Przydatne w tym celu są wersje kieszonkowe oraz wersje elektroniczne przeznaczone do palmtopa. Niektóre badania ankietowe dowodzą, że osoby, do których adresowane są wytyczne, pozostają czasem nieświadome ich istnienia lub nie stosują ich w praktyce klinicznej. Z tego właśnie powodu ważnym elementem upowszechniania wiedzy są programy wdrażania nowych wytycznych. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne organizuje spotkania skierowane do towarzystw narodowych oraz osób opiniotwórczych w Europie. Po zaakceptowaniu wytycznych przez towarzystwa wchodzące w skład ESC oraz po ich przetłumaczeniu na języki narodowe, spotkania mające na celu upowszechnienie wytycznych mogą się odbywać także na szczeblu krajowym. Programy implementacji wytycznych są potrzebne, ponieważ wykazano, że zastosowanie zaleceń dotyczących postępowania ma korzystny wpływ na rokowanie w danej jednostce chorobowej.

W związku z tym, zadaniem osób piszących wytyczne oraz dokumenty stanowiące uzgodnienia ekspertów jest nie tylko zintegrowanie najnowszych wyników badań, ale także opracowanie narzędzi edukacyjnych oraz programów mających na celu wprowadzenie wytycznych w życie. Proces obejmujący badania kliniczne, pisanie wytycznych oraz ich wprowadzanie w życie jest zakończony dopiero w mo-

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasy zaleceń	Definicja
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dana procedura lub sposób leczenia są korzystne, przydatne, skuteczne.
Klasa II	Istnieją sprzeczne dowody i rozbieżne opinie na temat przydatności/skuteczności danego sposobu leczenia lub procedury.
<i>Klasa IIa</i>	Przeważają dowody/opinie potwierdzające skuteczność/przydatność.
<i>Klasa IIb</i>	Przydatność/skuteczność jest słabiej potwierdzona za pomocą dowodów/opinii.
Klasa III	Istnieją dowody i powszechne przekonanie, że stosowany sposób leczenia lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.

Tabela 2. Poziom dowodów

Poziom dowodów A	Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz.
Poziom dowodów B	Dane pochodzą z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji.
Poziom dowodów C	Zgodna opinia ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry.

mencie stworzenia i wprowadzenia rejestrów oraz badań ankietowych mających na celu ocenę, czy codzienna praktyka kliniczna pozostaje w zgodzie z wytycznymi. Rejestry oraz ankiety umożliwiają także ocenę wpływu wprowadzenia wytycznych na rokowanie pacjentów. Wytyczne i zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu decyzji w codziennej praktyce lekarskiej. Mimo to ostatecznego wyboru sposobu postępowania z pacjentem musi dokonać lekarz, który się nim opiekuje.

B. Uzasadnienie i zakres problemu

Infekcyjne zapalenie wsierdza (IZW) jest chorobą szczególnie z co najmniej trzech powodów.

Po pierwsze, w ciągu ostatnich 30 lat nie zmniejszyła się zapadalność na tę chorobę oraz śmiertelność z nią związana [1]. Pomimo znacznego postępu w rozpoznawaniu oraz sposobach leczenia, IZW jest wciąż związane z niepożądanym rokowaniem oraz wysoką śmiertelnością.

Po drugie, IZW nie jest jednorodną jednostką chorobową, występuje pod wieloma postaciami, różniącymi się w zależności od obrazu klinicznego, podstawowej choroby serca (jeśli takowa występuje), drobnoustroju, obecności lub braku powikłań czy charakterystyki pacjenta. Z tego powodu IZW wymaga podejścia opartego na współpracy pomiędzy lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej, kardiologami, chirurgami, mikrobiologami, specjalistami z dziedziny chorób zakaźnych, a często także lekarzami innych specjalności, w tym neurologami, neurochirurgami, radiologami i patologami [2].

Po trzecie, ze względu na niską zapadalność na tę chorobę, brak badań klinicznych z randomizacją oraz ograniczoną liczbę metaanaliz, wytyczne są często oparte na opiniach ekspertów [3, 4].

Decyzja o uaktualnieniu przez ESC wytycznych opublikowanych w 2004 r. jest zasadna z kilku powodów [3]. Infekcyjne zapalenie wsierdza jest z całą pewnością chorobą ewoluującą, a zmiany dotyczą profilu mikrobiologicznego, większej liczby zachorowań związanych z kontaktem z opieką zdrowotną, chorych w starszym wieku oraz chorych z urządzeniami wewnątrzsercowymi i protezami. Z drugiej strony, w krajach uprzemysłowionych rzadziej występują zachorowania związane z chorobą reumatyczną. Ponadto w ostatnich latach opublikowano szereg nowych wytycznych narodowych, międzynarodowych lub opracowań tematycznych [3–13]. Niestety, płynące z nich wnioski, zwłaszcza w odniesieniu do zapobiegania chorobie, nie są jednoznaczne, co skutkuje formułowaniem sprzecznych zaleceń [3, 4, 6, 8–13]. Zadaniem na kolejne lata będzie z pewnością ujednoczenie tych wytycznych.

Głównym celem obecnej Grupy Roboczej było stworzenie przejrzystych i prostych zaleceń, pomocnych w podejmowaniu decyzji klinicznych przez pracowników systemu opieki zdrowotnej. Zalecenia były formułowane na podstawie uzgodnień ekspertów, po uprzednim dokładnym prze-

glądzie dostępnych danych z piśmiennictwa. Stosowano system punktowy oparty na dowodach naukowych obejmujący klasy zaleceń oraz poziomy dowodów.

C. Epidemiologia

Zmiany w epidemiologii

Profil epidemiologiczny IZW uległ w ciągu ostatnich kilku lat znacznej zmianie, szczególnie w krajach uprzemysłowionych [1]. Poprzednio choroba ta dotyczyła młodych osób dorosłych o dobrze udokumentowanej (najczęściej reumatycznej) chorobie zastawkowej. Obecnie IZW dotyka osób starszych, u których znacznie częściej rozwija się w wyniku procedur związanych z opieką zdrowotną, i to zarówno u pacjentów z nierozpoznaną wcześniej chorobą zastawkową [14], jak i ze sztucznymi zastawkami [15].

Opublikowany ostatnio systematyczny przegląd piśmiennictwa obejmujący 15 badań populacyjnych składających się na 2371 przypadków IZW w siedmiu rozwiniętych krajach (Danii, Francji, Holandii, Szwecji, USA, Wielkiej Brytanii, Włoszech) wykazał wzrost zapadalności na IZW związane ze sztucznymi zastawkami i wypadaniem płatków zastawki mitralnej oraz spadek liczby przypadków związanych z chorobą reumatyczną [16].

Pojawiły się nowe czynniki predysponujące do wystąpienia choroby – sztuczne zastawki, zwłóknienie zwyrodnieniowe zastawek, dożylnie stosowanie narkotyków, co w połączeniu ze wzrostem częstości procedur inwazyjnych powodujących ryzyko bakteriemii prowadzi do występowania IZW związanego z kontaktem z opieką zdrowotną [17]. W łącznej analizie 3784 epizodów IZW wykazano, że paciorkowce jamy ustnej zajmują drugie miejsce wśród drobnoustrojów najczęściej wywołujących IZW, a na pierwszym miejscu znalazły się gronkowce [1]. Ta wyraźna przejściowa zmiana dominującej etiologii paciorkowcowej na gronkowcową może częściowo wynikać z niereprezentatywnego profilu osób kierowanych do ośrodków specjalistycznych, ponieważ podobnego trendu nie obserwuje się w epidemiologicznych, populacyjnych badaniach ankietowych dotyczących IZW [18]. W krajach rozwijających się dominują postaci klasyczne. Na przykład w Tunezji większość przypadków IZW występuje u pacjentów z porumatyczną chorobą zastawkową, dominują paciorkowce, i nawet w 50% przypadków posiewy krwi mogą być ujemne [19]. Utrzymującą się dużą częstość występowania gorączki reumatycznej, poreumatycznych chorób zastawkowych oraz IZW podkreślano także w przypadku innych krajów afrykańskich [20].

Dodatkowo wykazano istotne różnice geograficzne. Największy wzrost częstości występowania IZW o etiologii gronkowcowej obserwowano w USA [21], gdzie trzema głównymi czynnikami związanymi z jego wystąpieniem są: przewlekła dializoterapia, cukrzyca oraz urządzenia wewnątrznaczyniowe [21, 22]. W innych krajach głównym czynnikiem predysponującym do wystąpienia IZW spowodowanego przez *Staphylococcus aureus* może być dożylnie stosowanie narkotyków [23].

Częstość występowania infekcyjnego zapalenia wsierdza

Zachorowalność na IZW różni się w zależności od kraju i wynosi 3–10 przypadków na 100 tys. osobolat [14, 24–26]. Zmienność ta wydaje się raczej odzwierciedlać różnice metodologiczne badań ankietowych, a nie rzeczywiste zróżnicowanie. Warto zaznaczyć, że w cytowanych badaniach ankietowych zachorowalność na IZW była bardzo niska u osób młodych, wzrastała za to znacznie wraz z wiekiem, ze szczytem zachorowalności wynoszącym 14,5 przypadku na 100 tys. osobolat u pacjentów między 70. a 80. rokiem życia. We wszystkich badaniach epidemiologicznych dotyczących IZW stosunek liczby mężczyzn do kobiet wynosił $\geq 2 : 1$, ale przyczyna wyższego odsetka chorujących mężczyzn jest słabo poznana. Co więcej, wydaje się, że kobiety są obciążone gorszym rokowaniem i rzadziej są poddawane operacji zastawkowej w porównaniu z mężczyznami [27].

Rodzaje infekcyjnego zapalenia wsierdza

Infekcyjne zapalenie wsierdza powinno być postrzegane jako zbiór stanów klinicznych, czasem znacznie różniących się między sobą. Wskazane jest wyodrębnienie czterech kategorii IZW w zależności od lokalizacji zakażenia oraz obecności lub braku obcego materiału w sercu: IZW lewostronne zastawki własnej, IZW lewostronne zastawki sztucznej, IZW prawostronne oraz IZW związane z urządzeniem medycznym (w tym IZW rozwijające się na elektrodach stymulatora lub ICD z zajęciem zastawek lub bez zajęcia zastawek) (Tabela 3.). Należy wyróżnić następujące sytuacje związane ze sposobem nabycia IZW: IZW pozaszpitalne, IZW związane z kontaktem z opieką zdrowotną (szpitalne i pozaszpitalne) oraz IZW u narkomanów stosujących narkotyki dożylnie (IVDA).

Mikrobiologia

Na podstawie obserwacji mikrobiologicznych zaproponowano następujące kategorie:

1. Infekcyjne zapalenie wsierdza z dodatnim posiewem krwi

Jest to najważniejsza kategoria, obejmująca ~85% wszystkich przypadków IZW. Najczęstszymi mikroorganizmami są w tym wypadku: gronkowce, paciorkowce i enterokoki [28].

a. Infekcyjne zapalenie wsierdza powodowane przez paciorkowce i enterokoki

Paciorkowce jamy ustnej (dawniej *viridans*) stanowią mieszaną grupę drobnoustrojów, w skład której wchodzi takie gatunki, jak: *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans* i *Gemella morbillorum*. Mikroorganizmy z tej grupy są prawie zawsze wrażliwe na penicylinę G. Szczególnej uwagi wymagają bakterie z grup *S. milleri* oraz *S. anginosus* (*S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*), które mają tendencję do tworzenia ropni i do rozprzestrzeniania się

Tabela 3. Klasyfikacja i definicje infekcyjnego zapalenia wsierdza

Klasyfikacja IZW w zależności od lokalizacji zakażenia oraz obecności lub braku materiału wewnątrzsercowego	
<ul style="list-style-type: none"> • Lewostronne IZW zastawki własnej • Lewostronne IZW zastawki sztucznej (PVE) <ul style="list-style-type: none"> – wczesne PVE: < 1 roku od operacji zastawki – późne PVE: > 1 roku od operacji zastawki • Prawostronne IZW • IZW związane z urządzeniem (stałym stymulatorem lub kardiowerterem-defibrylatorem) 	
Klasyfikacja IZW w zależności od sposobu zakażenia [22]	
<ul style="list-style-type: none"> • IZW związane z kontaktem z opieką zdrowotną <ul style="list-style-type: none"> – szpitalne – pozaszpitalne • IZW pozaszpitalne • IZW u narkomanów stosujących narkotyki dożylnie 	<p>IZW rozwijające się u pacjenta hospitalizowanego > 48 godz. przed wystąpieniem objawów odpowiadających IZW</p> <p>Objawy IZW rozpoczynają się < 48 godz. od przyjęcia u chorego po kontakcie z opieką zdrowotną, definiowanym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) domowa opieka pielęgniarska lub leczenie dożylnie, hemodializa lub chemioterapia dożylna przed < 30 dniami poprzedzającymi wystąpienie IZW <i>lub</i> 2) hospitalizacja w placówce intensywnej opieki przed < 90 dniami poprzedzającymi wystąpienie IZW; <i>lub</i> 3) przebywanie w domu opieki zdrowotnej lub innego rodzaju placówce opieki długoterminowej <p>Objawy IZW rozpoczynają się < 48 godz. od przyjęcia u pacjenta niespełniającego kryteriów zakażenia związanego z kontaktem z opieką zdrowotną</p> <p>IZW u osoby aktywnie stosującej narkotyki dożylnie przy braku innych źródeł zakażenia</p>
Czynne IZW	
<ul style="list-style-type: none"> • IZW z przetrwałą gorączką oraz dodatnimi posiewami krwi <i>lub</i> • Cechy morfologiczne stanu zapalnego stwierdzone podczas operacji <i>lub</i> • Chory w trakcie antybiotykoterapii <i>lub</i> • Dane histopatologiczne potwierdzające obecność czynnego IZW 	
Nawrót	
<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót zakażenia • Nowe zakażenie 	<p>Powtarzające się epizody IZW wywołane przez ten sam drobnoustroj < 6 miesięcy od pierwszego epizodu</p> <p>Zakażenie innym drobnoustrojem. Kolejny epizod IZW wywołany przez ten sam drobnoustroj > 6 miesięcy od pierwszego epizodu</p>

zakażenia w krwi, co często wymaga dłuższej antybiotykoterapii. Należy także zwrócić uwagę na „wadliwą” odmianę pokarmową paciorkowców, reklasyfikowanych w ostatnim czasie do innych gatunków (*Abiotrophia* i *Granulicatella*), które bardzo często wykazują tolerancję penicyliny [tzn. najmniejsze stężenie bakteriobójcze (ang. *minimal bactericidal concentration*, MBC) jest znacznie wyższe niż najmniejsze stężenie hamujące (ang. *minimal inhibitory concentration*, MIC)]. Paciorkowce z grupy D tworzą zespół *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus*, w skład którego wchodzi flora fizjologiczna przewodu pokarmowego człowieka, a jeszcze niedawno były klasyfikowane jako *Streptococcus bovis*. Podobnie do paciorkowców jamy ustnej, wykazują one zazwyczaj wrażliwość na penicylinę G. Spośród enterokoków szczególnie wywołującymi IZW są *E. faecalis*, *E. faecium* i w mniejszym stopniu *E. durans*.

b. Infekcyjne zapalenie wsierdzia spowodowane przez gronkowce

Tradycyjnie gronkowcowe IZW zastawki własnej powodowane jest przez *S. aureus*, który najczęściej pozostaje wrażliwy na oksacylinę, przynajmniej w przypadku zakażeń pozaszpitalnych. Z kolei gronkowcowe IZW zastawki sztucznej jest najczęściej spowodowane przez gronkowce koagulazoujemne (ang. *coagulase-negative staphylococci*, CNS), które są odporne na oksacylinę. Mimo to w niedawnym badaniu 1779 przypadków IZW analizowanych retrospektywnie w 16 krajach, najczęstszym czynnikiem etiologicznym nie tylko IZW w ogóle, ale także IZW zastawki sztucznej był *S. aureus* [22]. Należy podkreślić, że CNS, a w szczególności *S. lugdunensis* mogą także powodować IZW zastawki własnej [29–31], które charakteryzuje się często ciężkim przebiegiem klinicznym.

2. Infekcyjne zapalenie wsierdzia z ujemnymi posiewami krwi z powodu wcześniejszej antybiotykoterapii

Powyższa sytuacja występuje u pacjentów, którzy z powodu niewyjaśnionej gorączki otrzymali antybiotyk, zanim zostały pobrane jakiegokolwiek posiewy krwi, a u których rozpoznanie IZW nie było brane pod uwagę. Zazwyczaj podejrzenie IZW stawiane jest dopiero w sytuacji nawrotów gorączki po zaprzestaniu leczenia antybiotykiem. Posiewy krwi mogą wówczas pozostawać ujemne przez wiele dni, a organizmami powodującymi chorobę w tym wypadku są najczęściej paciorkowce jamy ustnej lub CNS.

3. Infekcyjne zapalenie wsierdzia, któremu często towarzyszą ujemne posiewy krwi

Jest ono najczęściej spowodowane przez nietypowe organizmy, takie jak odmiana pokarmowa paciorkowców, nietypowe pałeczki Gram-ujemne z grupy HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* i *K. denitrificans*), bakterie z grupy *Brucella* i grzyby.

4. Infekcyjne zapalenie wsierdzia, któremu zawsze towarzyszą ujemne posiewy krwi

Jest ono powodowane przez bakterie wewnątrzkomórkowe, takie jak *Coxiella burnetti*, *Bartonella*, *Chlamydia* i jak wykazano ostatnio – *Tropheryma whipplei*, będąca czynnikiem etiologicznym choroby Whipple’a [32]. W sumie powyższe drobnoustroje odpowiadają nawet za 5% wszystkich przypadków IZW. W tej sytuacji rozpoznanie choroby uzależnione jest od testów serologicznych, hodowli komórkowych lub amplifikacji genów.

D. Patofizjologia

Śródbłonek zastawki

Prawidłowy śródbłonek zastawki serca jest odporny na kolonizację i zakażenie ze strony krążących bakterii. Mechaniczne naruszenie ciągłości śródbłonka prowadzi do ekspozycji znajdujących się pod nim białek macierzy pozakomórkowej, produkcji czynnika tkankowego oraz odkładania się w procesie gojenia włókniaka i płytek krwi. Powyższe niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia (ang. *non-bacterial thrombotic endocarditis*, NBTE) sprzyja przyleganiu bakterii oraz zakażeniu. Uszkodzenie śródbłonka może wynikać z urazów mechanicznych spowodowanych przez turbulentny przepływ krwi, obecności elektrod lub cewników, zapalenia, jak to ma miejsce w reumatycznym zapaleniu serca lub w zmianach zwyrodnieniowych występujących u osób starszych, a związanych ze stanem zapalnym, mikroowrzodzeniami lub mikrozatorami. Zmiany zwyrodnieniowe zastawek można uwidocznic w badaniu echokardiograficznym nawet u 50% pacjentów bez objawów powyżej 60. roku życia [33] oraz u podobnego odsetka chorych w podeszłym wieku z IZW. Stan ten może zwiększać ryzyko wystąpienia IZW u osób starszych.

Wystąpieniu IZW może także sprzyjać zapalenie śródbłonka bez towarzyszącego urazu zastawki. Miejscowy stan zapalny prowadzi do stymulacji komórek śródbłonka i ekspresji integryn z rodziny $\beta 1$ (bardzo późny antygen). Integryny są przezbłonowymi białkami łączącymi domeny pozakomórkowe ze szkieletem wewnątrzkomórkowym. Integryny z rodziny $\beta 1$ wiążą krążącą fibronektynę do powierzchni śródbłonka, podczas gdy *S. aureus* i niektóre inne drobnoustroje mają na powierzchni białka wiążące fibronektynę. A zatem, jeśli zaktywowane komórki śródbłonka wiążą fibronektynę, to utworzą powierzchnię adhezyjną dla krążących gronkowców. Po adhezji *S. aureus* aktywnie przedostaje się do komórek śródbłonka zastawki, w wyniku czego komórki bakterii mogą przetrwać i uchronić się przed mechanizmami obronnymi gospodarza lub antybiotykami, a także namnażać się i rozprzestrzeniać na odległe narządy [34]. Istnieją zatem przynajmniej dwa scenariusze pierwotnego zakażenia zastawek: jeden związany z uszkodzeniem śródbłonka w wyniku działania czynników fizycznych, co ułatwia zakażenie większością mikroorganizmów, oraz drugi – związany z nieuszkodzonymi czynnikami fizycznymi

śródbłonkiem, sprzyjający wystąpieniu IZW powodowanego przez *S. aureus* oraz inne zakażenie drobnoustrojami wewnątrzkomórkowymi.

Przejsiowa bakteriemia

Rola bakteriemii została ustalona na modelu zwierzęcym przy użyciu NBTE indukowanego za pomocą cewników. Istotne znaczenie mają zarówno wielkość bakteriemii, jak i zdolność patogenu do przylegania do uszkodzonych zastawek [35]. Co ważne, do bakteriemii nie dochodzi wyłącznie w wyniku procedur inwazyjnych, ale także w efekcie żucia i mycia zębów. Taka spontaniczna bakteremia ma niewielkie rozmiary i jest krótkotrwała [1–100 jednostek formowania kolonii (*colony-forming unit* – cfu)/ml krwi przez < 10 min], ale duża częstość jej występowania może tłumaczyć, dlaczego większość przypadków IZW nie jest związana z procedurami inwazyjnymi [26, 36].

Patogeny i mechanizmy obronne gospodarza

Typowe patogeny IZW (*S. aureus*, *Streptococcus spp.* i *Enterococcus spp.*) mają wspólną zdolność do przylegania do uszkodzonych zastawek, wyzwalania miejscowej aktywności prozakrzepowej oraz wykształcenia zakaźnych wegetacji, w których się znajdują [37]. Są one wyposażone w liczne domeny powierzchniowe, które pośredniczą w przyleganiu do cząsteczek macierzy gospodarza obecnych na uszkodzonych zastawkach (tj. fibrynogenu, fibronektyny, białek płytkowych) oraz stymulują aktywację płytek. Po kolonizacji bakterie, które uległy adhezji, muszą się uchronić przed mechanizmami obronnymi gospodarza. Bakterie Gram-dodatnie są odporne na układ dopełniacza. Mimo to mogą się stać obiektem ataku przeciwdrobnoustrojowych białek płytek krwi (ang. *platelet microbicidal protein*, PMP) produkowanych przez aktywowane płytki, które wykazują działanie zabójcze w stosunku do drobnoustrojów poprzez niszczenie ich błony komórkowej. Bakterie uzyskane od pacjentów z IZW są zawsze odporne na unieszkodliwienie zależne od PMP, podczas gdy podobne bakterie wyizolowane od chorych z innymi rodzajami zakażeń pozostają na nie wrażliwe [38]. A zatem cechą charakterystyczną patogenów wywołujących IZW jest oporność na mechanizm unieszkodliwiający zależny od PMP.

E. Metody zapobiegawcze

Dowody uzasadniające stosowanie profilaktyki antybiotykowej infekcyjnego zapalenia wsierdza w poprzednich wytycznych ESC

Zasady zapobiegania IZW zostały stworzone na podstawie badań obserwacyjnych z początku XX w. [39]. Główną hipotezą bazuje na założeniu, że bakteremia występu-

jąca w wyniku procedur medycznych jest w stanie wywołać IZW, zwłaszcza u chorych, u których występują czynniki predysponujące, a stosowanie w tej grupie pacjentów profilaktyki antybiotykowej może zapobiec IZW poprzez zminimalizowanie lub wyeliminowanie bakteriemii albo poprzez zmianę właściwości bakterii, co zmniejsza ich przyleganie do powierzchni śródbłonka. Zalecenia dotyczące profilaktyki są częściowo oparte na wynikach badań na modelach zwierzęcych, w których wykazano, że antybiotyki mogą zapobiec rozwinięciu się eksperymentalnego IZW po inokulacji bakterii [40].

Powody zmiany poprzednich zaleceń ESC

Celem Grupy Roboczej tworzącej obecne wytyczne było uniknięcie rozległego, nieopartego na dowodach stosowania antybiotyków u wszystkich chorych z grup ryzyka poddawanych zabiegom inwazyjnym oraz ograniczenie profilaktyki do pacjentów z grupy najwyższego ryzyka. Główne powody zmiany poprzednich zaleceń to:

1. Częstość występowania bakteriemii po zabiegach stomatologicznych oraz w trakcie codziennych, rutynowych czynności

Częstość występowania przejściowej bakteriemii po zabiegach stomatologicznych znacznie się różni i wynosi od 10 do 100% [41]. Może to być wynikiem zastosowania różnych metod analitycznych oraz sposobów pobierania próbek, co sugeruje ostrożną interpretację powyższych wyników. Jeszcze słabiej zbadana jest częstość występowania bakteriemii po innego rodzaju zabiegach medycznych. Z drugiej strony, przejściowa bakteremia opisywana jest jako częste zjawisko towarzyszące codziennym, rutynowym czynnościom, takim jak mycie zębów, stosowanie nitki dentystycznej lub żucie [42, 43]. Jest zatem prawdopodobne, że duży odsetek epizodów bakteriemii powodującej IZW wynika z codziennych, rutynowych czynności. Co więcej, u chorych ze złym stanem uzębienia bakteriamię stwierdza się niezależnie od zabiegów stomatologicznych, a odsetek pozabiegowej bakteriemii jest w tej grupie wyższy. Powyższe obserwacje podkreślają znaczenie właściwej higieny jamy ustnej oraz regularnych kontroli stomatologicznych w zapobieganiu IZW [44].

2. Ryzyko oraz korzyści związane z profilaktyką

Krytyczne znaczenie dla założenia, że profilaktyka antybiotykowa może skutecznie zapobiegać IZW u chorych z grupy stale podwyższonego ryzyka, mają następujące wnioski:

- (a) Stale podwyższone ryzyko IZW nie jest optymalnym parametrem oceny korzyści, jakie pacjent odnosi ze stosowania profilaktyki antybiotykowej podczas poszczególnych zabiegów. Lepszą miarą jest ryzyko związane z procedurą, wynoszące dla zabiegów stomatologicznych od 1 : 14 mln w populacji ogólnej do 1 : 95 tys. u chorych po przebytych IZW [45, 46]. Powyższe dane

- szacunkowe uwidaczniają dużą liczbę chorych, u których należałoby zastosować leczenie, aby uniknąć jednego przypadku IZW.
- (b) U większości pacjentów nie udaje się zidentyfikować konkretnej procedury poprzedzającej wystąpienie pierwszych objawów klinicznych IZW [26]. Wobec tego nawet jeśli skuteczność zbierania danych zbliży się do 100%, to powyższa informacja prowadzi do dwóch wniosków: (i) profilaktyka IZW może zabezpieczyć w najlepszym wypadku jedynie niewielki odsetek pacjentów [47]; oraz (ii) wydaje się, że bakteriami powodująca IZW u większości pacjentów ma inne pochodzenie.
- (c) Podanie antybiotyku niesie ze sobą niewielkie ryzyko reakcji anafilaktycznej. Do tej pory nie zanotowano jednak w piśmiennictwie śmiertelnego przypadku reakcji anafilaktycznej po doustnym podaniu amoksycyliny w profilaktyce IZW [48].
- (d) Masowe i często niewłaściwe stosowanie antybiotyków może prowadzić do pojawienia się mikroorganizmów opornych. Nie wiadomo jednak, do jakiego stopnia stosowanie antybiotyków w profilaktyce IZW przyczynia się do powszechnego problemu narastającej oporności.

3. Brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność profilaktyki infekcyjnego zapalenia wsierdza

Badania, w których analizowano skuteczność profilaktyki antybiotykowej w zapobieganiu lub modyfikowaniu bakteriemii u osób po zabiegach stomatologicznych, przynoszą sprzeczne wyniki [49, 50]. Dotychczas nie ma danych potwierdzających, że skrócenie czasu trwania lub częstotści bakteriemii po jakimkolwiek zabiegu medycznym prowadzi do zmniejszenia związanego z tym zabiegiem ryzyka wystąpienia IZW.

Brak wystarczających dowodów przemawiających za potrzebą profilaktyki antybiotykowej IZW obserwuje się także w badaniach typu *case-control* [36, 51, 52]. Nawet bardzo dokładne stosowanie się do ogólnie przyjętych zaleceń dotyczących profilaktyki może mieć niewielki wpływ na całkowitą liczbę przypadków IZW w populacji [52].

Co więcej, zagadnienie skuteczności profilaktyki antybiotykowej nie zostało nigdy przeanalizowane w prospektywnym i kontrolowanym badaniu klinicznym z randomizacją [53], a przekonanie o jej skuteczności wynika z niejednorodnych opinii ekspertów, danych z badań na modelach zwierzęcych, opisów przypadków, badań dotyczących wybranych aspektów całej hipotezy lub sprzecznych danych z badań obserwacyjnych.

Komisje do spraw wytycznych postępowania powołane ostatnio przez narodowe towarzystwa kardiologiczne dokonały krytycznej oceny dostępnych dowodów naukowych dotyczących tego zagadnienia [6, 9–11]. Mimo że poszczególne zalecenia tych komisji różnią się ostatecznym kształtem, doprowadziły one jednogłośnie i niezależnie do następujących czterech wniosków:

- (1) Dostępne dowody nie przemawiają za szerokim stosowaniem profilaktyki antybiotykowej zalecanej w poprzednich wytycznych.
- (2) Profilaktyka powinna zostać ograniczona do pacjentów z grupy najwyższego ryzyka (chorych o najwyższym ryzyku wystąpienia IZW i/lub o najwyższym ryzyku niepomyślnego przebiegu IZW).
- (3) W porównaniu z poprzednimi wytycznymi wskazania do profilaktyki antybiotykowej IZW powinny zostać ograniczone.
- (4) Decydujące znaczenie w zapobieganiu IZW mają dokładna higiena jamy ustnej oraz regularne kontrole stomatologiczne.

Zasady nowych zaleceń ESC

Mimo że w opublikowanych ostatnio wytycznych zaproponowano ograniczenie profilaktyki do pacjentów o zwiększonym ryzyku niepomyślnego przebiegu IZW [6] lub nawet zniesienie profilaktyki antybiotykowej we wszystkich grupach chorych [12], Grupa Robocza postanowiła: – zachować zasadę stosowania profilaktyki antybiotykowej podczas zabiegów zwiększających ryzyko IZW u pacjentów z towarzyszącymi stanami kardiologicznymi predysponującymi do wystąpienia choroby, *ale jednocześnie* – ograniczyć wskazania do chorych z grupy najwyższego ryzyka IZW (Tabela 4.) poddawanych zabiegom o najwyższym ryzyku wystąpienia IZW (Tabela 5.).

1. Pacjenci o najwyższym ryzyku wystąpienia infekcyjnego zapalenia wsierdza (Tabela 4.)

Do tej grupy należą trzy kategorie pacjentów:

- (a) Pacjenci ze sztuczną zastawką lub ze sztucznym materiałem stosowanym do operacji naprawczej zastawki – wymienieni chorzy mają podwyższone ryzyko wystąpienia IZW, są narażeni na większą śmiertelność w związku z IZW oraz częściej występują u nich powikłania choroby w porównaniu z pacjentami z zastawkami własnymi zarażonymi tym samym drobnoustrojem [54, 55].
- (b) Pacjenci po przebytych IZW – w tej grupie także występuje większe ryzyko pojawienia się nowego IZW, większa śmiertelność oraz większa częstość powikłań w porównaniu z pacjentami z pierwszym epizodem IZW [56, 57].
- (c) Pacjenci z wrodzoną wadą serca (CHD), a szczególnie chorzy ze złożoną, siniczą wadą serca oraz pacjenci z paliatywnymi połączeniami, conduitami oraz innego rodzaju protezami pozostającymi w wyniku operacji [58, 59]. Po operacji chirurgicznej, po której nie pozostają defekty rezydualne, Grupa Robocza zaleca profilaktykę przez pierwsze 6 miesięcy, do momentu pokrycia się śródbłonką sztucznych materiałów.

Wytyczne AHA zalecają profilaktykę antybiotykową u pacjentów poddanych transplantacji serca, u których pojawia się wada zastawkowa [6], ale tego rodzaju postępo-

Tabela 4. Stany kardiologiczne najwyższego ryzyka infekcyjnego zapalenia wsierdza, przy których zaleca się profilaktykę w przypadku zabiegu wysokiego ryzyka

Zalecenia: profilaktyka	Klasa ^a	Poziom ^b
Zastosowanie profilaktyki antybiotykowej należy rozważyć wyłącznie u pacjentów najwyższego ryzyka IZW, takich jak:	IIa	C
1. Pacjenci ze sztuczną zastawką lub sztucznym materiałem użytym do operacji naprawczej zastawki		
2. Pacjenci po przebyciu IZW		
3. Pacjenci z wrodzoną wadą serca		
a. sinicza wrodzona wada serca, bez korekcji chirurgicznej lub z obecnością defektów rezydualnych, połączeń paliatywnych oraz conduitów		
b. wrodzona wada serca po korekcji całkowitej z obecnością sztucznego materiału umieszczonego w wyniku operacji kardiologicznej lub zabiegu przeszskórnego do 6 miesięcy od zabiegu		
c. utrzymywanie się defektu rezydualnego w miejscu wszczęcia sztucznego materiału lub urządzenia podczas operacji kardiologicznej lub zabiegu przeszskórnego		
Profilaktyka antybiotykowa nie jest obecnie zalecana w przypadku innych postaci choroby wrodzonej lub zastawkowej serca	III	C

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

wanie nie znajduje silnego potwierdzenia w dowodach naukowych. Co prawda w przypadku wystąpienia IZW u chorych po przeszczepie istnieje wysokie ryzyko niepomyślnego przebiegu, ale prawdopodobieństwo IZW wynikającego z zabiegów stomatologicznych jest w tej grupie bardzo małe [60]. Grupa Robocza ESC nie zaleca zatem profilaktyki w wymienionej sytuacji.

Profilaktyka nie jest zalecana w żadnej innej postaci choroby zastawek własnych (w tym w najczęściej spotykanych stanach, takich jak: dwupłatkowa zastawka aortalna, wypadanie płatków zastawki mitralnej oraz zwężenie zastawki aortalnej z obecnością zwapnień).

Tabela 6. Zalecenia dotyczące profilaktyki dla zabiegów stomatologicznych o zwiększonym ryzyku

Sytuacja kliniczna	Antybiotyk	Pojedyncza dawka 30–60 min przed zabiegiem	
		Osoby dorosłe	Dzieci
Brak alergii na penicylinę lub ampicylinę	Amoksylicyna lub ampicylina*	2 g p.o. lub i.v.	50 mg/kg p.o. lub i.v.
Alergia na penicylinę lub ampicylinę	Klindamycyna	600 mg p.o. lub i.v.	20 mg/kg p.o. lub i.v.

Cefalosporyny nie powinny być stosowane u pacjentów z reakcją anafilaktyczną, obrzękiem naczyniowym lub pokrzywką po przyjęciu penicyliny lub ampicyliny.

* Alternatywnie cefaleksyna 2 g i.v. lub 50 mg/kg i.v. u dzieci, cefazolina lub ceftriakson 1 g i.v. u osób dorosłych lub 50 mg/kg i.v. u dzieci.

Tabela 5. Zalecenia dotyczące profilaktyki infekcyjnego zapalenia wsierdza u pacjentów najwyższego ryzyka w zależności od rodzaju zabiegu zwiększającego ryzyko

Zalecenia: profilaktyka	Klasa ^a	Poziom ^b
A – Zabiegi stomatologiczne: Profilaktykę antybiotykową należy rozważyć w przypadku zabiegów stomatologicznych obejmujących manipulacje dotyczące dziąsła oraz okolicy przywierzchołkowej zębów lub perforację śluzówki jamy ustnej	IIa	C
Profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana w przypadku miejscowego wstrzyknięcia środka znieczulającego w niezakażoną tkankę, usuwania szwów, wykonywania zdjęć RTG zębów, zakładania lub dopasowywania aparatów i innych urządzeń ortodontycznych lub prostodontycznych. Profilaktyki nie zaleca się także w trakcie gojenia po wypadnięciu zęba mlecznego oraz po urazie obejmującym wargi lub błonę śluzową jamy ustnej	III	C
B – Zabiegi na drogach oddechowych*: Profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana przed zabiegami na drogach oddechowych, w tym przed bronchoskopią lub laryngoskopią, intubacją donosową lub dotchawiczą	III	C
C – Zabiegi na drogach pokarmowych lub moczowo-płciowych*: Profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana przed gastroskopią, kolonoskopią, cystoskopią oraz przed przezprzeżytkowym badaniem echokardiograficznym	III	C
D – Zabiegi na skórze i tkankach miękkich*: Profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana przed żadnym zabiegiem	III	C

^a klasa zaleceń

^b poziom wiarygodności

* Postępowanie w przypadku obecności infekcji zostało opisane w tekście.

2. Zabiegi najwyższego ryzyka (Tabela 5.)

a. Zabiegi stomatologiczne

Procedury o podwyższonym ryzyku to zabiegi na dziąśle i okolicy okołowierzchołkowej zęba lub naruszenie śluzówki jamy ustnej (w tym usuwanie kamienia nazębnego

oraz leczenie kanałowe). Zastosowanie profilaktyki należy rozważyć jedynie u pacjentów wymienionych w Tabeli 4. poddawanych którejkolwiek z tych procedur, a w innych okolicznościach nie jest ono zalecane. Głównym celem profilaktyki antybiotykowej u tych pacjentów są paciorkowce jamy ustnej. W Tabeli 6. podsumowano główne schematy profilaktyki antybiotykowej zalecane przed zabiegami dentystycznymi. Niejasny pozostaje wpływ wzrastającej oporności wymienionych organizmów na skuteczność profilaktyki antybiotykowej.

Nie zaleca się stosowania fluorochinolonów oraz glikopeptydów z uwagi na ich nieokreśloną skuteczność oraz potencjalne indukowanie oporności.

b. Inne zabiegi podwyższonego ryzyka

Brakuje dobitnych dowodów, że bakteremia wynikająca z zabiegów na drogach oddechowych, pokarmowych, moczowo-płciowych, zabiegów dermatologicznych lub na układzie mięśniowo-szkieletowym powoduje IZW. Nie zaleca się zatem profilaktyki u pacjentów poddawanych tego rodzaju procedurom.

i. Zabiegi na drogach oddechowych. U pacjentów wymienionych w Tabeli 4. poddawanych inwazyjnym zabiegom na drogach oddechowych w celu leczenia rozpoznanego zakażenia, np. drenażu ropnia, należy wdrożyć antybiotykoterapię zawierającą penicylinę przeciwgronkowcową lub cefalosporynę. Chorzy nietolerujący beta-laktamów powinni otrzymać wankomycynę. W razie podejrzenia lub potwierdzenia infekcji wywołanej przez szczep *S. aureus* oporny na metycylinę (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) należy włączyć wankomycynę lub inny odpowiedni antybiotyk.

ii. Zabiegi na drogach pokarmowych lub moczowo-płciowych. W przypadku rozpoznania infekcji lub wskazań do antybiotykoterapii w celu zapobiegnięcia zakażeniu rany lub posocznicy w związku z zabiegami na drogach pokarmowych lub moczowo-płciowych u chorych wymienionych w Tabeli 4. – zasadne wydaje się uwzględnienie w antybiotykoterapii leków skierowanych przeciwko enterokokom, np. ampicyliny, amoksycyliny lub wankomycyny. Wankomycynę należy stosować jedynie u chorych nietolerujących beta-laktamów. W razie podejrzenia lub potwierdzenia infekcji wywołanej przez oporny szczep enterokoków zaleca się konsultację specjalisty z dziedziny chorób zakaźnych.

iii. Zabiegi dermatologiczne oraz na układzie mięśniowo-szkieletowym. U pacjentów wymienionych w Tabeli 4. poddawanych zabiegom chirurgicznym na zakażonej skórze (w tym ropni jamy ustnej), elementach skóry lub układzie mięśniowo-szkieletowym zasadne jest zastosowanie w ramach antybiotykoterapii leków skierowanych przeciwko gronkowcom oraz paciorkowcom beta-hemolizującym, ta-

kich jak penicylina przeciwgronkowcowa lub cefalosporyna. U chorych nietolerujących beta-laktamów można zastosować wankomycynę lub klindamycynę. W razie podejrzenia lub potwierdzenia infekcji wywołanej przez MRSA należy podać wankomycynę lub inny odpowiedni antybiotyk.

iv. Kolczykowanie i tatuowanie ciała. Częstość poddawania się wymienionym zabiegom wykazuje tendencję wzrostową w społeczeństwie i może stanowić problem, zwłaszcza u osób z CHD, u których występuje zwiększone ryzyko IZW. Wzrasta liczba opisów przypadków, w których do IZW doszło po zabiegu kolczykowania lub tatuowania ciała [61], zwłaszcza gdy kolczykowanie dotyczy języka [62, 63], aczkolwiek wyciąganie wniosków na podstawie publikacji może prowadzić do przeszacowania rzeczywistego problemu. Miliony osób na całym świecie poddają się bowiem zabiegom kolczykowania i tatuowania ciała, a CHD dotyczy jedynie 1% populacji ogólnej. Do chwili obecnej nie ma danych dotyczących (a) zapadalności na IZW po tego rodzaju zabiegach i (b) skuteczności profilaktyki antybiotykowej. Podstawowe znaczenie ma edukacja pacjentów o zwiększonym ryzyku IZW, a kolczykowanie lub tatuowanie ciała powinny być odradzane. Przy wykonywaniu tego rodzaju zabiegów należy ściśle przestrzegać zasad sterylności, ale profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana.

v. Operacje na sercu i na naczyniach. Ze względu na podwyższone ryzyko oraz niepomyślny przebieg infekcji należy rozważyć okołoperacyjne stosowanie profilaktyki antybiotykowej u chorych poddawanych wszczępieniu sztucznej zastawki, protezy wewnątrzczaszykowej lub innego rodzaju materiału obcego. Najczęstszymi drobnoustrojami odpowiedzialnymi za wczesne (< 1 roku od operacji) zakażenie sztucznej zastawki są CNS oraz *S. aureus*. Profilaktykę należy rozpocząć bezpośrednio przed procedurą, powtórzyć w razie przedłużania się zabiegu oraz zakończyć po upływie 48 godz. od operacji. Zaleca się, aby przynajmniej na 2 tygodnie przed wszczępieniem sztucznej zastawki lub innego rodzaju obcego materiału wewnątrzczaszykowego lub wewnątrzczaszykowego wyeliminować wszystkie potencjalne źródła posocznicy związanej z chorobami zębów, chyba że zabieg jest wykonywany w trybie pilnym.

vi. Zabiegi związane z opieką zdrowotną prowadzące do IZW. Stanowią one do 30% wszystkich przypadków IZW i charakteryzują się wzrastającą częstością występowania oraz niekorzystnym rokowaniem, co sprawia, że są istotnym problemem zdrowotnym [64]. Mimo że nie zaleca się rutynowego stosowania profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej przed większością zabiegów inwazyjnych w celu zmniejszenia częstości zakażeń, to należy bezwzględnie przestrzegać zasad aseptyki w trakcie wprowadzania i utrzymywania cewników dożylnych oraz w trakcie jakichkolwiek procedur inwazyjnych.

Ograniczenia i konsekwencje nowych zaleceń ESC

Członkowie Grupy Roboczej zdają sobie sprawę, że powyższe uaktualnienie zaleceń drastycznie zmienia od dawna utrwalone praktyki lekarzy, kardiologów, stomatologów oraz ich pacjentów. Ze względów etycznych w każdym wypadku przed podjęciem ostatecznej decyzji należy przedyskutować z chorym potencjalne korzyści oraz szkody wynikające z zastosowania profilaktyki antybiotykowej. Wielu pacjentów po otrzymaniu wyczerpujących wyjaśnień i wnikliwej dyskusji może wyrażać chęć kontynuowania profilaktyki antybiotykowej, a decyzję taką należy uszanować. Lekarze mogą także niestudownie obawiać się sporów sądowych wynikających z zaprzestania stosowania profilaktyki [65], dlatego stosowanie się do zaakceptowanych wytycznych powinno być chronione prawnie [66].

Na zakończenie należy podkreślić, że obecne zalecenia nie są oparte na właściwych dowodach, a odzwierciedlają stanowisko opracowane na podstawie opinii ekspertów. Ponieważ zarówno poprzednie wytyczne, jak i zaproponowane obecnie modyfikacje nie są oparte na mocnych przesłankach, Grupa Robocza zaleca perspektywną ocenę nowych wytycznych po ich wprowadzeniu, w celu określenia, czy ograniczenie stosowania profilaktyki wiąże się ze zmianą zapadalności na IZW.

Podsumowując – Grupa Robocza proponuje ograniczenie profilaktyki antybiotykowej do pacjentów z najwyższym ryzykiem IZW poddawanych zabiegom stomatologicznym o najwyższym ryzyku. Bardzo ważną rolę w zmniejszaniu ryzyka IZW odgrywają dokładna higiena jamy ustnej oraz regularne kontrole stomatologiczne.

W celu zmniejszenia częstości występowania IZW związanego z opieką medyczną zaleca się stosowanie zasad aseptyki podczas używania cewników dożylnych oraz w trakcie wszelkich procedur inwazyjnych.

F. Rozpoznanie

Obraz kliniczny

Złożona natura oraz zmieniający się profil epidemiologiczny IZW sprawiają, że choroba ta stanowi wyzwanie diagnostyczne [67]. Wywiad chorobowy w IZW jest bardzo zróżnicowany i zależy od drobnoustroju wywołującego chorobę, obecności lub braku innej choroby serca oraz od obrazu klinicznego. Infekcyjne zapalenie wsierdzia należy zatem podejrzewać w wielu bardzo różnych sytuacjach klinicznych (Tabela 7.). Może się ono objawiać jako ostra, szybko postępująca infekcja, ale także jako choroba podostra lub przewlekła z niewysoką gorączką oraz niespecyficznymi objawami, które mogą zaburzyć lub udaremnić wstępną ocenę. Chorzy trafiają do różnego rodzaju specjalistów, którzy mogą rozważać szereg alternatywnych rozpoznań, obejmujących przewlekłą infekcję, choroby reumatologiczne i autoimmunologiczne lub nowotwór złośliwy. W postępowaniu diagnostycznym zaleca się wczesną konsultację specjalisty z dziedziny chorób zakaźnych lub kardiologa.

Do 90% pacjentów skarży się na gorączkę, często z towarzyszącymi dreszczami, spadkiem łaknienia oraz utratą masy ciała. Szmer nad sercem stwierdza się nawet u 85% pacjentów. Klasyczne, książkowe oznaki choroby mogą być wciąż obserwowane w rozwijających się rejo-

Tabela 7. Obraz kliniczny infekcyjnego zapalenia wsierdzia

Infekcyjne zapalenie wsierdzia należy podejrzewać w wymienionych przypadkach

1. Nowy szmer niedomykalności zastawkowej
2. Incydenty zatorowe o nieznanym przyczynie
3. Posocznica o nieznanym przyczynie (zwłaszcza związana z organizmem typowym dla IZW)
4. Gorączka – najczęstszy objaw IZW*
Infekcyjne zapalenie wsierdzia należy podejrzewać, jeśli gorączka jest związana z:
 - a. obecnością sztucznego materiału w sercu (np. sztucznej zastawki, stymulatora, wszczepialnego defibrylatora, chirurgicznie wytworzonego tunelu lub wszczepionego konduitu)
 - b. przebyciem IZW
 - c. wywiadem zastawkowej lub wrodzonej choroby serca
 - d. innym czynnikiem predysponującym do IZW (np. upośledzoną odpornością, stosowaniem narkotyków dożylnych)
 - e. predyspozycją i nieodległym zabiegiem prowadzącym do bakteriemii
 - f. danymi wskazującymi na zastoinową niewydolność serca
 - g. nowymi zaburzeniami przewodzenia sercowego
 - h. dodatnimi posiewami krwi dla typowych organizmów wywołujących IZW lub dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku gorączki Q (zmiany mikrobiologiczne mogą wyprzedzać manifestację sercową)
 - i. zjawiskami naczyniowymi lub immunologicznymi: zdarzeniami zatorowymi, plamkami Rotha, krwawieniem pod paznokciowym, zmianami Janeway'a, guzkami Oslera
 - j. ogniskowymi lub niespecyficznymi objawami neurologicznymi
 - k. obecnością zatorowości płucnej lub naciekami zapalnymi w płucach (prawostronne IZW)
 - l. ropniami obwodowymi (w nerce, śledzionie, mózgu, kręgosłupie) o nieznanym przyczynie

*Uwaga: gorączka może nie występować u osób starszych, po wcześniejszym leczeniu antybiotykami, u pacjentów z upośledzoną odpornością oraz w IZW wywołanym przez mniej zjadliwe lub nietypowe organizmy.

nach świata, ale w innych częściach globu zmiany obwodowe są coraz mniej powszechne, gdyż pacjenci zgłaszają się najczęściej we wczesnej fazie choroby. Mimo to zarówno zjawiska naczyniowe, jak i immunologiczne, takie jak wylewy pod paznokciowe, plamki Rotha czy kłębuszkowe zapalenie nerek, są wciąż często spotykane, a zatętnienie do mózgu, płuc czy śledziony występują u 30% pacjentów,

Tabela 8. Znaczenie badania echokardiograficznego w infekcyjnym zapaleniu wsierdza

Zalecenia: badanie echokardiograficzne	Klasa ^a	Poziom ^b
A – Rozpoznanie:		
1. Badanie TTE jest zalecane jako badanie obrazowe pierwszego wyboru przy podejrzeniu IZW	I	B
2. Badanie TEE jest zalecane u pacjentów z dużym klinicznym prawdopodobieństwem IZW i prawidłowym TTE	I	B
3. Powtórzenie badania TTE lub TEE jest zalecane po 7–10 dniach w przypadku ujemnego wyniku badania wyjściowego, jeśli prawdopodobieństwo kliniczne IZW pozostaje wysokie	I	B
4. Badanie TEE należy rozważyć u większości dorosłych pacjentów z podejrzeniem IZW, nawet w przypadku dodatniego wyniku badania TTE, z uwagi na lepszą czułość i swoistość tej techniki obrazowania, zwłaszcza w odniesieniu do rozpoznania ropni i pomiarów wielkości wegetacji	IIa	C
5. Badanie TEE nie jest zalecane u pacjentów z niskim prawdopodobieństwem klinicznym IZW, u których wykonano dobrej jakości badanie TEE, którego wynik jest ujemny	III	C
B – Monitorowanie leczenia:		
1. Powtórne badania TTE i TEE są zalecane tak szybko, jak tylko jest to możliwe, przy podejrzeniu nowych powikłań IZW (nowy szmer, zatorowość, przetrwala gorączka, niewydolność serca, ropień, blok przedsionkowo-komorowy)	I	B
2. Powtórzenie badania TTE i TEE należy rozważyć w trakcie monitorowania niepowikłanego IZW w celu wykrycia nowych, niemych powikłań oraz obserwacji wielkości wegetacji. Moment oraz sposób wykonania (TTE lub TEE) powtórnego badania echokardiograficznego zależą od zmian wyjściowych, rodzaju drobnoustroju oraz wstępnej odpowiedzi na leczenie	IIa	B
C – Śródoperacyjne badanie echokardiograficzne:		
Śródoperacyjne badanie echokardiograficzne jest zalecane u każdego chorego na IZW wymagającego operacji	I	C
D – Po zakończeniu leczenia:		
Badanie TTE jest zalecane po zakończeniu antybiotykoterapii w celu oceny morfologii i czynności serca oraz zastawek	I	C

^a Klasa zaleceń

^b Poziom wiarygodności

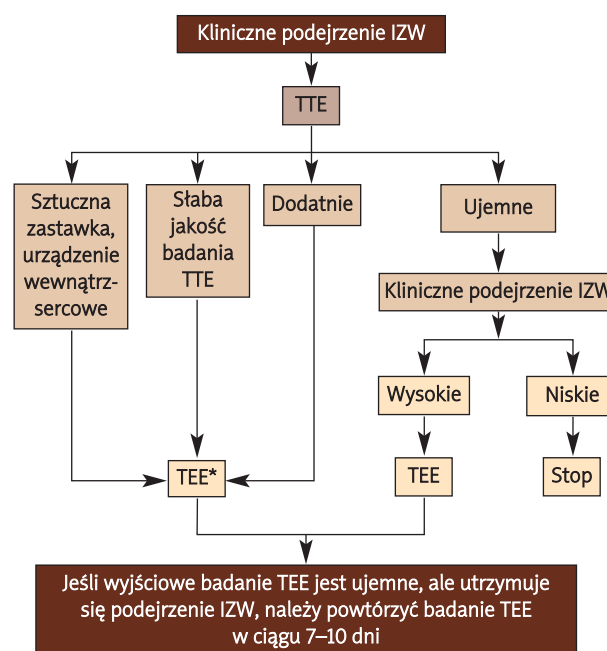
TEE – badanie echokardiograficzne przezprzetykowe, TTE – badanie echokardiograficzne przezklatkowe

będąc często pierwszym objawem IZW [68]. U pacjenta gorączkującego prawdopodobieństwo choroby może wzrosnąć wraz z potwierdzeniem obecności laboratoryjnych oznak infekcji, takich jak podwyższone stężenie białka C-reaktywnego lub wyższy odczyn Biernackiego, leukocytoza, niedokrwistość czy krwinkomocz [3]. Oznaki te nie są jednak wystarczająco swoiste i nie zostały uwzględnione przy tworzeniu obecnych kryteriów diagnostycznych [7].

Nietypowy obraz kliniczny spotyka się często u osób starszych lub pacjentów z upośledzoną odpornością [69], u których rzadziej w porównaniu z osobami młodszymi występuje gorączka. Podstawowe znaczenie w tych i innych grupach chorych wysokiego ryzyka ma zatem duża czułość diagnostyczna oraz szerokie wskazania do wykonania badań mających na celu wykluczenie IZW.

Badanie echokardiograficzne

Badania echokardiograficzne przezklatkowe i przezprzetykowe (ang. *transthoracic echocardiography*, TTE; *transoesophageal echocardiography*, TEE) są obecnie stosowane powszechnie, a ich rola w rozpoznawaniu, leczeniu i monitorowaniu przebiegu IZW została szczegółowo określona [70].



Rycina 1. Wskazania do badania echokardiograficznego przy podejrzeniu IZW

IZW – infekcyjne zapalenie wsierdza, TEE – badanie echokardiograficzne przezprzetykowe, TTE – badanie echokardiograficzne przezklatkowe.

* Badanie TEE nie jest bezwzględnie wymagane w przypadku izolowanego prawostronnego IZW zastawki własnej przy dobrej jakości obrazów uzyskanych w badaniu TTE oraz obecności jednoznacznych zmian w badaniu echokardiograficznym.

Badanie echokardiograficzne musi być wykonane natychmiast po postawieniu podejrzenia IZW. Przydatność TTE i TEE zmniejsza się w przypadku nieukierunkowanego stosowania obu badań, ale ich właściwe zastosowanie w połączeniu z prostymi kryteriami klinicznymi poprawia wartość diagnostyczną [71] (Rycina 1). Wyjątkiem są pacjenci z bakterią spowodowaną przez *S. aureus*. W tej sytuacji rutynowe badanie echokardiograficzne jest uzasadnione ze względu na częstość występowania IZW, zjadliwość bakterii oraz niszczące skutki potwierdzonej infekcji wewnątrzsercowej [13, 72].

Trzy zmiany obserwowane w badaniu echokardiograficznym tworzą główne kryteria rozpoznawania IZW: vegetację, ropnie, wyprucie się sztucznej zastawki (definicje anatomiczne i echokardiograficzne wymienionych zmian znajdują się w Tabeli 9).

Czułość diagnostyczna TTE mieści się w granicach 40–63%, a TEE 90–100% [73]. Pomimo to rozpoznanie IZW może być utrudnione w przypadku zajęcia urządzeń wewnątrzsercowych, nawet przy użyciu TEE. Uwidocznienie vegetacji może się nie powieść, jeśli wcześniej występowały zaawansowane zmiany zastawkowe (w tym wypadanie płata zastawki mitralnej, zwapnienia zastawki w wyniku procesów zwyrodnieniowych, obecność sztucznej zastawki), przy niewielkich rozmiarach vegetacji (< 2 mm), braku vegetacji we wczesnym etapie choroby (lub jeśli stały się one materiałem zatorowym) oraz w przypadku IZW bez obecności vegetacji. Zmiany sprawiające wrażenie vegetacji mogą być obserwowane w przypadku zmian degeneracyjnych lub zwyrodnienia śluzakowatego zastawek, w toczniu reumatoidalnym układowym (zapalenie wsierdzia Libmana-Sacksa) lub reumatoidalnym zapaleniu stawów, pierwotnym zespole antyfosfolipidowym, zakrzepicy zastawek, zaawansowanej chorobie nowotworowej (marantyczne zapalenie wsierdzia), pęknięciu nici ścięgnistych oraz przy współwystępowaniu małych guzów wewnątrzsercowych (zazwyczaj włókniaków brodawczakowatych – *fibroelastomata*).

Trudne do uwidocznienia mogą być także małe ropnie, szczególnie w najwcześniejszej fazie choroby, w okresie pooperacyjnym oraz u chorych ze sztuczną zastawką (zwłaszcza w pozycji mitralnej) [74].

Jeśli wynik badania wstępnego jest ujemny i utrzymuje się wysoki stopień klinicznego podejrzenia IZW, należy powtórzyć TTE lub TEE po upływie 7–10 dni albo nawet wcześniej w przypadku infekcji spowodowanej przez *S. aureus*.

Dodatkowe badanie echokardiograficzne rzadko bywa pomocne, dostarcza wraz z drugą lub trzecią oceną niewielu nowych informacji. Wymagane jest jednak monitorowanie echokardiograficzne pod kątem oceny powikłań i odpowiedzi na leczenie (Tabela 8).

Inne zdobycze technologii obrazowania mają dotychczas niewielkie znaczenie w codziennej praktyce klinicznej. Zastosowanie obrazowania harmonicznego umożliwiło poprawę jakości obrazów [76], podczas gdy rola echokardiografii trójwymiarowej oraz alternatywnych metod obrazowania [tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*, CT), obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI), pozytronowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*, PET) oraz diagnostyka izotopowa] pozostaje nieokreślona. Ostatnio wykazano dobre wyniki zastosowania wielorzędowej CT w ocenie zmian zastawkowych towarzyszących IZW w porównaniu z TEE, w szczególności w odniesieniu do okołozastawkowej rozległości ropni oraz tętniaków rzekomych [77].

Diagnostyka mikrobiologiczna

1. Posiewy krwi

Dodatnie posiewy krwi pozostają nadal podstawą rozpoznania. Trzy próbki krwi po 10 ml każda, pobrane z żyły obwodowej, z zachowaniem szczególnej sterylności (inkubowane w warunkach tlenowych i beztlenowych) zazwyczaj wystarczają do zidentyfikowania typowego drobnoc

Tabela 9. Definicje anatomiczne i echokardiograficzne

	Operacja lub sekcja zwłok	Echokardiografia
Wegetacja	Zakażona masa przytwierdzona do struktury wsierdzia lub występująca na wszczepionym do serca materiale	Ruchoma lub nieruchoma masa wewnątrzsercowa na zastawce lub innych strukturach wsierdzia lub na wszczepionym do serca materiale
Ropień	Jama okołozastawkowa z obecnością martwicy i materiału ropnego niekomunikująca się ze światłem układu sercowo-naczyniowego	Pogrubiaty, niehomogeny obszar okołozastawkowy o zwiększonej lub zmniejszonej echogeniczności
Tętniak rzekomy	Jama okołozastawkowa komunikująca się ze światłem układu sercowo-naczyniowego	Pulsująca, nieechogeniczna przestrzeń okołozastawkowa z obecnością przepływu w kolorowym doplerze
Perforacja	Przerwanie ciągłości tkanki wsierdzia	Przerwanie ciągłości tkanki wsierdzia widoczne w badaniu przepływu w kolorowym doplerze
Przetoka	Połączenie między dwiema sąsiadującymi jamami w wyniku perforacji	Połączenie między dwoma sąsiadującymi jamami w wyniku perforacji widoczne w kolorowym doplerze
Tętniak zastawki	Workowate uwypuklenie się tkanki zastawki	Workowate uwypuklenie się tkanki zastawki
Wyprucie się sztucznej zastawki	Wyprucie się protezy	Niedomykalność okołozastawkowa widoczna w badaniu TTE lub TEE, z lub bez przemieszczania się protezy

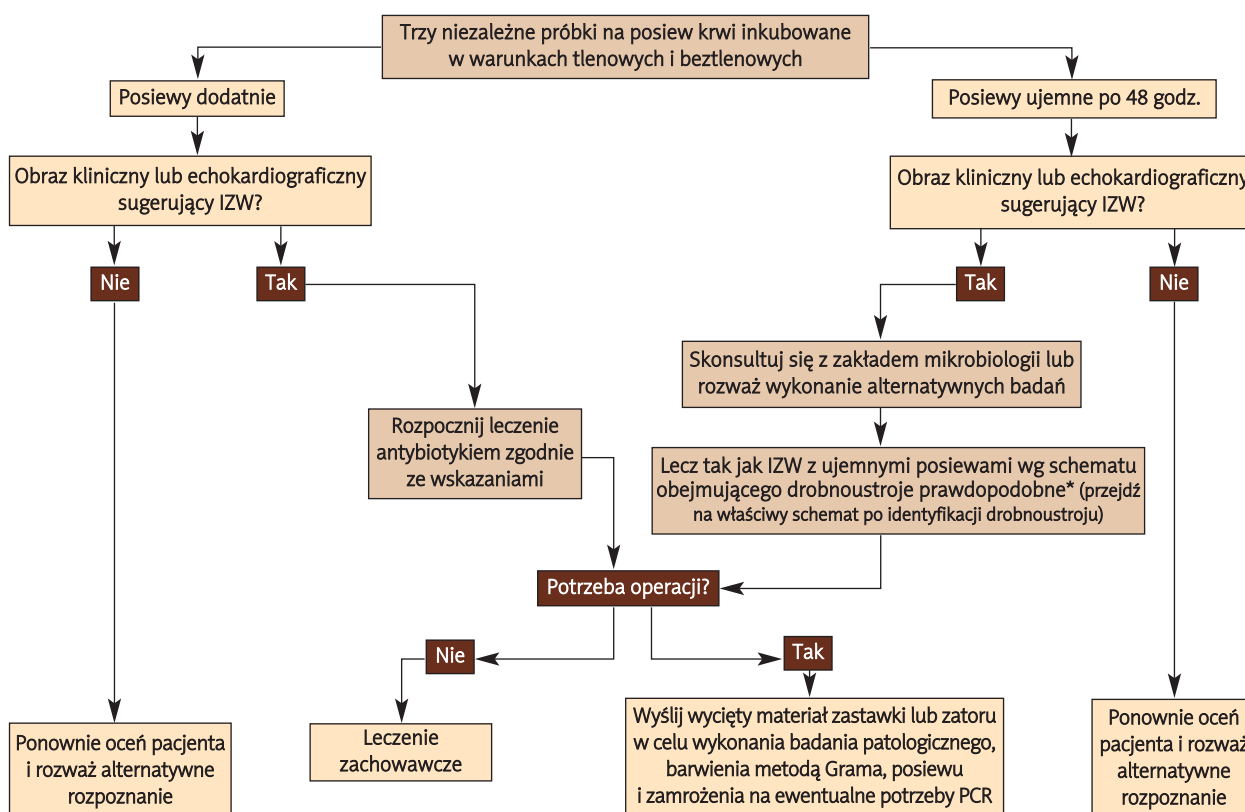
ustroju. Przydatność diagnostyczna kolejnych próbek jest niewielka [78]. Należy unikać pobierania próbek z cewników założonych do żył centralnych z powodu wysokiego ryzyka zanieczyszczenia (zazwyczaj fałszywie dodatnie wyniki powodowane przez gronkowce) oraz błędnych wyników. Oczywiście wydaje się konieczność pobrania posiewów przed włączeniem antybiotykoterapii, aczkolwiek rejestry oceniające obecną praktykę pokazują częste naruszanie tej reguły [79, 80]. W przypadku IZW bakteriami jest praktycznie stała, co ma dwie implikacje: (1) nie ma przesłanek dla opóźniania wykonania posiewów krwi do momentu wystąpienia szczytu gorączki; oraz (2) potencjalnie wszystkie posiewy krwi (lub ich większość) są dodatnie. W związku z tym do pojedynczego dodatniego wyniku posiewu krwi należy podchodzić z dystansem, zwłaszcza w obliczu potencjalnych zanieczyszczeń takimi drobnoustrojami, jak CNS lub maczugowce.

Mimo że IZW powodowane przez beztlenowce należą do rzadkości, posiewy krwi należy inkubować zarówno w warunkach tlenowych, jak i beztlenowych, co ma na celu wykrycie takich organizmów, jak gatunki *Bacteriodes* czy *Clostridium*. Jeśli posiewy pozostają ujemne przez 5 dni, identyfikację organizmu o szczególnych wymaga-

niach wzrostowych może umożliwić podhodowla na szalkach z agarem czekoladowym. Długotrwała hodowla związana jest z większym ryzykiem zanieczyszczenia i na tym etapie należy rozważyć zastosowanie alternatywnych technik (lub alternatywne rozpoznanie) [81]. Proponowany schemat identyfikacji drobnoustroju odpowiedzialnego za IZW z dodatnim i ujemnym posiewem został przedstawiony na Rycinie 2.

2. Infekcyjne zapalenie wsierdza z ujemnym posiewem krwi i organizmy nietypowe

Infekcyjne zapalenie wsierdza z ujemnym posiewem krwi (ang. *blood-culture negative infective endocarditis*, BCNIE) stanowi 2,5–31% przypadków IZW, co często opóźnia rozpoznanie oraz rozpoczęcie leczenia i istotnie wpływa na jego efekt kliniczny [82]. BCNIE pojawia się najczęściej w konsekwencji uprzedniego leczenia antybiotykami, co podkreśla potrzebę odstawienia antybiotyków oraz powtórzenia posiewów krwi w tej sytuacji. Coraz częściej spotyka się zakażenie organizmami o szczególnych wymaganiach wzrostowych i ograniczonej zdolności do proliferacji w tradycyjnych warunkach hodowlanych lub wymagających specjalnych narzędzi diagnostycznych (patrz Część C) [83].



Rycina 2. Rozpoznanie mikrobiologiczne w infekcyjnym zapaleniu wsierdza z dodatnimi i ujemnymi posiewami krwi

IZW – infekcyjne zapalenie wsierdza, PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy.

* Jeśli drobnoustrój pozostaje niezidentyfikowany, a pacjent jest stabilny, należy rozważyć odstawienie antybiotyków oraz powtórzenie posiewów krwi.

Tabela 10. Procedury diagnostyczne dla rzadkich przyczyn infekcyjnego zapalenia wsierdza z ujemnymi posiewami

Patogen	Procedura diagnostyczna
<i>Brucella</i> spp.	Posiewy krwi; badanie serologiczne; posiew, badanie immunohistologiczne i PCR materiału z operacji
<i>Coxiella burnetii</i>	Badanie serologiczne (IgG fazy 1 > 1 : 800); posiew tkanki, badanie immunohistologiczne i PCR materiału z operacji
<i>Bartonella</i> spp.	Posiewy krwi; badanie serologiczne; posiew, badanie immunohistologiczne i PCR materiału z operacji
<i>Tropheryma whipplei</i>	Badanie histologiczne i PCR materiału z operacji
<i>Mycoplasma</i> spp.	Badanie serologiczne; posiew, badanie immunohistologiczne i PCR materiału z operacji
<i>Legionella</i> spp.	Posiewy krwi; badanie serologiczne; posiew, badanie immunohistologiczne i PCR materiału z operacji

PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy

Tabela 11. Zmodyfikowane kryteria Duke dla rozpoznania infekcyjnego zapalenia wsierdza (zaadaptowano z Li i wsp. [94])

KRYTERIA DUŻE	
Posiewy krwi dodatnie dla IZW	
<ul style="list-style-type: none"> Drobnoustroje typowe dla IZW z dwóch różnych posiewów: paciorkowce typu <i>viridans</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, grupa HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> lub enterokoki pozaszpitalne przy braku ogniska pierwotnego <p style="text-align: center;">lub</p> <ul style="list-style-type: none"> Drobnoustroje typowe dla IZW z utrzymujących się dodatnich posiewów: przynajmniej dwa dodatnie posiewy krwi z próbek pobranych w odstępie 12 godz.; lub wszystkie 3 bądź większość z 4 różnych posiewów krwi (jeśli między pobraniem pierwszego i ostatniego posiewu minęła przynajmniej 1 godz.) <p style="text-align: center;">lub</p> <ul style="list-style-type: none"> Pojedynczy dodatni posiew dla <i>Coxiella burnetii</i> lub obecność przeciwciał IgG fazy 1 w mianie > 1 : 800 	
Dowód zajęcia wsierdza	
<ul style="list-style-type: none"> Obraz echokardiograficzny typowy dla IZW wegetacja – ropień – wyprucie się sztucznej zastawki Nowa niedomykalność zastawki 	
KRYTERIA MAŁE	
<ul style="list-style-type: none"> Czynnik predysponujący: predysponująca choroba serca, stosowanie narkotyków dożylnych Gorączka: temperatura > 38°C Zjawiska naczyniowe: poważne zatory tętnicze, septyczna zatorowość płuc, tętniak zapalny, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok do spojówki, zmiany Janeway Zjawiska immunologiczne: kłębuszkowe zapalenie nerek, guzki Oslera, plamki Rotha, obecność czynnika reumatycznego Dowody mikrobiologiczne: dodatni posiew krwi niespełniający kryterium dużego lub dodatni wynik badań serologicznych typowy dla czynnego zakażenia drobnoustrojem charakterystycznym dla IZW 	
Rozpoznanie IZW jest pewne przy obecności 2 kryteriów dużych lub 1 kryterium dużego i 3 kryteriów małych, lub 5 kryteriów małych	Rozpoznanie IZW jest możliwe przy obecności 1 kryterium dużego i 1 kryterium małego lub 3 kryteriów małych

Zaadaptowano z Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638.

Organizmy te występują szczególnie często w IZW u chorych ze sztucznymi zastawkami, obecnością cewników żylnych, stymulatorami, niewydolnością nerek oraz w stanach upośledzonej odporności (Tabela 10.). Zaleca się wczesną konsultację specjalisty w dziedzinie chorób zakaźnych.

3. Techniki histologiczne i immunologiczne

Badanie patologiczne usuniętej tkanki zastawkowej lub części zatoru pozostaje złotym standardem rozpoznania IZW i może także umożliwić prowadzenie leczenia przeciwdrobnoustrojowego, o ile w wyniku zastosowania specjalnych barwień lub metod immunohistologicznych zostanie

zidentyfikowany czynnik sprawczy. Mikroskopia elektronowa ma wysoką czułość i może służyć charakterystyce nowych drobnoustrojów, jest jednak metodą czasochłonną i drogą. Za pomocą testów serologicznych z wykorzystaniem pośredniej immunofluorescencji lub metod immunoenzymatycznych (ang. *enzyme-linked immunosorbent assai*, ELISA) można w prosty sposób zidentyfikować gatunki *Coxiella burnetii* oraz *Bartonella*, a opublikowane ostatnio dane potwierdzają podobną przydatność w stosunku do identyfikacji gronkowców [84]. Analizy immunologiczne moczu mogą umożliwić wykrycie produktów degradacji mikroorganizmów, a technika ELISA wykorzystująca

tę metodę znalazła zastosowanie w identyfikacji szczepów *Legionella*. Włączenie powyższych metod do zaakceptowanych kryteriów diagnostycznych wymaga oceny prospektywnej.

4. Metody biologii molekularnej

Na szybkie i wiarygodne wykrycie organizmów o szczególnych wymaganiach wzrostowych i niepoddających się hodowli pozwala zastosowanie łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) [85]. Metoda ta została oceniona przy użyciu tkanek zastawek pochodzących od pacjentów poddawanych operacji z powodu IZW [86]. Mimo szeregu zalet, w tym ekstremalnie wysokiej czułości, do nieodłącznych ograniczeń tej metody należą brak możliwości wiarygodnej analizy próbek krwi pełnej, ryzyko zanieczyszczeń, wyniki fałszywie ujemne wynikające z obecności inhibitorów PCR w próbkach klinicznych, niemożność uzyskania informacji na temat wrażliwości bakterii na czynniki przeciwdrobnoustrojowe oraz utrzymujące się wyniki dodatnie mimo remisji klinicznej. Uzyskanie dodatniego wyniku PCR w momencie badania patologicznego wyciętych zastawek nie jest równoznaczne z nieskutecznością leczenia, chyba że posiewy materiału zastawkowego są dodatnie. Dodatkowo wyniki PCR mogą się utrzymywać miesiącami po skutecznej eradykacji zakażenia [87, 88]. Dzięki udoskonaleniu tej techniki (w tym większej dostępności PCR czasu rzeczywistego oraz szerszej gamy sekwencji genetycznych do analizy porównawczej) [89] oraz pojawianiu się nowych metod [90] możliwe stanie się ograniczenie towarzyszących tej metodzie niedogodności. Wyniki będą jednak

w dalszym ciągu wymagały ostrożnej oceny ze strony specjalistów. Mimo propozycji, aby dodatni wynik PCR wszedł w skład głównych kryteriów diagnostycznych IZW [91], wątpliwa jest możliwość wyparcia posiewów krwi jako podstawowego narzędzia diagnostycznego. Badanie PCR wyciętej tkanki zastawek lub materiału zatorowego należy wykonywać u pacjentów z ujemnymi posiewami krwi poddawanych operacji na zastawkach lub embolektomii.

Kryteria diagnostyczne i ich ograniczenia

Wysoką czułością i swoistością (w sumie ~80%) w rozpoznawaniu IZW charakteryzują się kryteria Duke [92] oparte na obrazie klinicznym oraz wynikach badań echokardiograficznego i mikrobiologicznego. Zgłoszone ostatnio poprawki doprowadziły do uznania roli gorączki Q (choroby odzwierzęcej o zasięgu globalnym powodowanej przez *Coxiella burnetii*), zwiększonej zapadalności na zakażenia gronkowcowe, powszechnego stosowania badania TEE oraz do sformułowania obowiązującej obecnie klasyfikacji diagnostycznej, określanej jako zmodyfikowane kryteria Duke (Tabela 11.) [93, 94].

Należy jednak pamiętać, że powyższe modyfikacje wciąż oczekują na formalną weryfikację oraz że oryginalne kryteria zostały początkowo opracowane na potrzeby identyfikacji przypadków IZW do badań epidemiologicznych oraz badań klinicznych. Mają one wyraźne braki, co sprawia, że zasadnicze znaczenie wciąż ma ocena kliniczna, zwłaszcza w warunkach zmniejszonej czułości zmodyfikowanych kryteriów, co ma miejsce np. przy ujemnych posiewach krwi, kiedy zakażenie dotyczy sztucznych zastawek lub elektrod stymulatora lub w przypadku prawostronnego IZW [95] (zwłaszcza u narkomanów stosujących narkotyki dożylnie).

Podsumowując – podstawę rozpoznania IZW stanowią badanie echokardiograficzne oraz posiewy krwi. W pierwszej kolejności należy wykonać badanie TTE, ale ostatecznie u większości pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem IZW należy wykonać zarówno badanie TTE, jak i TEE. Kryteria Duke są pomocne w klasyfikacji IZW, nie zastępują jednak oceny klinicznej.

G. Ocena rokowania przy przyjęciu

Śmiertelność wewnątrzszpitalna pacjentów z IZW waha się od 9,6 do 26% [14, 68, 96–102] i różni się znacznie u poszczególnych osób. Szybka identyfikacja pacjentów z najwyższym ryzykiem zgonu daje możliwość zmiany przebiegu choroby i poprawy rokowania. Pozwala również na wyłonienie chorych z najgorszym rokowaniem krótkoterminowym, którzy odniosą korzyści z intensywnego monitorowania i bardziej agresywnej strategii leczenia (np. pilnej operacji).

Na rokowanie w IZW wpływają 4 główne czynniki: charakterystyka pacjenta, obecność lub brak powikłań sercowych i pozasercowych, drobnoustrój powodujący zakażenie i dane z badania echokardiograficznego (Tabela 12.). Na podstawie tych danych dokładnie oceniano ryzyko pacjentów

Tabela 12. Czynniki związane ze złym rokowaniem u pacjentów z IZW

Charakterystyka pacjenta
<ul style="list-style-type: none"> • Starszy wiek • IZW sztucznej zastawki • Cukrzyca insulinozależna • Choroby współistniejące (np. ostabienie, przebyta choroba układu sercowo-naczyniowego, choroba nerek lub płuc)
Obecność powikłań IZW
<ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność serca • Niewydolność nerek • Udar mózgu • Wstrząs septyczny • Powikłania okotopierścieniowe
Drobnoustrój
<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. aureus</i> • Grzyby • Bakterie Gram-ujemne
Dane z badania echokardiograficznego
<ul style="list-style-type: none"> • Powikłania okotopierścieniowe • Ciężka niedomykalność zastawek lewej części serca • Niska frakcja wyrzutowa lewej komory • Nadciśnienie płucne • Duże wegetacje • Ciężka dysfunkcja sztucznej zastawki • Przedwczesne zamknięcie zastawki mitralnej lub inne objawy podwyższonych ciśnień rozkurczowych

z lewostronnym IZW [96, 97]. Pacjenci z niewydolnością serca (ang. *heart failure*, HF), powiktaniami okołopierścieniowymi i/lub zakażeniem o etiologii *S. aureus* mają najwyższe ryzyko zgonu i konieczności wykonania operacji w aktywnej fazie choroby [96]. Jeśli obecne są trzy spośród tych czynników, ryzyko sięga 79% [96]. Dlatego pacjenci z tej grupy powinni być ściśle monitorowani i skierowani do ośrodków o trzecim stopniu referencyjności, dysponujących zapleczem chirurgicznym. Często występujące choroby współistniejące: cukrzyca insulinozależna, upośledzona funkcja lewej komory oraz udar mózgu, są również czynnikami niekorzystnego rokowania w okresie wewnątrzszpitalnym [97–99, 102–104]. Obecnie ~50% pacjentów jest operowanych w trakcie hospitalizacji [14, 100, 105, 106]. W grupie pacjentów, którzy wymagają pilnej operacji, czynnikami rokowniczymi wystąpienia zgonu są utrzymujące się zakażenie i niewydolność nerek [107]. Jak można przewidzieć, pacjenci, którzy mają wskazania do operacji, ale u których nie jest ona wykonywana ze względu na bardzo wysokie ryzyko operacyjne, charakteryzują się najgorszym rokowaniem [15].

Podsumowując – ocena rokowania przy przyjęciu może zostać wykonana na podstawie prostych danych klinicznych, mikrobiologicznych i echokardiograficznych i powinna mieć na celu wybór najlepszej metody leczenia.

H. Leczenie przeciwdrobnoustrojowe – zasady i metody

Zasady ogólne

Skuteczne leczenie IZW oznacza eradykację drobnoustroju poprzez leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Udział leczenia chirurgicznego polega na usunięciu zainfekowanego materiału oraz zdrenowaniu ropni. Siły obronne organizmu pacjenta mają małe znaczenie. Wyjaśnia to, dlaczego środki bakteriobójcze są bardziej skuteczne niż bakteriostatyczne, zarówno w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach, jak i u ludzi [108, 109]. Aminoglikozydy wykazują synergistyczne działanie bakteriobójcze z inhibitorami syntezy ściany komórkowej (tj. antybiotykami beta-laktamowymi i glikopeptydami) i są przydatne w celu skrócenia terapii (w przypadku np. paciorkowców jamy ustnej) i eradykacji trudnego w leczeniu zakażenia (np. w przypadku enterokoków).

Jednym z głównych ograniczeń działania bakteriobójczego jest tolerancja antybiotyków. Tolerancja antybiotyków przez drobnoustroje nie oznacza, że organizmy, które ją wykazują, są odporne – tzn. są one nadal wrażliwe na zahamowanie wzrostu przez lek, ale wymykają się z działania bakteriobójczego, a ich wzrost może nastąpić ponownie po przerwaniu terapii. Wolno rosnące i pozostające w formie uśpionej drobnoustroje wykazują fenotypową tolerancję większości środków przeciwdrobnoustrojowych (z wyjąt-

kiem, do pewnego stopnia, ryfampicyny). Są one obecne w wegetacjach i biofilmach, np. w przypadku IZW sztucznych zastawek (ang. *prosthetic valve endocarditis*, PVE), co uzasadnia konieczność przedłużonej terapii (6 tygodni) w celu całkowitego wyjątkowania zakażonych zastawek serca. Niektóre bakterie mają mutacje, które wykazują tolerancję zarówno w fazie aktywnego wzrostu, jak i w formach biernych (uśpionych). Połączone stosowanie leków bakteriobójczych jest preferowane w porównaniu z monoterapią w leczeniu zakażeń powodowanych organizmami, które rozwinęły tolerancję.

Farmakoterapia PVE powinna trwać dłużej (co najmniej 6 tygodni) niż w przypadku IZW zastawek własnych (ang. *native valve endocarditis*, NVE) (2–6 tygodni), ale poza tym leczenie jest takie samo, z wyjątkiem PVE o etiologii gronkowcowej, gdzie do schematu leczenia powinna być włączona ryfampicyna, o ile tylko szczep jest na nią wrażliwy.

W przypadku NVE, jeśli konieczna jest wymiana na sztuczną zastawkę w czasie antybiotykoterapii, schemat antybiotykoterapii pooperacyjnej powinien być taki jak w przypadku NVE, a nie PVE. Zarówno w przypadku NVE, jak i PVE długość leczenia jest liczona od pierwszego dnia skutecznej antybiotykoterapii, a nie od dnia operacji. Po operacji nowy pełny cykl leczenia powinien być rozpoczęty tylko wtedy, gdy posiewy materiału z zastawek są dodatnie [109a], a wybór antybiotyku jest oparty na wrażliwości ostatnio wyizolowanej bakterii.

Paciorkowce jamy ustnej oraz paciorkowce grupy D wrażliwe na penicylinę

Zalecane schematy leczenia przeciw wrażliwym paciorkowcom (MIC dla penicyliny $\leq 0,125$ mg/l) przedstawiono w Tabeli 13. [3, 7, 110–112]. Przewidywany odsetek wyleczeń wynosi $> 95\%$. W niepowikłanych przypadkach można zastosować krótkoterminowe, 2-tygodniowe leczenie z zastosowaniem połączenia penicyliny lub ceftriaksonu z gentamycyną lub netylmycyną [113, 114]. W ostatnich dwóch badaniach wykazano, że gentamycyna i netylmycyna mogą być podawane raz dziennie u pacjentów z prawidłową funkcją nerek i z IZW wywołanym przez paciorkowce wrażliwe na te antybiotyki. Ceftriakson w monoterapii lub w połączeniu z gentamycyną lub netylmycyną podawany raz dziennie jest szczególnie wygodny w leczeniu ambulatoryjnym [113–115]. Pacjenci uczuleni na antybiotyki beta-laktamowe powinni otrzymać wankomycynę. Alternatywę stanowi teikoplanina [3], a jej stosowanie wymaga podania dawki nasycającej (6 mg/kg/12 godz. przez 3 dni), a następnie dawki podtrzymującej – 6–10 mg/kg/dzień. Podanie dawki nasycającej jest bardzo istotne, ponieważ lek wiąże się silnie z białkami surowicy krwi ($\geq 98\%$) i wolno wnika do wegetacji [116]. Dane oceniające skuteczność tego antybiotyku są jednak ograniczone i dotyczą badań retrospektywnych w IZW o etiologii paciorkowcowej [117] lub enterokokowej [118].

Tabela 13. Antybiotykoterapia infekcyjnego zapalenia wsierdza wywołanego przez paciorkowce jamy ustnej i paciorkowce grupy D^a

Antybiotyk	Dawkowanie i droga podania	Czas trwania leczenia [tygodnie]	Poziom dowodów
Szczepy o pełnej wrażliwości na penicylinę (MIC < 0,125 mg/l)			
Leczenie standardowe			
Penicylina G ^b lub amoksylicyna ^d lub ceftriakson ^e	12–18 mln j./dzień <i>i.v.</i> w 6 dawkach 100–200 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach 2 g/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w jednej dawce <i>Dawkowanie u dzieci:</i> Penicylina G 200 000 U/kg/dzień <i>i.v.</i> w 4–6 podzielonych dawkach. Amoksylicyna 300 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 4–6 równo podzielonych dawkach. Ceftriakson 100 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce	4 ^c 4 ^c 4 ^c	I B I B I B
Leczenie 2-tygodniowe^f			
Penicylina G lub amoksylicyna ^d lub ceftriakson ^e łącznie z gentamycyną ^h lub netilmycyną	12–18 mln U/dzień <i>i.v.</i> w 6 dawkach 100–200 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach 2 g/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce 3 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce 4–5 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 1 dawce <i>Dawkowanie u dzieci:</i> Penicylina, amoksylicyna i ceftriakson – dawki jak powyżej. Gentamycyna 3 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce lub w 3 równo podzielonych dawkach	2 2 2 2	I B I B I B I B
U pacjentów uczulonych na antybiotyki beta-laktamowe			
Wankomycyna ⁱ	30 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 2 dawkach <i>Dawkowanie u dzieci:</i> Wankomycyna 40 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 2–3 równo podzielonych dawkach	4 ^c	I C
Szczepy o pośredniej oporności na penicylinę (MIC 0,125–2 mg/l)			
Leczenie standardowe			
Penicylina G lub amoksylicyna ^d łącznie z gentamycyną ^h	24 mln U/dzień <i>i.v.</i> w 6 dawkach 200 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach 3 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce	4 ^c 4 ^c 2	I B I B
U pacjentów uczulonych na antybiotyki beta-laktamowe			
Wankomycyna ⁱ łącznie z gentamycyną ^h	30 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 2 dawkach <i>Dawkowanie u dzieci:</i> jak powyżej 3 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 1 dawce	4 ^c 2	I C

^a Zobacz informacje w tekście dotyczące innych gatunków paciorkowców.

^b Preferowana u pacjentów w wieku > 65 lat lub u osób z upośledzoną funkcją nerek.

^c 6-tygodniowe leczenie w przypadku PVE.

^d Lub ampicylina w takich samych dawkach jak amoksylicyna.

^e Preferowany w leczeniu ambulatoryjnym.

^f Dawki dla dzieci nie powinny przekraczać dawek dla dorosłych.

^g Wyjątkiem w przypadkach niepowikłanego IZW zastawki własnej.

^h Raz w tygodniu należy sprawdzać funkcję nerek oraz stężenie gentamycyny w surowicy. W przypadku podawania jeden raz dziennie stężenie przed podaniem kolejnej dawki (stężenie najniższe) powinno wynosić < 1 mg/l, a stężenie w surowicy po podaniu leku (stężenie szczytowe, 1 godz. po podaniu) powinno wynosić ~10–12 mg/l [112].

ⁱ Stężenie wankomycyny w surowicy powinno wynosić 10–15 mg/l przed podaniem kolejnej dawki (stężenie najniższe) oraz 30–45 mg/l po podaniu leku (stężenie szczytowe, 1 godz. po zakończeniu wlewu).

Paciorkowce jamy ustnej oraz paciorkowce grupy D odporne na penicylinę

Oporne na penicylinę paciorkowce jamy ustnej są klasyfikowane jako bakterie o pośredniej oporności (MIC 0,125–2 mg/l) i całkowicie odporne (MIC > 2 mg/l). W niektórych wytycznych MIC > 0,5 mg/l uważane jest jednak za decydujące o całkowitej oporności [3, 7, 110]. Częstość występowania opornych paciorkowców z tej grupy wzrasta. W niedawnych badaniach z dużymi zbiorami szczepów stwierdzono > 30% paciorkowców *S. mitis* oraz *S. oralis* o pośredniej i całkowitej oporności [118, 119]. Z drugiej strony > 99% paciorkowców z grupy D pozostaje wrażliwych na penicylinę. Wytyczne dotyczące leczenia IZW powodowanego przez paciorkowce odporne na penicylinę oparte są na seriach danych retrospektywnych. W łącznej analizie opisów 4 takich serii 47 (78%) na 60 pacjentów było leczonych penicyliną G lub ceftriaxonem, najczęściej w połączeniu z antybiotykiem aminoglikozydowym, rzadziej natomiast stosowano klindamycynę lub antybiotyk aminoglikozydowy w monoterapii [120–123]. W większości przypadków MIC dla penicyliny wynosiło ≥ 1 mg/l. Pięćdziesięciu (83%) pacjentów zostało wyleczonych, a 10 (17%) osób zmarło. Zgony nie były związane z opornością, ale z pierwotnym stanem pacjenta [122]. Wyniki leczenia były podobne dla PVE i NVE [121]. W związku z tym antybiotykoterapia w przypadku opornych na penicylinę i wrażliwych na penicylinę paciorkowców jest taka sama w sensie jakościowym (Tabela 13.). Jednak w przypadku paciorkowców opornych na penicylinę leczenie antybiotykiem aminoglikozydowym może być wydłużone do 3–4 tygodni, a schematy leczenia krótkoterminowego nie są zalecane. Małe doświadczenie ze szczepami o wysokiej oporności (MIC > 4 mg/l) sugeruje w takich sytuacjach wybór wankomycyny.

Streptococcus pneumoniae, paciorkowce beta-hemolizujące (grupa A, B, C i G)

Infekcyjne zapalenie wsierdzia o etiologii *S. pneumoniae* występuje rzadko od czasu, kiedy wprowadzono antybiotykoterapię. Nawet w 30% przypadków jest ono związane z występowaniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [124], co ma szczególne znaczenie w przypadkach oporności na penicylinę. Leczenie w przypadku szczepów wrażliwych na penicylinę (MIC $\leq 0,1$ mg/l) jest podobne jak w przypadku paciorkowców jamy ustnej (Tabela 13.), z wyjątkiem stosowania krótkoterminowej terapii 2-tygodniowej, która nie została dostatecznie przebadana. To samo dotyczy szczepów opornych na penicylinę (MIC > 1 mg/l) bez towarzyszącego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W przypadkach z towarzyszącym zapaleniem opon należy unikać stosowania penicyliny, ponieważ słabo przenika ona do płynu mózgowo-rdzeniowego i należy ją zastąpić ceftriaxonem lub cefotaksymem w monoterapii lub w połączeniu z wankomycyną [125].

Infekcyjne zapalenie wsierdzia powodowane przez paciorkowce grupy A, B, C lub G – włączając w to grupę *S. milleri* (*S. constellatus*, *S. anginosus* i *S. intermedius*) – występuje względnie rzadko [126]. Paciorkowce grupy A są z definicji wrażliwe na beta-laktamy, podczas gdy inne grupy serologiczne mogą wykazywać oporność. Dawniej IZW powodowane przez paciorkowce grupy B było związane z okresem okołoporodowym, ale obecnie występuje w innych grupach dorosłych pacjentów, zwłaszcza wśród osób starszych. Paciorkowce grupy B, C i G oraz *S. milleri* tworzą ropnie i przez to ich leczenie może dodatkowo wymagać operacji [126]. Śmiertelność w PVE powodowanym przez paciorkowce grupy B jest bardzo wysoka i zalecane jest leczenie kardiochirurgiczne [127]. Antybiotykoterapia jest podobna jak w przypadku paciorkowców jamy ustnej (Tabela 13.), ale nie zaleca się terapii krótkoterminowej.

Odmiana pokarmowa paciorkowców

Bakterie te wywołują IZW o przewlekłym przebiegu, które jest związane z większą częstością występowania powikłań i niepowodzeń leczenia (nawet do 40% przypadków) [128], prawdopodobnie z powodu opóźnienia w ustaleniu rozpoznania i wdrożeniu leczenia. W jednym z niedawnych badań wykazano w 8 przypadkach IZW o tej etiologii skuteczność leczenia penicyliną G lub ceftriaxonem z gentamycyną [129]. Siedmiu pacjentów miało duże wegetacje (> 10 mm) i przeszło operację. Zalecenia dotyczące antybiotykoterapii obejmują penicylinę G, ceftriaxon lub wankomycynę przez 6 tygodni, w połączeniu z antybiotykiem aminoglikozydowym przez co najmniej pierwsze 2 tygodnie.

Staphylococcus aureus oraz gronkowce koagulazoujemne

Gronkowiec złocisty zazwyczaj jest odpowiedzialny za ostre IZW charakteryzujące się destrukcyjnym przebiegiem, podczas gdy CNS powodują bardziej przewlekłe zakażenia zastawek (z wyjątkiem *S. lugdunensis* i w niektórych przypadkach *S. capitis*) [130, 131]. W Tabeli 14. podsumowano zalecenia dotyczące leczenia dla gronkowca złocistego wrażliwego na metycylinę i metycylinoopornego oraz dla CNS, zarówno dla IZW zastawek własnych, jak i sztucznych. Warto zaznaczyć, że korzyści z dołączenia aminoglikozydu w przypadku *S. aureus* nie są należycie udowodnione [132, 133]. Leczenie takie jest opcjonalne w ciągu pierwszych 3–5 dni terapii NVE i zalecane w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia PVE. W niepowikłanym prawostronnym IZW (zob. Część L) proponowano leczenie krótkoterminowe (2-tygodniowe) oraz terapię doustną, ale te schematy nie obowiązują w lewostronnym IZW.

Zapalenie wsierdzia sztucznej zastawki o etiologii *S. aureus* jest związane z wysokim ryzykiem zgonu (> 45%) [134] i często konieczna jest wczesna wymiana zastawki. Inne różnice w porównaniu z NVE obejmują łączny czas trwania leczenia, przedłużony czas stosowania antybio-

Tabela 14. Antybiotykoterapia infekcyjnego zapalenia wsierdza wywołanego przez *Staphylococcus* spp.

Antybiotyk	Dawkowanie i droga podania	Czas trwania leczenia [tygodnie]	Poziom dowodów
Zastawki własne			
Gronkowce wrażliwe na metycylinę			
(Flu)kloksacylina lub oksacylina łącznie z gentamycyną ^a	12 g/dzień <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach	4–6	I B
	3 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 2 lub 3 dawkach. <i>Dawkowanie u dzieci</i> ^b : Oksacylina lub (flu)kloksacylina 200 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 4–6 równo podzielonych dawkach. Gentamycyna 3 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 3 równo podzielonych dawkach	3–5 dni	
U pacjentów uczulonych na antybiotyki beta-laktamowe lub w przypadku gronkowców opornych na metycylinę			
Wankomycyna ^c łącznie z gentamycyną ^a	30 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 2 dawkach	4–6	I B
	3 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 2 lub 3 dawkach. <i>Dawkowanie u dzieci</i> ^b : Wankomycyna 40 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 2–3 równo podzielonych dawkach	3–5 dni	
Zastawki sztuczne			
Gronkowce wrażliwe na metycylinę			
(Flu)kloksacylina lub oksacylina łącznie z ryfampicyną ^d i gentamycyną ^e	12 g/dzień <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach	≥ 6	I B
	1200 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub doustnie w 2 dawkach	≥ 6	
	3 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 2 lub 3 dawkach. <i>Dawkowanie u dzieci</i> ^b : Oksacylina i (Flu)kloksacylina jak powyżej. Ryfampicyna 20 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub doustnie w 3 równo podzielonych dawkach	2	
U pacjentów uczulonych na antybiotyki beta-laktamowe lub w przypadku gronkowców opornych na metycylinę			
Wankomycyna ^c łącznie z ryfampicyną ^d i gentamycyną ^e	30 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 2 dawkach	≥ 6	I B
	1200 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub doustnie w 2 dawkach	≥ 6	
	3 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 2 lub 3 dawkach. <i>Dawkowanie u dzieci</i> ^b : jak powyżej	2	

^a Korzyści kliniczne z dodania gentamycyny nie zostały formalnie udokumentowane. Ponieważ jej stosowanie związane jest z nasileniem działania toksycznego, leczenie to jest opcjonalne.

^b Dawki dla dzieci nie powinny przekraczać dawek dla dorosłych.

^c Stężenie wankomycyny w surowicy po podaniu leku (stężenie szczytowe) powinno wynosić 25–30 mg/l.

^d Ryfampicyna nasila metabolizm wątrobowy warfaryny i innych leków. Lek ten odgrywa wyjątkową rolę w leczeniu zakażeń sztucznych urządzeń, ponieważ pomaga uzyskać eradykację bakterii przytwierdzonych do obcego materiału [135]. Ryfampicyna powinna być zawsze stosowana w połączeniu z innym lekiem o skutecznym działaniu przeciwgronkowcowym, tak aby zminimalizować ryzyko wyselekcjonowania bakterii z mutacjami powodującymi oporność.

^e Mimo że nie wykazano korzyści klinicznych z leczenia gentamycyną, to jest ona zalecana w PVE. Raz w tygodniu należy sprawdzać funkcję nerek oraz stężenie gentamycyny w surowicy (dwa razy w tygodniu u pacjentów z niewydolnością nerek). W przypadku podawania w trzech dawkach podzielonych, stężenie przed podaniem kolejnej dawki (stężenie najniższe) powinno wynosić < 1 mg/l, a stężenie w surowicy po podaniu leku (stężenie szczytowe, 1 godz. po podaniu) powinno wynosić 3–4 mg/l [112].

ków aminoglikozydowych oraz stosowanie dodatkowo ryfampicyny. Zalecenie stosowania tej ostatniej jest oparte na jej skuteczności w leczeniu zakażonych protez ortopedycznych [135] (w połączeniu z chinolonami) oraz w zapobieganiu nawrotowi zakażenia w przypadku protez naczyniowych [136]. Mimo że siła dowodów jest niska, to dodanie ryfampicyny do leczenia PVE o etiologii gronkowcowej jest postępowaniem standardowym, mimo że lecze-

nie może być związane z opornością drobnoustrojów, hepatotoksycznością i interakcjami lekowymi [137].

Gronkowce oporne na metycylinę i wankomycynę

Staphylococcus aureus oporne na metycylinę wytwarzają białko wiążące osocze (ang. *plasma-binding protein*, PBP) 2A o niskim powinowactwie, które jest odpowiedzialne za opor-

ność krzyżową na większość antybiotyków beta-laktamowych. Bakterie te są zazwyczaj odporne na wiele antybiotyków, a do leczenia ciężkich infekcji pozostaje jedynie wankomycyna. Na całym świecie pojawiły się jednak szczepy o pośredniej oporności na wankomycynę (ang. *vancomycin-intermediate S. aureus*, VISA) (MIC 4–16 mg/l) oraz szczepy hetero-VISA (MIC ≤ 2 mg/l), ale z subpopulacjami wykazującymi wzrost przy wyższych stężeniach, co prowadzi do niepowodzeń leczenia IZW [138]. Ponadto w ciągu ostatnich lat od zakażonych pacjentów wyizolowano pewne szczepy *S. aureus* o wysokiej oporności na wankomycynę, co wymaga nowych schematów leczenia. Nowy lipopeptyd – daptomycyna (6 mg/kg/dzień *i.v.*), został ostatnio dopuszczony do leczenia bakteriemii o etiologii *S. aureus* i prawostronnego IZW [139]. Dane z badań obserwacyjnych sugerują, że stosowanie daptomycyny można również rozważyć w lewostronnym IZW, co pozwoliłoby rozwiązać problem oporności na metycylinę i wankomycynę [140]. Brakuje jednak rozstrzygających badań. Co ważne, daptomycyna musi być podawana w odpowiednich dawkach, tak by uniknąć oporności

w przyszłości [139, 141]. Inne możliwości leczenia obejmują nowsze antybiotyki beta-laktamowe z relatywnie dobrym powinowactwem do PBP2A, chinuprystynę lub dalfoprystynę z albo bez beta-laktamu [142, 143], antybiotyki beta-laktamowe z oksazolidynonami [144] oraz antybiotyki beta-laktamowe z wankomycyną [145]. Przypadki takie wymagają leczenia w porozumieniu ze specjalistą chorób zakaźnych.

Enterococcus spp.

Infekcyjne zapalenie wsierdza o etiologii enterokokowej powodowane jest głównie przez *Enterococcus faecalis* (90% przypadków) i rzadziej przez *Enterococcus faecium* oraz inne gatunki. Z zakażeniem enterokokowym związane są dwa podstawowe problemy. Po pierwsze, enterokoki charakteryzują się wysoką tolerancją działania niszczącego antybiotyków, a eradykacja wymaga przedłużonego podawania leków (do 6 tygodni) z wykorzystaniem synergistycznego efektu bakteriobójczego antybiotyków działających na ściany komórkowe oraz aminoglikozydów (Tabela 15.).

Tabela 15. Antybiotykoterapia infekcyjnego zapalenia wsierdza wywołanego przez *Enterococcus* spp.

Antybiotyk	Dawkowanie i droga podania	Czas trwania leczenia [tygodnie]	Poziom dowodów
Szczepy wrażliwe na antybiotyki beta-laktamowe i gentamycynę (dla szczepów opornych zob. a, b, c)			
Amoksycylina łącznie z gentamycyną ^e	200 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach 3 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 2 lub 3 dawkach <i>Dawkowanie u dzieci^f:</i> Amoksycylina 300 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 4–6 równo podzielonych dawkach. Gentamycyna 3 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 3 równo podzielonych dawkach	4–6 ^d 4–6	I B
LUB			
Ampicylina łącznie z gentamycyną ^e	200 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 4–6 dawkach 3 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 2 lub 3 dawkach <i>Dawkowanie u dzieci^f:</i> Ampicylina 300 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 4–6 równo podzielonych dawkach. Gentamycyna jak powyżej	4–6 ^d 4–6	I B
LUB			
Wankomycyna ^g łącznie z gentamycyną ^e	30 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 2 dawkach 3 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 2 lub 3 dawkach <i>Dawkowanie u dzieci^f:</i> Wankomycyna 40 mg/kg/dzień w 2–3 równo podzielonych dawkach. Gentamycyna jak powyżej	6 6	I C

^a Wysoki stopień oporności na gentamycynę (MIC > 500 mg/l): przy wrażliwości na streptomycynę należy zastąpić gentamycynę streptomycyną 15 mg/kg/dzień w dwóch równo podzielonych dawkach (I, A). W innych przypadkach należy stosować wydłużone leczenie beta-laktamami. W przypadku opornego na gentamycynę *E. faecalis* sugerowano ostatnio leczenie przy użyciu połączenia ampicyliny i ceftriaksonu [148] (IIa, B).

^b Oporność na antybiotyki beta-laktamowe: (i) jeśli jest ona spowodowana wytwarzaniem beta-laktamaz, to należy zastąpić ampicylinę połączeniem ampicyliny i sulbaktamu lub amoksycylinę połączeniem amoksycyliny i kwasu klawulanowego (I, C); (ii) jeśli jest ona spowodowana modyfikacją PBP5, to należy zastosować schematy oparte na wankomycynie.

^c Wielooporność na antybiotyki aminoglikozydowe, beta-laktamowe i wankomycynę: sugerowanymi alternatywami są: (i) linezolid 2 × 600 mg/dzień *i.v.* lub doustnie przez ≥ 8 tygodni (IIa, C) (należy monitorować toksyczne działanie hematologiczne), (ii) kwinuaprystyna lub dalfoprystyna 3 × 7,5 mg/kg/dzień przez ≥ 8 tygodni (IIa, C), (iii) połączenia beta-laktamów obejmujące imipenem z ampicyliną lub ceftriakson z ampicyliną przez ≥ 8 tygodni (IIb, C).

^d U pacjentów z objawami utrzymującymi się przez > 3 miesiące oraz z PVE zaleca się leczenie 6-tygodniowe.

^e Należy monitorować stężenie aminoglikozydów w surowicy oraz funkcję nerek, tak jak to przedstawiono w Tabeli 13.

^f Dawki dla dzieci nie powinny przekraczać dawek dla dorosłych.

^g U pacjentów uczulonych na beta-laktamy należy monitorować stężenie wankomycyny, tak jak to przedstawiono w Tabeli 13.

Po drugie, bakterie te mogą być odporne na wiele leków, w tym antybiotyki aminoglikozydowe, beta-laktamowe (poprzez modyfikację PBP5 i czasami poprzez beta-laktamazy) i wankomycynę [146].

Infekcje szczepami o pełnej wrażliwości na penicylinę (MIC dla penicyliny ≤ 8 mg/l) leczy się penicyliną G lub ampicyliną (lub amoksycyliną) z połączeniu z gentamycyną. Ampicylina (lub amoksycylina) mogą być preferowanymi antybiotykami, ponieważ MIC są 2–4 razy niższe. Przedłużone leczenie gentamycyną wymaga regularnego monitorowania stężenia leku w surowicy oraz funkcji nerek i błędnika. W jednym z badań wykazano skuteczność krótkoterminowego podawania antybiotyków aminoglikozydowych (2–3 tygodnie) w 74 (81%) na 91 przypadków IZW o etiologii enterokokowej [147]. Tę metodę leczenia można rozważyć w przypadkach, gdy dłuższe leczenie jest ograniczone przez toksyczne działanie leku.

Wysoki stopień oporności na gentamycynę jest częsty zarówno w przypadku *E. faecalis*, jak i *E. faecium* [146]. Dla aminoglikozydów MIC > 500 mg/l związane jest z utratą synergistycznego działania z inhibitorami budowy ściany komórkowej i w takich sytuacjach nie należy stosować antybiotyków aminoglikozydowych. Skuteczna może się okazać streptomycyna i stanowi ona przydatną alternatywę. Inną, niedawno opisaną możliwością leczenia *E. faecalis* opornych na gentamycynę jest połączenie ampicyliny i ceftriaksonu [148], które wykazują działanie synergistyczne poprzez zablokowanie wzajemnie się uzupełniających PBP. W innych przypadkach należy rozważyć przedłużone leczenie antybiotykami beta-laktamowymi i wankomycyną.

Oporność na antybiotyki beta-laktamowe i wankomycynę obserwuje się głównie w przypadku *E. faecium*. Ponieważ podwójna oporność jest rzadka, można stosować antybiotyki beta-laktamowe w leczeniu zakażeń szczepami opornymi na wankomycynę i na odwrót. W przypadku chinuprystyny lub dalfoprystyny, linezolidu, daptomycyny i tigecykliny uzyskiwano różnorodne wyniki. W tej sytuacji konieczna jest konsultacja ze specjalistą w dziedzinie chorób zakaźnych.

Bakterie Gram-ujemne

1. Bakterie z grupy HACEK

Gram-ujemne bakterie z grupy HACEK są organizmami o szczególnych wymaganiach wzrostowych, w przypadku których konieczne jest wykonanie specjalnych badań (zob. również Część C). Ponieważ ich wzrost jest powolny, standardowe testy oceniające MIC mogą być trudne w interpretacji. Niektóre bakterie z grupy HACEK wywarzają beta-laktamazy i ampicylina nie jest w tych przypadkach antybiotykiem pierwszego wyboru. Z drugiej strony, są one wrażliwe na ceftriaksone i inne cefalosporyny III generacji oraz chinolony, a standardowe leczenie obejmuje ceftriaksone 2 g/dzień przez 4 tygodnie. Gdy bakterie nie wytwarzają beta-laktamaz, alternatywą pozostaje dożylna ampicylina (12 g/dzień *i.v.* w 4 lub 6 dawkach podzielonych) plus

gentamycyna (3 mg/kg/dzień w 2 lub 3 dawkach podzielonych) przez 4 tygodnie. Stabiej przebadanym schematem jest podawanie ciprofloksacyny (2 \times 400 mg/dzień *i.v.* lub 1000 mg/dzień doustnie) [149, 150].

2. Bakterie z innych grup (nie-HACEK)

W badaniu *International Collaboration on Endocarditis* (ICE) stwierdzono Gram-ujemne bakterie z grupy nie-HACEK w 49 (1,8%) na 2761 przypadków IZW [151]. Zalecanym leczeniem jest wczesne wykonanie operacji plus długoterminowe (≥ 6 tygodni) leczenie antybiotykami o działaniu bakteriobójczym (połączenie beta-laktamów i aminoglikozydów), czasami z dodaniem chinolonu lub kotrimoksazolu. Przydatne mogą być testy oceniające działanie bakteriobójcze w warunkach *in vitro* oraz monitorowanie stężenia antybiotyków w surowicy. Ze względu na rzadkie występowanie i ciężkość przebiegu stany te powinny być leczone przy udziale specjalisty w dziedzinie chorób zakaźnych.

Infekcyjne zapalenie wsierdza z ujemnym posiewem krwi

Główne przyczyny BCNIE są wymienione w Części F [152]. Możliwości leczenia podsumowano w Tabeli 16. [153].

Grzyby

Zakażenia grzybami najczęściej obserwuje się w PVE i w IZW u IVDA i pacjentów z upośledzoną odpornością. Przeważają *Candida* i *Aspergillus* spp., a te ostatnie są przyczyną BCNIE. Śmiertelność jest bardzo wysoka ($> 50\%$), a leczenie polega na podawaniu dwóch leków przeciwgrzybiczych i wymianie zastawki [154]. Większość przypadków leczy się różnymi postaciami amfoterycyny B z lub bez leków azolowych, choć niedawno opublikowane opisy przypadków wskazują na skuteczność nowej echinokandyny – kaspofunginy [155, 156]. Terapia podtrzymująca lekami azolowymi podawanymi doustnie często jest utrzymywana przez dłuższy okres, a czasami przez całe życie.

Leczenie empiryczne

Leczenie IZW należy rozpocząć szybko. Przed rozpoczęciem antybiotykoterapii trzeba pobrać trzy posiewy krwi w odstępach 30-minutowych [157]. Wstępny wybór leczenia empirycznego zależy od kilku czynników:

- (i) wcześniejszego przyjmowania antybiotyków przez pacjenta,
- (ii) typu zastawek, których dotyczy IZW – własnych czy sztucznych, a jeśli sztucznych, to kiedy była wykonana operacja (wczesne vs późne PVE),
oraz
- (iii) lokalnych czynników epidemiologicznych, zwłaszcza od oporności na antybiotyki i swoistych patogenów dających ujemne posiewy krwi (Tabela 16.).

Tabela 16. Antybiotykoterapia infekcyjnego zapalenia wsierdza z ujemnym posiewem krwi

Patogeny	Proponowane leczenie ^a	Wynik leczenia
<i>Brucella</i> spp.	Doksycyklina (200 mg/24 godz.) plus kotrimoksazol (960 mg/12 godz.) plus ryfampicyna (300–600 mg/24 godz.) doustnie przez ≥ 3 miesiące ^b	Sukces leczenia definiowany jako miano przeciwciał $< 1 : 60$
<i>Coxiella burnetii</i> (czynnik etiologiczny gorączki Q)	Doksycyklina (200 mg/24 godz.) plus hydroksychlorochina (200–600 mg/24 godz.) ^c doustnie lub doksycyklina (200 mg/24 godz.) plus fluorochinolon (ofloksacyna 400 mg/24 godz.) doustnie (leczenie > 18 miesięcy)	Sukces leczenia definiowany jako miano przeciwciał IgG I fazy $< 1 : 200$ oraz miana IgA i IgM $< 1 : 50$
<i>Bartonella</i> spp.	Ceftriakson (2 g/24 godz.) lub ampicylina (lub amoksycylina) (12 g/24 godz.) i.v. lub doksycyklina (200 mg/24 godz.) doustnie przez 6 tygodni plus gentamycyna (3 mg/24 godz.) lub netylmycyna dożylnie (przez 3 tygodnie) ^d	Sukces leczenia spodziewany w $\geq 90\%$ przypadków
<i>Legionella</i> spp.	Erytromycyna (3 g/24 godz.) i.v. przez 2 tygodnie, a następnie doustnie przez 4 tygodnie plus ryfampicyna (300–1200 mg/24 godz.) lub ciprofloksacyna (1,5 g/24 godz.) doustnie przez 6 tygodni	Optymalne leczenie nie jest znane. Prawdopodobnie należy włączyć również fluorochinolony
<i>Mycoplasma</i> spp.	Nowsze fluorochinolony ^e (> 6 miesięcy leczenia)	Optymalne leczenie nie jest znane
<i>Tropheryma whipplei</i> ^f (czynnik etiologiczny choroby Whipple'a)	Kotrimoksazol penicylina G (1,2 mln U/24 godz.) i streptomycyna (1 g/24 godz.) i.v. przez 2 tygodnie, a następnie kotrimoksazol doustnie przez rok lub doksycyklina (200 mg/24 godz.) plus hydroksychlorochina (200–600 mg/24 godz.) ^c doustnie przez ≥ 18 miesięcy	Leczenie długotrwałe, optymalny czas trwania leczenia nie jest znany

Na podstawie Brouqui i Raoult [153].

^a Z powodu braku dużych badań optymalny czas leczenia IZW powodowanego przez te patogeny jest niez znany. Przedstawiony czas trwania leczenia jest oparty na wybranych opisach przypadków.

^b Opcjonalnie – dodanie streptomycyny (15 mg/kg/24 godz. w dwóch dawkach) w pierwszym tygodniu.

^c Połączenie doksycykliny oraz hydroksychlorochiny (z monitorowaniem stężenia hydroksychlorochiny w surowicy) ma przewagę nad stosowaniem doksycykliny w monoterapii oraz nad połączeniem doksycykliny z fluorochinolonem.

^d Opisano kilka schematów leczenia obejmujących aminopenicyliny i cefalosporyny w połączeniu z aminoglikozydami, doksycykliną, wankomycyną i chinolonami. Dawkowanie jest takie jak w IZW o etiologii paciorkowcowej lub gronkowcowej (Tabele 13. i 15.) [383, 384].

^e Nowsze fluorochinolony wykazują silniejsze działanie niż ciprofloksacyna wobec patogenów wewnątrzkomórkowych, takich jak *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. oraz *Chlamydia* spp.

^f Leczenie IZW o etiologii *Tropheryma whipplei* pozostaje w dużej mierze empiryczne. Opisano skuteczne leczenie polegające na długotrwałym (> 1 roku) stosowaniu kotrimoksazolu. Gamma-interferon ma działanie protekcyjne w zakażeniach wewnątrzkomórkowych i proponowano stosowanie go jako leczenia uzupełniającego w chorobie Whipple'a [385, 386].

Sugerowane schematy leczenia podsumowano w Tabeli 17. Schematy leczenia NVE oraz późnego PVE powinny obejmować gronkowce, paciorkowce, bakterie z grupy HACEK oraz *Bartonella* spp. Schematy leczenia wczesnego PVE powinny uwzględniać gronkowce metycylinooporne i najlepiej również bakterie Gram-ujemne z grupy nie-HACEK.

Ambulatoryjna pozajelitowa antybiotykoterapia infekcyjnego zapalenia wsierdza

Ambulatoryjna pozajelitowa antybiotykoterapia infekcyjnego zapalenia wsierdza (ang. *outpatient parenteral antibiotic therapy*, OPAT) jest stosowana w USA u $> 250\ 000$ pacjentów rocznie [158]. W przypadku IZW powinna być stosowana jako terapia dopełniająca anty-

biotykoterapię po opanowaniu najważniejszych powikłań związanych z zakażeniem (np. ropnia okołozastawkowego, ostrej niewydolności serca, zatorów septycznych i udaru mózgu). Można wyróżnić dwie fazy antybiotykoterapii – fazę krytyczną (pierwsze 2 tygodnie leczenia), w trakcie której OPAT ma ograniczone wskazania, i fazę kontynuacji (poza pierwszymi 2 tygodniami leczenia), w której można stosować OPAT. W Tabeli 18. podsumowano czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy rozważeniu OPAT w leczeniu IZW [159]. Krytyczne znaczenie mają zagadnienia logistyczne. Konieczna jest edukacja pacjentów i personelu, która dotyczy przestrzegania zaleceń, monitorowania skuteczności i działań niepożądanych, wsparcia paramedycznego i socjalnego oraz dostępu do porad medycznych. W razie wystąpienia problemów pacjent powinien zostać skierowany do odpo-

Tabela 17. Proponowane schematy wstępnej antybiotykoterapii empirycznej infekcyjnego zapalenia wsierdza (przed zidentyfikowaniem patogenu lub wobec niezidentyfikowania patogenu)

Antybiotyk	Dawkowanie i droga podania	Czas trwania leczenia [tygodnie]	Poziom dowodów	Komentarz
Zastawki własne				
Ampicylina – sulbaktam	12 g/dzień <i>i.v.</i> w 4 dawkach	4–6	IIb C	Pacjenci z IZW i ujemnym posiewem krwi powinni być leczeni w porozumieniu ze specjalistą chorób zakaźnych
<i>lub</i> amoksylicyna – kwas klawulanowy łącznie z gentamycyną ^a	12 g/dzień <i>i.v.</i> w 4 dawkach	4–6	IIb C	
Wankomycyna ^b	30 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 2 lub 3 dawkach	4–6	IIb C	U pacjentów nietolerujących antybiotyków beta-laktamowych
łącznie z gentamycyną	3 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 2 lub 3 dawkach	4–6		
łącznie z ciprofloksacyną	1000 mg/dzień doustnie w 2 dawkach lub 800 mg/dzień <i>i.v.</i> w 2 dawkach	4–6		Ciprofloksacyna nie zawsze wykazuje aktywność wobec <i>Bartonella</i> spp. Jeśli prawdopodobne jest zakażenie <i>Bartonella</i> spp., możliwe jest dodanie doksycykliny (zob. Tabela 16.)
Sztuczne zastawki (wcześnie, tj. < 12 miesięcy od operacji)				
Wankomycyna ^b	30 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> w 2 dawkach	6	IIb C	Jeśli nie ma odpowiedzi klinicznej, należy rozważyć wykonanie operacji i być może rozszerzenie spektrum antybiotyków na bakterie Gram-ujemne
łącznie z gentamycyną ^a	3 mg/kg/dzień <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> w 2 lub 3 dawkach	2		
łącznie z ryfampicyną	1200 mg/dzień doustnie w 2 dawkach			
Sztuczne zastawki (późno, tj. ≥ 12 miesięcy od operacji)				

Tak samo jak w przypadku zastawek własnych

^{a, b} Monitorowanie dawkowania gentamycyny i wankomycyny należy prowadzić tak, jak to przedstawiono w Tabelach 13. i 14.

wiednio poinformowanego zespołu medycznego, znającego dany przypadek, a nie na przypadkowy oddział ratunkowy. Pod tymi warunkami OPAT jest skuteczny niezależnie od patogenu i sytuacji klinicznej [160, 161].

I. Powikłania i wskazania do operacji w lewostronnym infekcyjnym zapaleniu wsierdza zastawki własnej

Część 1. Wskazania i optymalny moment wykonania operacji

Leczenie chirurgiczne z powodu ciężkich powikłań stosuje się u około połowy pacjentów z IZW [79]. Przyczyny, dla których rozważana jest operacja w ostrej fazie, tj. w czasie gdy pacjent ciągle otrzymuje antybiotykoterapię, obejmują chęć uniknięcia postępującej HF i nieodwracalnego uszko-

dzenia strukturalnego z powodu ciężkiego zakażenia oraz zapobieganie zatorom systemowym [7, 98, 162–165]. Z drugiej strony, leczenie chirurgiczne w ostrej fazie jest związane z istotnym ryzykiem. Operacja jest uzasadniona u pacjentów ze stanami wysokiego ryzyka, które powodują, że wyleczenie za pomocą antybiotykoterapii jest mało prawdopodobne, oraz u pacjentów, którzy nie mają chorób współistniejących lub powikłań sprawiających, że perspektywa poprawy jest odległa. Sam wiek nie jest przeciwwskazaniem do operacji [166].

W celu określenia najlepszego podejścia terapeutycznego zalecana jest wczesna konsultacja z kardiochirurgiem. Rozpoznanie pacjentów, którzy wymagają wczesnego postępowania chirurgicznego, jest często trudne. W każdym przypadku podejście musi być indywidualne, a wszystkie czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem muszą być zidentyfikowane w momencie postawienia rozpoznania. Konieczność wykonania operacji często określa się na podstawie łącznego występowania kilku czynników wysokiego ryzyka [165].

Tabela 18. Kryteria określające możliwość prowadzenia ambulatoryjnej terapii pozajelitowej (OPAT) w leczeniu infekcyjnego zapalenia wsierdza

Faza leczenia	Wytyczne dotyczące stosowania
Faza krytyczna (0–2 tygodnie)	W tej fazie występują komplikacje. Preferowane jest leczenie szpitalne. <u>Rozważ OPAT</u> ; w przypadku zakażenia o etiologii paciorkowcowej, gdy stan pacjenta jest stabilny, bez powikłań.
Faza kontynuacji (powyżej 2. tygodnia)	<u>Rozważ OPAT</u> ; gdy stan pacjenta jest stabilny. <u>OPAT nie jest wskazane</u> ; gdy występują niewydolność serca, niepokojące zmiany w badaniu echokardiograficznym, objawy neurologiczne lub upośledzenie funkcji nerek.
Czynniki kluczowe dla OPAT	Edukacja pacjenta i personelu. Regularna ocena pacjenta po wypisie ze szpitala (raz dziennie przez pielęgniarkę, 1–2 razy na tydzień przez lekarza). Wskazany bezpośredni nadzór lekarski.

Na podstawie Andrews von Reyn [159].

W niektórych przypadkach, operacja musi być wykonana w trybie nagłym (w ciągu 24 godz.) lub pilnym (w ciągu kilku dni) niezależnie od tego, ile trwa antybiotykoterapia. W innych przypadkach operacja może być odroczone, co pozwala na prowadzenie 1- lub 2-tygodniowej antybiotykoterapii pod baczna kontrolą kliniczną i echokardiograficzną, zanim wykona się planową operację [165, 167].

Trzy główne wskazania do operacji w przypadku IZW to HF, niedające się opanować zakażenie i zapobieganie powikłaniom zatorowym (Tabela 19.).

Niewydolność serca

1. Niewydolność serca w IZW

Niewydolność serca jest najczęstszym powikłaniem IZW i najczęstszym wskazaniem do operacji w IZW [79]. Niewydolność serca występuje w 50–60% przypadków, jest częstsza w IZW zastawki aortalnej (29%) niż mitralnej (20%) [7]. Niewydolność serca może być spowodowana przez ciężką niedomykalność zastawki aortalnej lub mitralnej, przetoki wewnątrzsercowe oraz rzadziej, gdy duże wegetacje blokują częściowo pole zastawki, przez jej zwężenie.

Najbardziej typową zmianą prowadzącą do HF w przypadku NVE jest zniszczenie zastawki powodujące ostrą niedomykalność [92], która może wystąpić w rezultacie pęknięcia strun ścięgnistych zastawki mitralnej, pęknięcia płotka zastawki (płatek cepowaty), perforacji płotka lub zablokowania zamykania zastawki przez wegetację. Sytuacją szczególną jest wtórne zakażenie [168] przedniego płotka zastawki mitralnej w przypadku IZW dotyczącego pierwotnie zastawki aortalnej. Tętniak tworzący się na przedsionkowej powierzchni zastawki mitralnej może w konsekwencji prowadzić do perforacji zastawki mitralnej.

Obraz kliniczny IZW może obejmować ciężką, znacznie nasiloną duszność, obrzęk płuc i wstrząs kardiogeny. Oprócz danych klinicznych, w ocenie wstępnej i monitorowaniu podstawowe znaczenie ma badanie TTE. W przypadku IZW z ostrą niedomykalnością zastawkową

prędkość fali zwrotnej jest zazwyczaj niska, z krótkim czasem deceleracji, ponieważ ciśnienia w lewym przedsionku (niedomykalność mitralna) i lewej komorze (niedomykalność aortalna) szybko się wyrównują. Wielkość jam serca jest zazwyczaj prawidłowa. Perforacja zastawki, wtórne zmiany na zastawce mitralnej i tętniaki najlepiej ocenia się w badaniu TEE [169, 170]. Podejrzenie zwężenia zastawki jest oparte na stwierdzeniu zwiększonego gradientu przez zastawkę w badaniu TTE. Badanie echokardiograficzne ma także szersze zastosowanie w ocenie dysfunkcji zastawek, pomiarach ciśnienia w tętnicy płucnej oraz w ocenie i monitorowaniu funkcji skurczowej lewej komory i ciśnień napętniania jam lewego i prawego serca [171, 172]. Potencjalne znaczenie w rozpoznawaniu i monitorowaniu HF w IZW ma mózgowy peptyd natriuretyczny (ang. *brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) [173].

W czasie leczenia może dojść do progresji HF z postaci łagodnej do ciężkiej, a 2/3 tych przypadków ma miejsce w aktywnej fazie choroby [7]. Niewydolność serca o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym śmiertelności wewnątrzszpitalnej i 6-miesięcznej [7, 68, 98, 174, 175].

2. Wskazania i moment wykonania operacji w razie wystąpienia niewydolności serca w infekcyjnym zapaleniu wsierdza (Tabela 19.)

Wystąpienie HF stanowi wskazanie do operacji u większości pacjentów z IZW [7] i jest głównym wskazaniem do operacji w trybie pilnym [107, 165]. Zaleca się wykonanie operacji u pacjentów z HF, której przyczynami są ciężka niedomykalność zastawki aortalnej lub mitralnej, przetoki wewnątrzsercowe lub zwężenie zastawki powodowane przez wegetacje. Operacja jest również wskazana u pacjentów z ciężką niedomykalnością zastawki aortalnej lub mitralnej bez klinicznych objawów HF, jeśli dane echokardiograficzne wskazują na podwyższone ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze (przedwczesne zamknięcie zastawki mitralnej), wysokie ciśnienie w lewym przedsionku i umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie płucne.

Tabela 19. Wskazania i moment wykonania operacji w lewostronnym infekcyjnym zapaleniu wsierdza zastawki własnej

Zalecenia: wskazania do operacji	Moment wykonania*	Klasa ^a	Poziom ^b
A – NIEWYDOLNOŚĆ SERCA			
IZW zastawki aortalnej lub mitralnej z ciężką, ostrą niedomykalnością lub zwężeniem zastawki powodujące niepoddający się leczeniu obrzęk płuc lub wstrząs kardiogeny	Tryb nagły	I	B
IZW zastawki aortalnej lub mitralnej z przetoką do jamy serca lub osierdza powodujące niepoddający się leczeniu obrzęk płuc lub wstrząs	Tryb nagły	I	B
IZW zastawki aortalnej lub mitralnej z ciężką, ostrą niedomykalnością lub zwężeniem zastawki i utrzymującą się niewydolnością serca lub danymi z badania echokardiograficznego wskazującymi na złą tolerancję hemodynamiczną (wczesne zamknięcie zastawki mitralnej lub nadciśnienie płucne)	Tryb pilny	I	B
IZW zastawki aortalnej lub mitralnej z ciężką niedomykalnością bez niewydolności serca	Tryb planowy	IIa	B
B – NIEDAJĄCE SIĘ OPANOWAĆ ZAKAŻENIE			
Niedające się opanować zakażenie miejscowe (ropień, tętniak rzekomy, przetoka, powiększająca się wegetacja)	Tryb pilny	I	B
Utrzymująca się gorączka i dodatnie wyniki posiewów krwi > 7–10 dni	Tryb pilny	I	B
Zakażenie wywołane przez grzyby lub organizmy wielooporne	Tryb pilny lub planowy	I	B
C – ZAPOBIEGANIE ZATOROM			
IZW zastawki aortalnej lub mitralnej z dużymi wegetacjami (> 10 mm) u pacjenta po przebytych co najmniej jednym zdarzeniu zatorowym pomimo odpowiedniej antybiotykoterapii	Tryb pilny	I	B
IZW zastawki aortalnej lub mitralnej z dużymi wegetacjami (>10 mm) i innymi czynnikami rokowniczymi niekorzystnego przebiegu (z niewydolnością serca, utrzymującą się infekcją, ropniem)	Tryb pilny	I	C
Bardzo duże, izolowane wegetacje (> 15 mm) [#]	Tryb pilny	IIb	C

^a Klasa zaleceń

^b Poziom wiarygodności

* Operacja w trybie nagłym – operacja wykonywana w ciągu 24 godz., operacja w trybie pilnym – w ciągu kilku dni, operacja w trybie planowym – po przynajmniej 1 lub 2 tygodniach antybiotykoterapii.

[#] Operacja może być preferowana, gdy istnieje możliwość wykonania zabiegu z zachowaniem własnej zastawki.

Operacja musi być wykonana w trybie nagłym niezależnie od stanu zakażenia, gdy pacjent ma objawy utrzymującego się obrzęku płuc lub wstrząsu kardiogenego pomimo leczenia. Operacja musi być wykonana w trybie pilnym, gdy HF jest mniej nasiloną. U pacjentów dobrze tolerujących ciężką niedomykalność zastawkową i bez innych wskazań do operacji zaleca się leczenie zachowawcze antybiotykami pod ścisłą kontrolą kliniczną i echokardiograficzną. Po wyleczeniu IZW należy rozważyć wykonanie operacji w zależności od tego, jak wada zastawkowa jest tolerowana, i zgodnie z zaleceniami ESC zamieszczonymi w „Wytycznych dotyczących postępowania w wadach zastawkowych serca” [176].

Podsumowując – HF jest najczęstszym i najcięższym powikłaniem IZW. Obecność HF stanowi wskazanie do operacji u pacjentów z NVE, o ile nie ma ciężkich chorób współistniejących.

Niedające się opanować zakażenie

Niedające się opanować zakażenie jest drugą co do częstości przyczyną wykonywania operacji [79], obejmuje utrzymujące się zakażenie (> 7–10 dni), zakażenie organizmami opornymi i niedające się opanować zakażenie miejscowe.

1. Utrzymujące się zakażenie

Utrzymująca się gorączka jest częstym problemem obserwowanym w trakcie leczenia IZW. Do normalizacji temperatury dochodzi zazwyczaj po 5–10 dniach swoistego leczenia antybiotykami. Utrzymująca się gorączka może być związana z kilkoma czynnikami, w tym z niewłaściwą antybiotykoterapią, obecnością organizmów opornych, zakażeniem miejsca wkłucia, niedającym się opanować zakażeniem miejscowym, powikłaniami zatorowymi i działaniem niepożądanym antybiotyków [3]. Postępowanie w przypadku utrzymującej się gorączki obejmuje wymianę wkłuc dożylnych, powtórne wykonanie badań laboratoryjnych, posiewów krwi i badania echokardiograficznego oraz poszukiwanie wewnątrzsercowego lub pozasercowego źródła zakażenia.

2. Okołoastawkowe szerzenie się zakażenia w infekcyjnym zapaleniu wsierdza

Okołoastawkowe rozprzestrzenienie się zakażenia jest najczęstszą przyczyną niedającego się opanować zakażenia i jest związane z niekorzystnym rokowaniem oraz wysokim prawdopodobieństwem konieczności wykonania operacji. Powikłania okołoastawkowe obejmują tworzenie ropni, tętniaków rzekomych i przetok (Tabela 9.) [177, 178].

Ropnie okołozastawkowe występują częściej w przypadku IZW zastawki aortalnej (10–40% przypadków IZW zastawki własnej) [3, 179–181] i bardzo często w przypadku PVE (56–100%) [3, 7]. W przypadku IZW zastawki mitralnej ropnie okołozastawkowe są zazwyczaj zlokalizowane od strony tylnej i bocznej [182]. W przypadku IZW zastawki aortalnej zakażenie szerzy się okołozastawkowo najczęściej w obrębie ciągłości mitro-aortalnej [183]. Seryjnie wykonywane badania echokardiograficzne wykazały, że tworzenie się ropni jest procesem dynamicznym, rozpoczynającym się od pogrubienia ściany opuszki aorty i rozprzestrzeniającym się aż do tworzenia przetok [184]. W jednym z badań wykazano, że najistotniejszymi czynnikami ryzyka powikłań okołozastawkowych są obecność sztucznej zastawki, lokalizacja zakażenia na zastawce aortalnej i zakażenie o etiologii CNS [181].

Tętniaki rzekome i przetoki należą do ciężkich powikłań IZW i są często związane z bardzo ciężkim uszkodzeniem zastawki i tkanek okołozastawkowych [185–188]. Częstość tworzenia się przetok w IZW ocenia się na 1,6%, a organizmem najczęściej związanym z tym powikłaniem jest *S. aureus* (46%) [188]. Pomimo częstego wykonywania operacji w tej populacji (87%) śmiertelność szpitalna pozostaje wysoka (41%) [186–188]. Inne powikłania związane z szerzeniem się zakażenia są rzadsze i mogą obejmować ubytek w przegrodzie międzykomorowej, blok przedsionkowo-komorowy III stopnia i ostry zespół wieńcowy [177, 178, 189].

Okołozastawkowe szerzenie się zakażenia należy podejrzewać w przypadkach utrzymującej się gorączki o nieustalonej przyczynie oraz nowo powstałego bloku przedsionkowo-komorowego. W czasie obserwacji należy zatem często wykonywać badanie EKG, zwłaszcza w IZW zastawki aortalnej. Badaniem z wyboru w celu rozpoznania i monitorowania powikłań okołozastawkowych jest TEE, a czułość TTE wynosi < 50% [179–183] (zob. Część F). Okołozastawkowe szerzenie się zakażenia jest często rozpoznawane w systematycznie wykonywanych badaniach TEE. Małe ropnie mogą jednak zostać przeoczone, nawet w badaniu TEE, zwłaszcza w przypadku lokalizacji mitralnej, gdy współistnieje zwężenie pierścienia [74].

3. Wskazania do operacji oraz moment wykonania operacji w przypadku niedającego się opanować zakażenia w infekcyjnym zapaleniu wsierdzia (Tabela 19.)

Utrzymujące się zakażenie

W niektórych przypadkach IZW sama antybiotykoterapia jest niewystarczająca do eradykacji zakażenia. Operacja jest wskazana, gdy gorączka oraz dodatnie posiewy krwi utrzymują się przez kilka dni (> 7–10 dni) pomimo odpowiedniego schematu antybiotykoterapii, po wykluczeniu obecności ropni pozasercowych (w śledzionie, kręgosłupie, mózgu lub nerkach) i innych przyczyn gorączki.

Objawy niedającego się opanować miejscowego zakażenia

Obejmują one powiększające się vegetacje, tworzenie ropni, tętniaków rzekomych lub wytwarzanie przetok [186, 190, 191]. W tych sytuacjach zazwyczaj utrzymuje się gorączka, a wykonanie operacji jest wskazane tak szybko, jak to tylko możliwe. W rzadkich sytuacjach, gdy nie ma innych wskazań do operacji, a gorączka daje się łatwo opanować antybiotykami, małe ropnie i tętniaki rzekome mogą być leczone zachowawczo pod ścisłą kontrolą kliniczną i echokardiograficzną.

Zakażenie organizmami, w przypadku których leczenie przeciwdrobnoustrojowe rzadko jest skuteczne

W IZW o etiologii grzybiczej wskazane jest wykonanie operacji [154, 155]. Operacja jest również wskazana w IZW wywołanym przez organizmy wielolekooporne, np. MRSA lub oporne na wankomycynę enterokoki, a także w rzadkich przypadkach zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi. W NVE o etiologii *S. aureus* operacja jest wskazana, gdy nie obserwuje się pomyślnej, wczesnej odpowiedzi na antybiotykoterapię [134, 192, 193].

Podsumowując – niedające się opanować zakażenie jest najczęściej związane z okołozastawkowym szerzeniem się infekcji lub obecnością „trudnych w leczeniu” organizmów. Niedające się opanować zakażenie miejscowe jest wskazaniem do wczesnej operacji u pacjentów z NVE, o ile nie ma ciężkich chorób współistniejących.

Zapobieganie zatorom obwodowym

1. Powikłania zatorowe w infekcyjnym zapaleniu wsierdzia

Incydenty zatorowe są częstym i zagrażającym życiu powikłaniem IZW związanym z przemieszczeniem vegetacji z serca. W przypadku lewostronnego IZW miejscami, w których najczęściej dochodzi do zatorów, są mózg i śledziona, a w przypadku prawostronnego IZW zastawek własnych lub zakażenia na elektrodach układu stymulującego – często występuje zatorowość płucna. Ciężkim powikłaniem jest udar mózgu, który wiąże się ze wzrostem liczby powikłań i śmiertelności [194]. Z drugiej strony u ~20% pacjentów z IZW incydenty zatorowe mogą być całkowicie nieme, zwłaszcza w przypadku zatorów do śledziony lub krążenia mózgowego, i mogą zostać wykryte dopiero przy użyciu nieinwazyjnych metod obrazowania [195]. Przydatne może być zatem systematyczne wykonywanie badania CT jamy brzusznej i mózgu. U pacjentów z niewydolnością nerek lub niestabilnych hemodynamicznie należy z rozwagą stosować środki kontrastowe ze względu na ryzyko zaostrzenia niewydolności nerek w związku z działaniem nefrotoksycznym antybiotyków.

Łączne ryzyko wystąpienia powikłań zatorowych w IZW jest bardzo wysokie i dotyczy 20–50% pacjentów [195–203]. Ryzyko wystąpienia nowych zdarzeń (po rozpoczęciu antybiotykoterapii) wynosi jednak tylko 6–21% [68, 196, 200]. W niedawnym badaniu ICE [204] wykazano, że zapadalność na udar mózgu u pacjentów otrzymujących

właściwe leczenie przeciwdrobnoustrojowe wynosiła 4,8/1000 osobodni w ciągu pierwszego tygodnia terapii i spadała do 1,7/1000 osobodni w drugim i kolejnych tygodniach.

2. Szacowanie ryzyka wystąpienia zatorów

W przewidywaniu ryzyka wystąpienia zdarzeń zatorowych główną rolę odgrywa badanie echokardiograficzne [68, 200–205], choć szacowanie ryzyka u indywidualnego pacjenta pozostaje trudne. Ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zatorów związanych jest kilka czynników: rozmiar i ruchomość wegetacji [68, 195, 199–207], umiejscowienie wegetacji na zastawce mitralnej [199–203], zwiększanie lub zmniejszanie się rozmiaru wegetacji w czasie antybiotykoterapii [200, 207], szczególnie mikroorganizmy (gronkowce [200], *Streptococcus bovis* [16, 208], *Candida* spp.), wywiad zatoru [200], IZW dotyczące kilku zastawek [199] i markery biologiczne [209]. Spośród tych czynników wielkość i ruchomość wegetacji są najważniejszymi, niezależnymi czynnikami predykcyjnymi wystąpienia nowych zdarzeń zatorowych [68]. Pacjenci z wegetacjami o długości > 10 mm mają większe ryzyko powikłań zatorowych [68, 195, 203], a jeszcze większe pacjenci z bardzo dużymi wegetacjami (> 15 mm) oraz wegetacjami ruchomymi, zwłaszcza w IZW zastawki mitralnej o etiologii gronkowcowej [200].

Należy jeszcze raz podkreślić, że ryzyko wystąpienia nowego epizodu zatorowego jest najwyższe w pierwszych dniach po rozpoczęciu antybiotykoterapii i maleje gwałtownie w dalszym okresie, zwłaszcza po 2 tygodniach [196, 200, 204, 210], choć pewne ryzyko utrzymuje się trwale, jeśli obecne są wegetacje. Z tego powodu korzyści z operacji wykonanej w celu zapobiegania epizodom zatorowym są największe w pierwszym tygodniu antybiotykoterapii, gdy ryzyko wystąpienia zatorów jest najwyższe.

3. Wskazania do operacji w celu zapobiegania zatorom w infekcyjnym zapaleniu wsierdza i moment jej wykonania (Tabela 19)

Zapobieganie zdarzeniom zatorowym jest trudne, ponieważ do większości z nich dochodzi przed przyjęciem chorego do szpitala [195]. Najlepszą metodą zapobiegania jest wczesne rozpoczęcie właściwej antybiotykoterapii [195]. Mimo obiecujących przesłanek [211, 212], w jedynym badaniu z randomizacją nie wykazano, że leczenie przeciwpłytkowe zmniejsza ryzyko zatorów [213]

Dokładna rola operacji w zapobieganiu zdarzeniom zatorowym pozostaje przedmiotem kontrowersyj. W badaniu *Euro Heart Survey* wielkość wegetacji była jednym z czynników decydujących o wykonaniu operacji u 54% pacjentów z NVE i u 25% osób z PVE [79], ale rzadko była jedynym wskazaniem do operacji. Nigdy nie wykazano korzyści z wczesnego wykonania operacji w tej sytuacji. Przy podejmowaniu decyzji o wczesnym wykonaniu operacji w celu zapobiegania zatorom trzeba zatem brać

pod uwagę obecność incydentów zatorowych w wywiadzie, innych powikłań IZW, wielkość i ruchomość wegetacji, możliwość wykonania operacji oszczędzającej i czas trwania antybiotykoterapii [165]. Ocena ogólnych korzyści z operacji powinna uwzględniać ryzyko operacyjne, konieczne jest także wzięcie pod uwagę stanu klinicznego pacjenta i chorób współistniejących.

Główne wskazania do wykonania operacji i moment wykonania operacji podano w Tabeli 19. Operacja jest wskazana u pacjentów z dużymi wegetacjami (> 10 mm), którzy przebyli co najmniej jeden niemy epizod zatorowy pomimo odpowiedniej antybiotykoterapii [68]. W przypadku braku zatorów operacja jest wskazana u pacjentów z dużymi wegetacjami (> 10 mm) i innymi czynnikami wysokiego ryzyka (HF, utrzymujące się zakażenie pomimo odpowiedniej antybiotykoterapii, ropień), zwłaszcza gdy wegetacja zlokalizowana jest na zastawce mitralnej. W tych sytuacjach obecność dużych wegetacji wskazuje na potrzebę wykonania wczesnej operacji. Można rozważyć wykonanie operacji u pacjentów z bardzo dużymi izolowanymi wegetacjami (> 15 mm) na zastawce aortalnej lub mitralnej, choć ta decyzja jest trudniejsza i musi być podejmowana indywidualnie z uwzględnieniem możliwości wykonania operacji oszczędzającej [68].

Operacja podejmowana w celu zapobiegania zatorom musi być wykonana bardzo wczesnie, w czasie pierwszych kilku dni po rozpoczęciu antybiotykoterapii (operacja w trybie pilnym), ponieważ w tym okresie ryzyko jest najwyższe [68, 200].

Podsumowując – zdarzenia zatorowe są bardzo częste w IZW i stanowią powikłanie 20–50% przypadków, a częstość ich występowania spada do 6–21% po rozpoczęciu antybiotykoterapii. Ryzyko wystąpienia zatorów jest najwyższe w czasie pierwszych 2 tygodni antybiotykoterapii i jest związane z rozmiarem i ruchomością wegetacji. Ryzyko jest zwiększone w przypadku wegetacji dużych (> 10 mm) i szczególnie wysokie w przypadku bardzo ruchomych i większych wegetacji (> 15 mm). Decyzja o wczesnym wykonaniu operacji jest zawsze trudna i musi być dostosowana do każdego pacjenta. Decydujące czynniki obejmują wielkość i ruchomość wegetacji, przebyte epizody zatorowe, rodzaj mikroorganizmu i czas trwania antybiotykoterapii.

Część 2. Zasady, metody oraz bezpośrednie wyniki operacji

Postępowanie przed- i okołoperacyjne

1. Koronarografia

Wykonanie koronarografii jest wskazane u mężczyzn w wieku > 40 lat i kobiet w wieku pomenopauzalnym oraz u pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego lub wywiadem choroby wieńcowej, zgodnie z zaleceniami ESC zawartymi w „Wytycznych dotyczących postępowania w wadach zastawkowych” [176]. Wyjątek stanowią sytuacje, gdy obecne są duże

wegetacje na zastawce aortalnej, które mogą ulec przemieszczeniu w czasie cewnikowania, lub gdy konieczna jest operacja w trybie nagłym. Wówczas w celu wykluczenia istotnej choroby wieńcowej można zastosować CT o wysokiej rozdzielczości [176].

2. Zakażenia pozasercowe

Jeśli zidentyfikowano pierwotne źródło infekcji, które prawdopodobnie jest odpowiedzialne za IZW, to musi ono zostać zlikwidowane przed operacją kardiologiczną, chyba że wymagana jest operacja w trybie pilnym.

3. Śródoperacyjne badanie echokardiograficzne

Śródoperacyjne badanie TEE jest najbardziej przydatne w celu określenia dokładnej lokalizacji i stopnia rozległości zakażenia, przy kierowaniu operacją i ocenie jej wyniku, a także jako pomoc we wczesnym monitorowaniu pooperacyjnym [214].

Podejście i techniki operacyjne

Dwoma głównymi celami operacji są całkowite usunięcie zakażonych tkanek i naprawa struktur serca, obejmująca naprawę lub wymianę zajętej zastawki lub zastawek.

Gdy zakażenie jest ograniczone do płatków zastawek, można zastosować każdą dowolną metodę naprawy lub wymiany zastawki. O ile tylko jest to możliwe, preferowana jest jednak naprawa zastawki, zwłaszcza w przypadku IZW na zastawce mitralnej lub trójdzielnej [215, 216]. Perforacja pojedynczego płatka zastawki może być naprawiona za pomocą łaty z osierdzia własnego lub wołowego konserwowanej w aldehydzie glutarowym.

W skomplikowanych przypadkach, z niedającym się opanować lokalnym zakażeniem należy wykonać całkowite wycięcie zakażonych i martwych tkanek, a następnie wymienić zastawkę i naprawić towarzyszące ubytki, tak by zapewnić umocowanie zastawki. Śmiertelność w przypadku wszczepienia zastawki mechanicznej i biologicznej jest podobna [217], dlatego Grupa Robocza nie preferuje żadnej konkretnej protezy zastawkowej, ale zaleca indywidualne podejście do pacjenta i sytuacji klinicznej. Użycie obcych materiałów powinno być ograniczone do minimum. Małe ropnie mogą być zamknięte bezpośrednio, ale większe jamy powinny zostać zdrenowane do jamy osierdzia lub do układu krążenia.

W IZW na zastawce mitralnej wykonanie skutecznej naprawy zastawki jest możliwe aż u 80% chorych operowanych przez doświadczony zespół, chociaż niewyspecjalizowane ośrodki mogą nie osiągać tak wspaniałych wyników [218]. Pozostająca niedomykalność mitralna powinna zostać oceniona w śródoperacyjnym badaniu TEE. Optymalnie ubytki tkanki podpierścieniowej, pierścienia i nadpierścieniowej powinny być naprawiane przy użyciu osierdzia autologicznego lub osierdzia wołu, z następczym, jeśli to konieczne, wszyciem sztucznej zastawki do zrekonstruowanego lub wzmocnionego pierścienia. Wybór meto-

dy operacyjnej zależy od stopnia rozległości zakażenia [219–221]. Wskazywano na możliwość użycia homografitów mitralnych i autografitów płucnych (procedura Rossa) [222, 223], ale ich stosowanie jest ograniczone przez niską dostępność i trudności techniki operacyjnej.

W IZW na zastawce aortalnej metodą z wyboru jest wymiana zastawki aortalnej na protezę mechaniczną lub biologiczną. W celu zmniejszenia ryzyka utrzymującego się lub nawracającego zakażenia sugerowano użycie krio-konserwowanych lub sterylizowanych homografitów [224, 225]. Równie korzystnie oceniane są jednak mechaniczne zastawki oraz ksenografty, które charakteryzują się większą trwałością [226–228]. Homografty i bezstentowe ksenografty mogą być preferowane w PVE lub w przy znacznym uszkodzeniu opuszki aorty z przerwaniem ciągłości między aortą i komorą [224, 225, 227, 229]. Operacja Rossa, wykonywana przez doświadczony zespół, może być stosowana u dzieci i nastolatków w celu umożliwienia wzrostu oraz u młodych dorosłych w celu przedłużenia trwałości [230, 231].

W leczeniu chirurgicznym rozległego IZW na dwóch zastawkach sugeruje się użycie homografitu aorto-mitralnego w postaci monobloku [232]. W skrajnych przypadkach, jeśli powtarzane zabiegi operacyjne nie przyniosły eradykacji zakażenia, wobec utrzymującego się lub nawracającego PVE można rozważyć wykonanie przeszczepu serca [233].

Śmiertelność i zachorowalność oraz powikłania pooperacyjne

Śmiertelność i zachorowalność okołoperacyjna różni się w zależności od rodzaju drobnoustroju powodującego zakażenie, stopnia zniszczenia struktur serca, stopnia dysfunkcji lewej komory i stanu hemodynamicznego pacjenta w chwili wykonywania operacji. Śmiertelność operacyjna w IZW wynosi obecnie 5–15% [234–239]. W niedawnym badaniu wykazano, że jeśli operacja musi być wykonana w ciągu pierwszego tygodnia leczenia przeciwdrobnoustrojowego, śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi 15%, a ryzyko nawrotu i niezwiązanej z zakażeniem dysfunkcji zastawki w okresie pooperacyjnym odpowiednio 12 i 7% [239]. W mniej złożonych przypadkach, gdy choroba ograniczona jest wyłącznie do struktur zastawki, co pozwala na całkowite wycięcie zakażonych tkanek, śmiertelność powinna być podobna do obserwowanej w planowych zabiegach zastawkowych. Przyczyna zgonu jest często wieloczynnikowa, ale głównymi czynnikami sprawczymi są niewydolność wielonarządowa, HF, niepodatna na leczenie sepsa, zaburzenia krzepnięcia i udar mózgu [237].

Bezpośrednie powikłania pooperacyjne są względnie częste. Do najczęstszych zalicza się ciężkie zaburzenia krzepnięcia wymagające leczenia czynnikami krzepnięcia, ponowne otwarcie klatki piersiowej z powodu krwawienia lub tamponady, ostrą niewydolność nerek wymagającą

hemodializy, udar mózgu, zespół niskiego rzutu, zapalenie płuc i blok przedsionkowo-komorowy z koniecznością wszczęcia układu stymulującego po radykalnej resekcji ropnia opuszki aorty [235, 237]. Blok lewej odnogi pęczka Hisa obecny w przedoperacyjnym EKG jest czynnikiem prognostycznym konieczności stałej stymulacji serca w okresie pooperacyjnym [104].

J. Inne powikłania infekcyjnego zapalenia wsierdza

Część 1. Powikłania neurologiczne, leczenie przeciwzakrzepowe

Powikłania neurologiczne

Powikłania neurologiczne występują u 20–40% wszystkich pacjentów z IZW i są głównie następstwem zatorów wegetacjami [194, 240, 241]. Spektrum kliniczne tych powikłań jest szerokie i obejmuje udar niedokrwienny lub krwotoczny, przejściowe epizody niedokrwienne, niemazatory mózgowe, objawowe i bezobjawowe tętniaki zakażone, ropnie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, encefalopatię toksyczną i drgawki. Gronkowiec złocisty powoduje ogółem najwięcej powikłań neurologicznych [194, 240]. Powikłania są związane ze zwiększoną śmiertelnością, zwłaszcza w przypadku wystąpienia udaru mózgu [98, 194]. Szybkie postawienie rozpoznania i wdrożenie odpowiedniej antybiotykoterapii mają podstawowe znaczenie w zapobieganiu wystąpieniu pierwszego

lub kolejnego incydentu stanowiącego powikłanie neurologiczne. W leczeniu tych pacjentów powinien zawsze brać udział neurolog lub neurochirurg.

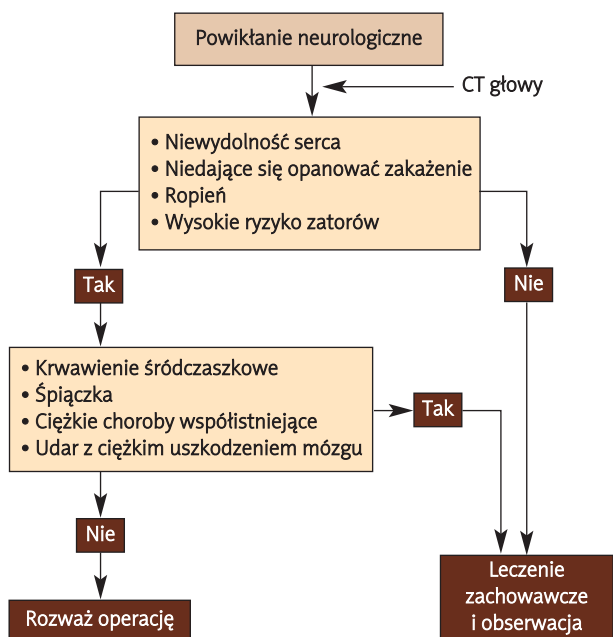
Po wystąpieniu zdarzenia neurologicznego większość pacjentów ma nadal co najmniej jedno wskazanie do operacji kardiochirurgicznej [194]. Ryzyko pogorszenia się stanu neurologicznego po operacji jest niskie u osób po niemym zatorze mózgowym lub przejściowym epizodzie niedokrwiennym [194], a wykonanie operacji jest zalecane bez zbędnej zwłoki, o ile nadal występują do niej wskazania. U pacjentów po przebytych niedokrwiennym udarze mózgu operacja kardiochirurgiczna nie jest przeciwwskazana, chyba że rokowanie neurologiczne oceniane jest jako niekorzystne (Rycina 3.). Z powodu braku badań kontrolowanych dostępne są sprzeczne dane dotyczące optymalnego odstępu czasowego pomiędzy udarem a operacją kardiochirurgiczną [194, 242–246]. Jeśli w badaniu CT głowy wykluczono krwotok mózgowy, a uszkodzenie neurologiczne nie jest ciężkie (tj. nie ma śpiączki), to operacja wykonywana z powodu HF, niedającego się opanować zakażenia, ropni lub utrzymującego się wysokiego ryzyka powstania zatorów nie powinna być opóźniana i wiąże się ze względnie niskim ryzykiem neurologicznym (3–6%) i dużym prawdopodobieństwem całkowitej poprawy neurologicznej [246, 247]. Z drugiej strony, w przypadku krwotoku mózgowego rokowanie neurologiczne jest gorsze i operacja musi być przełożona o co najmniej miesiąc [242]. Jeśli operacja musi być wykonana w trybie nagłym, konieczna jest ścisła współpraca z zespołem neurochirurgicznym. W Tabeli 20. i na Rycinie 3. podsumowano zalecenia dotyczące postępowania w powikłaniach neurologicznych IZW.

Podsumowując – zdarzenia neurologiczne występują u 20–40% wszystkich pacjentów z IZW i są głównie konsekwencją zatorów. Udar mózgu związany jest ze zwiększoną śmiertelnością. Szczególne znaczenie w zapobieganiu wystąpieniu pierwszego i kolejnych zdarzeń stanowiących powikłania neurologiczne ma wczesne ustalenie rozpoznania i wdrożenie odpowiedniej antybiotykoterapii. Po pierwszym epizodzie neurologicznym większość pacjentów ma nadal wskazania do operacji, której wykonanie zazwyczaj nie jest przeciwwskazane.

Leczenie przeciwzakrzepowe

W ostrej fazie IZW nie ma wskazań do wdrożenia leczenia przeciwzakrzepowego (leków trombolitycznych, antykoagulantów lub leczenia przeciwpyłkowego). U pacjentów przyjmujących doustne antykoagulanty istnieje ryzyko wystąpienia krwotoków śródczaszkowych, które wydaje się najwyższe w przypadku PVE o etiologii *S. aureus* i u pacjentów z przebytych wcześniej zdarzeniem neurologicznym [248]. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego oparte są na dowodach o słabej sile (Tabela 21.).

Chociaż wstępne badania doświadczalne wykazały korzystny wpływ leczenia kwasem acetylosalicylowym na



Rycina 3. Strategia leczenia pacjentów z infekcyjnym zapaleniem wsierdza i powikłaniami neurologicznymi

Tabela 20. Postępowanie w przypadku powikłań neurologicznych

Zalecenia: powikłania neurologiczne	Klasa ^a	Poziom ^b
Wykonanie operacji jest wskazane bez zbędnej zwłoki u pacjentów po niemych epizodzie zatorowym do mózgu lub przemijającym ataku niedokrwinnym, o ile nadal obecne są wskazania do zabiegu.	I	B
Operacja musi być przełożona o co najmniej miesiąc po krwotoku śródmózgowym.	I	C
Wykonanie operacji neurochirurgicznej lub leczenie śródnaczyniowe jest wskazane w przypadku bardzo dużych, powiększających się lub pękniętych tętniaków wewnątrzczaszkowych.	I	C
U pacjentów po udarze mózgu operacja z powodu niewydolności serca, niedającego się opanować zakażenia, ropnia lub utrzymującego się wysokiego ryzyka zdarzeń zatorowych nie powinna być odradzana. Należy rozważyć wykonanie operacji, o ile nie występuje śpiączka i w badaniu CT głowy wykluczono krwotok mózgowy.	IIa	B
U każdego pacjenta z IZW i objawami neurologicznymi należy poszukiwać tętniaka wewnątrzczaszkowego – w celu ustalenia rozpoznania należy rozważyć wykonanie angiografii metodą CT lub MR.	IIa	B
Należy rozważyć wykonanie konwencjonalnej angiografii, gdy wyniki badań nieinwazyjnych są ujemne, a utrzymuje się podejrzenie tętniaka wewnątrzczaszkowego.	IIa	B

^a Klasa zaleceń^b Poziom wiarygodności

CT – tomografia komputerowa, MR – rezonans magnetyczny

Tabela 21. Leczenie przeciwzakrzepowe w infekcyjnym zapaleniu wsierdza

Zalecenia: leczenie przeciwzakrzepowe	Klasa ^a	Poziom ^b
Przerwanie leczenia przeciwkrwotkowego jest wskazane wyłącznie w przypadku dużego krwawienia.	I	B
W przypadku niedokrwinnego udaru mózgu bez krwotoku mózgowego wskazane jest zastąpienie doustnego leczenia przeciwzakrzepowego heparyną niefrakcjonowaną podawaną przez 2 tygodnie, ze ścisłym monitorowaniem czasu częściowej trombolastyny po aktywacji lub aktywowanego czasu krzepnięcia.	I	C
U pacjentów z krwawieniem śródczaszkowym zalecane jest przerwanie jakiegokolwiek leczenia przeciwzakrzepowego.	I	C
U pacjentów z krwawieniem śródczaszkowym i zastawką mechaniczną należy po zasięgnięciu opinii specjalistów z innych dziedzin ponownie włączyć leczenie heparyną niefrakcjonowaną najszybciej jak to możliwe (ze ścisłym monitorowaniem czasu częściowej trombolastyny po aktywacji i aktywowanego czasu krzepnięcia).	IIa	C
W przypadkach bez udaru mózgu można rozważyć zastąpienie doustnego leczenia przeciwzakrzepowego heparyną niefrakcjonowaną przez pierwsze 2 tygodnie leczenia IZW o etiologii <i>S. aureus</i> , ze ścisłym monitorowaniem czasu częściowej trombolastyny po aktywacji i aktywowanego czasu krzepnięcia.	IIb	C

^a Klasa zaleceń^b Poziom wiarygodności

ryzyko zdarzeń zatorowych w IZW o etiologii *S. aureus* [249–251], to z powodu sprzecznych danych brakuje silnych dowodów wskazujących na korzystny efekt tego postępowania w praktyce klinicznej [212, 213, 252]. W niektórych badaniach wykazano ponadto nieistotny wzrost liczby dużych zdarzeń krwotocznych [213, 252].

Część 2. Inne powikłania (tętniaki zakaźne, ostra niewydolność nerek, powikłania reumatyczne, ropień śledziony, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdza)

Tętniak zakaźny

Tętniak zakaźny (ang. *infectious aneurysm*, IA) jest wynikiem septycznego zatoru tętniczego do przestrzeni śródnaczyniowej lub *vasa vasorum* albo wynikiem szerzenia się zakażenia przez naczynia błony wewnętrznej [253, 254].

Tętniak zakaźny najczęściej lokalizuje się wewnątrzczaszkowo, a opisywana częstość występowania wynosząca

2–4% jest prawdopodobnie niedoszacowana, ponieważ niektóre IA są nieme klinicznie [255]. Obraz kliniczny charakteryzuje się dużą zmiennością [256] (ogniskowe ubytki neurologiczne, bóle głowy, stany splątania, drgawki), a zatem w każdym przypadku IZW z objawami neurologicznymi należy wykonać badania obrazowe w celu wykrycia wewnątrzczaszkowego IA. Zarówno CT, jak i angiografia metodą rezonansu magnetycznego umożliwiają wiarygodne rozpoznanie IA z wysoką czułością i swoistością [257, 258]. Złotym standardem pozostaje jednak konwencjonalna angiografia, która powinna być wykonana, gdy techniki nieinwazyjne dają negatywne wyniki, a podejrzenie występuje nadal. Nie ma badań z randomizacją, które mogłyby służyć ukierunkowaniu postępowania, a zatem terapia musi być dostosowana do indywidualnego pacjenta. Pęknięty IA związany jest z bardzo złym rokowaniem, ale dotychczas nie zidentyfikowano czynników ryzyka tego powikłania. Ponieważ wiele niepękniętych IA ulega resorpcji w czasie antybiotykoterapii [259], wymagane jest seryj-

ne wykonywanie badań obrazowych. W przypadku dużych, powiększających się lub pękniętych IA wskazana jest operacja neurochirurgiczna lub terapia śródnaczyniowa [255, 260]. Wybór pomiędzy tymi metodami zależy od wielkości krwiaka i doświadczenia zespołu medycznego.

Ostra niewydolność nerek

Ostra niewydolność nerek jest częstym powikłaniem IZW, występującym u ~30% pacjentów i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [261]. Etiologia jest często wieloczynnikowa i obejmuje [262]:

- kompleksy immunologiczne i kłębuszkowe zapalenie nerek związane z zapaleniem naczyń,
- zawał nerki,
- niewydolność hemodynamiczną w przypadku HF, ciężkiej sepsy lub przebytej operacji kardiologicznej,
- toksyczne działanie antybiotyków (ostre śródmiąższowe zapalenie nerek), zwłaszcza antybiotyków aminoglikozydowych, wankomycyny (wykazuje synergistyczne działanie toksyczne z aminoglikozydami), a nawet wysokich dawek penicyliny,
- nefrotoksyczne działanie środków kontrastowych stosowanych w badaniach obrazowych.

U niektórych pacjentów konieczna może być hemodializa [263], ale ostra niewydolność nerek jest często odwracalna. W celu zapobiegania temu powikłaniu dawkowanie antybiotyków należy dopasować do klirensu kreatyniny i ściśle monitorować stężenia leku w surowicy (w przypadku aminoglikozydów i wankomycyny). U pacjentów niewydolnych hemodynamicznie lub z wywiadem niewydolności nerek należy unikać obrazowania z użyciem nefrotoksycznych środków kontrastowych.

Powikłania reumatologiczne

W przebiegu IZW często występują objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (ból stawów, mięśni, pleców), a powikłania reumatologiczne mogą być pierwszym objawem choroby. Ból stawów obwodowych występują w ~14% przypadków, a zapalenie krążków międzykręgowych w 3–15% [264–266]. W jednym z badań rozpoznanie IZW postawiono u 30,8% pacjentów z ropnym zapaleniem krążków międzykręgowych, częściej w przypadku zakażenia gronkowcowego oraz przy obecności predysponujących stanów kardiologicznych. Badania MRI lub CT kręgosłupa powinny zostać wykonane u pacjentów z IZW z towarzyszącym bólem pleców. Z drugiej strony, u pacjentów z pewnym rozpoznaniem ropnego zapalenia krążków międzykręgowych i z pierwotną chorobą serca stanowiącą czynnik ryzyka wystąpienia IZW można wykonać badanie echokardiograficzne. W przypadku pewnego rozpoznania zapalenia krążków międzykręgowych konieczna jest zazwyczaj przedłużona antybiotykoterapia.

Ropień śledziony

Chociaż zatary do śledziony są częste, to ropnie śledziony występują rzadko. Objawami sugerującymi to rozpoznanie są utrzymująca się lub nawracająca gorączka oraz bakteriemia. U pacjentów z tymi objawami należy wykonać badanie CT, MRI lub USG jamy brzusznej. Leczenie obejmuje właściwą antybiotykoterapię. W przypadku pęknięcia śledziony lub obecności dużych ropni, które słabo odpowiadają na samą antybiotykoterapię, należy rozważyć wykonanie splenektomii. W tych przypadkach splenektomia powinna zostać wykonana przed operacją zastawki, chyba że ta jest wskazana w trybie pilnym. U pacjentów wysokiego ryzyka operacyjnego alternatywą jest drenaż przezskórny [268, 269].

Zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia

Niewydolność serca może być również rezultatem zapalenia mięśnia sercowego, które często związane jest z tworzeniem ropni. Lokalne zawały serca mogą być efektem zatorów do krążenia wieńcowego lub ucisku. Komorowe zaburzenia rytmu mogą wskazywać na zajęcie miokardium i oznaczają niekorzystne rokowanie [3]. Najlepszą metodą oceny zajęcia miokardium jest badanie TTE [3].

Zapalenie osierdzia może być związane z ropniem, zapaleniem mięśnia sercowego lub bakteriami, często w przebiegu zakażenia o etiologii *S. aureus*. Ropne zapalenie osierdzia występuje rzadko i może wymagać drenażu chirurgicznego [270, 271]. W rzadkich przypadkach z jamą osierdzia mogą komunikować się pęknięty tętniak rzekomy lub przetoki, co ma dramatyczne, często śmiertelne następstwa.

K. Zdarzenia po wypisaniu ze szpitala oraz rokowanie odległe

Przyczyną niekorzystnego rokowania w IZW są późne powikłania występujące po pierwotnym zakażeniu. Główne powikłania w okresie poszpitalnym obejmują nawrót zakażenia, HF, konieczność wykonania operacji zastawki i zgon [272, 273].

Nawroty: nawrót zakażenia i nowe zakażenia

Ryzyko nawrotu u osób po przebytych IZW wynosi 2,7–22,5% [57, 105, 235–237, 273–275]. W niedawnym dużym badaniu ze średnim okresem obserwacji wynoszącym 5 lat częstość występowania nawrotów u osób innych niż IVDA wynosiła 1,3% na osoborok [272].

Mimo że nie jest to systematycznie wyszczególniane w piśmiennictwie, wyróżnia się dwa typy nawrotów: nawrót zakażenia i nowe zakażenie. Określenie „nawrót zakażenia” odnosi się do sytuacji powtórnego epizodu IZW wywołanego przez ten sam mikroorganizm co poprzedni epizod [56]. Ter-

min „nowe zakażenie” (reinfekcja) jest używany głównie w celu określenia zakażenia innym mikroorganizmem [56]. Gdy w trakcie kolejnego epizodu IZW izolowany jest ten sam gatunek, często występują wątpliwości, czy ponowne zakażenie jest nawrotem pierwotnego zakażenia, czy też nowym zakażeniem (reinfekcją). W tych przypadkach należy zastosować metody molekularne obejmujące typowanie szczepów [3, 56]. Jeśli metody te są niedostępne lub dane dotyczące obu wyizolowanych szczepów nie są znane, to do odróżnienia nawrotu zakażenia od nowego zakażenia może posłużyć czas wystąpienia drugiego epizodu. Mimo pewnej zmienności, w przypadku nawrotu zakażenia czas pomiędzy zdarzeniami jest zazwyczaj krótszy niż w przypadku nowego zakażenia – upraszczając, epizod IZW wywołany przez ten sam gatunek występujący w czasie 6 miesięcy od pierwotnego epizodu odpowiada nawrotowi zakażenia, a zdarzenia występujące później sugerują nowe zakażenie [56, 275]. Z tych powodów zaleca się przechowywanie wyizolowanych w przebiegu IZW szczepów przez minimum rok [3, 56].

Czynniki związane ze zwiększoną częstością występowania nawrotu zakażenia wymieniono w Tabeli 22. Nawroty zakażenia są najczęściej spowodowane zbyt krótkim czasem pierwotnego leczenia, suboptymalnym wyborem antybiotyków przy pierwotnym zakażeniu i utrzymującym się ogniskiem zakażenia (np. ropniem w okolicy protezy). W przypadkach gdy czas leczenia był niewystarczający lub nieprawidłowo dobrano antybiotyk, nawrót zakażenia należy leczyć przez kolejne 4–6 tygodni w zależności od etiologii zakażenia i wrażliwości mikroorganizmu na antybiotyki (należy uwzględnić, że w międzyczasie mogło dojść do rozwoju oporności).

Pacjenci po przebytych IZW mają podwyższone ryzyko nowego zakażenia [274], a profilaktyka powinna być bardzo surowa. Nowe zakażenia są częstsze u IVDA (zwłaszcza w czasie roku po pierwotnym epizodzie) [236, 276], w przypadku PVE [57, 235, 275, 277], u pacjentów przewlekle dializowanych [273] oraz u osób z wieloma czynnikami ryzyka IZW [3]. U pacjentów z nowym zakażeniem zwiększone jest ryzyko zgonu i konieczności wymiany zastawki [275].

Rodzaj wszczepionej zastawki nie ma wpływu na ryzyko wystąpienia nowego epizodu IZW [57, 237]. Wymiana zastawki aortalnej i proksymalnego odcinka aorty na sztuczny kondukt z zastawką daje podobne wyniki jak zastosowanie homograftu [225, 278].

Niewydolność serca i konieczność operacji zastawki

W następstwie zniszczenia zastawki może wystąpić postępująca HF, nawet jeśli doszło do wyleczenia zakażenia. Jeśli zakończono leczenie, zalecenia dotyczące operacji są takie jak w standardowych wytycznych [176]. Ponieważ wzrasta częstość wykonywania operacji w ostrej fazie zakażenia, konieczność wykonania operacji zastawki w późnym okresie występuje rzadko – według najbardziej aktualnych danych w 3–7% przypadków [272, 273].

Śmiertelność odległa

Przeżycie długoterminowe po 10 latach wynosi 60–90% [101, 105, 235, 236, 273, 274]. Dane dotyczące dłuższego okresu obserwacji są skąpe. Donoszono o ~50-procentowym przeżyciu po 15–20 latach [235, 236, 273]. Główne czynniki, które determinują śmiertelność długoterminową po fazie wewnątrzszpitalnej, to wiek, choroby współistniejące i HF, zwłaszcza jeśli nie wykonano operacji. Sugeruje to, że śmiertelność odległa jest związana raczej z pierwotnym stanem pacjenta niż z samym IZW [272, 273]. W niedawno opublikowanym badaniu IZW było przyczyną późnych zgonów jedynie u 6,5% pacjentów [272].

Obserwacja odległa

Pacjenci po wypisaniu ze szpitala powinni zostać poddani edukacji dotyczącej objawów przedmiotowych i podmiotowych IZW. Powinni być świadomi, że w przypadku IZW może dojść do nawrotu i że nawrót gorączki, dreszczy i innych objawów zakażenia wymaga szybkiej oceny, w tym pobrania posiewów krwi przed rozpoczęciem empirycznego leczenia antybiotykami.

U chorych z grupy wysokiego ryzyka (zob. Część E) należy zastosować środki profilaktyczne.

W celu monitorowania wystąpienia wtórnej HF należy przeprowadzić wstępną ocenę kliniczną i wykonać badanie TTE po zakończeniu leczenia przeciwdrobnoustrojowego oraz powtarzać to badanie seryjnie, zwłaszcza w trakcie pierwszego roku obserwacji. Nie ma danych wskazujących, jak należy monitorować tych pacjentów, ale Grupa Robocza zaleca wykonywanie oceny klinicznej, badania krwi (liczba leukocytów, białko C-reaktywne) i badania TTE po 1, 3, 6 i 12 miesiącach w czasie pierwszego roku po zakończeniu leczenia.

Podsumowując – nawrót zakażenia lub nowe zakażenie są w przypadku IZW rzadkością, ale mogą być spowodowane niewłaściwą antybiotykoterapią w czasie pierwotnego zakażenia, opornymi mikroorganizmami, przetrwałym ogniskiem zakażenia i dożylnym stosowaniem narkotyków. Pacjenci po wypisaniu ze szpitala

Tabela 22. Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem nawrotu

• Nieodpowiednia antybiotykoterapia (rodzaj antybiotyku, dawka, czas trwania leczenia)
• Oporne drobnoustroje, jak np. <i>Brucella</i> spp., <i>Legionella</i> spp., <i>Chlamydia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Mycobacterium</i> spp., <i>Bartonella</i> spp., <i>Coxiella burnetii</i> , grzyby
• Zakażenie wieloma drobnoustrojami u IVDA
• Empiryczna antybiotykoterapia w IZW z ujemnym posiewem krwi
• Okołopierścieniowe szerzenie się zakażenia
• Zapalenie wsierdzia sztucznej zastawki
• Utrzymujące się przerzutowe ogniska infekcji (ropnie)
• Oporność na konwencjonalne schematy antybiotykoterapii
• Dodatni posiew zastawki
• Utrzymująca się gorączka w 7. dniu po operacji

powinni zostać przeszkoleni, jak rozpoznawać i jak zapobiegać nowym epizodom IZW.

L. Sytuacje szczególne

Część 1. Zapalenie wsierdzia zastawki sztucznej

Zapalenie wsierdzia zastawki sztucznej jest najcięższą postacią IZW i występuje u 1–6% pacjentów ze sztucznymi zastawkami [279], a zapadalność wynosi 0,3–1,2% na osoborok [1, 3, 106, 188, 253, 280–284]. Dotyczy ono 10–30% wszystkich przypadków IZW [280] i występuje równie często na zastawkach mechanicznych i biologicznych. W rejestrze francuskim PVE obserwowano w 16% przypadków [14], w 26% przypadków w rejestrze *Euro Heart Survey* [79] i u 20% spośród 2670 pacjentów z pewnym rozpoznaniem IZW w badaniu *ICE Prospective Cohort Study* [106]. Zapalenie wsierdzia zastawki sztucznej nadal wiąże się z trudnościami w diagnostyce i wyborze optymalnej strategii terapeutycznej oraz niekorzystnym rokowaniem.

Definicja i patofizjologia

Ze względu na znaczne różnice w profilu mikrobiologicznym wyróżnia się wczesne PVE, definiowane jako zakażenie występujące w ciągu roku od operacji, oraz późne PVE, występujące później niż rok po operacji [3, 284]. Jest to jednak podział sztuczny. Ważny jest nie czas od zabiegu operacyjnego do wystąpienia IZW, ale fakt, czy doszło do IZW w okresie okołoperacyjnym i jakie mikroorganizmy są odpowiedzialne za zakażenie. W niedawnym dużym, wieloośrodkowym, międzynarodowym rejestrze wykazano, że 37% przypadków PVE było związanych z zakażeniem wewnątrzszpitalnym lub infekcją pozaszpitalną związaną z częstym kontaktem pacjentów ambulatoryjnych z opieką medyczną [106].

Patogeneza PVE różni się zarówno w zależności od rodzaju zakażenia, jak i typu protezy zastawkowej. W przypadkach infekcji okołoperacyjnej zakażenie dotyczy zazwyczaj połączenia pomiędzy miejscem wszycia i pierścieniem zastawki, co prowadzi do ropnia okołozastawkowego, wyprucia zastawki, tętniaków rzekomych i przetok [1, 281, 282]. W przypadku późnego PVE mogą być obecne te same lub inne mechanizmy. Na przykład w PVE na zastawkach biologicznych zakażenie jest często zlokalizowane na płatkach protezy zastawkowej, co prowadzi do tworzenia vegetacji, pęknięcia płatków i perforacji.

Konsekwencją PVE jest zazwyczaj nowo powstała niedomykalność zastawki. Rzadziej duże vegetacje powodują zwężenie zastawki, co może zostać rozpoznane przy użyciu fluoroskopii i/lub TEE.

Rozpoznanie

Rozpoznanie PVE jest trudniejsze niż NVE. Obraz kliniczny jest często nietypowy, zwłaszcza we wczesnym okresie pooperacyjnym, kiedy nierzadko występują

gorączka i stany zapalne nawet przy braku IZW. Podobnie jak w przypadku NVE, rozpoznanie PVE oparte jest głównie na wyniku badania echokardiograficznego i posiewów krwi. Oba badania w PVE dają jednak częściej wyniki ujemne [285]. Chociaż badanie TEE jest wymagane w przypadku podejrzenia PVE (Rycina 1.), to jego przydatność diagnostyczna jest mniejsza niż w NVE. W PVE często uzyskuje się ujemny wynik badania echokardiograficznego [2], co nie wyklucza tego rozpoznania. Podobnie wyniki posiewów krwi są częściej ujemne w PVE niż w NVE.

W PVE częstsze są zakażenia gronkowcami i grzybami, a rzadziej niż w NVE występują infekcje paciorkowcowe. Gronkowce, grzyby i bakterie Gram-ujemne są głównymi czynnikami etiologicznymi wczesnego PVE, a etiologia późnego PVE odpowiada etiologii NVE i najczęściej występującymi mikroorganizmami są gronkowce, paciorkowce jamy ustnej, *Streptococcus bovis* oraz enterokoki, będące najprawdopodobniej wynikiem zakażeń pozaszpitalnych.

Wykazano, że kryteria Duke są pomocne w rozpoznaniu NVE, ich czułość wynosi 70–80% [92, 285], ale są mniej przydatne w PVE z powodu mniejszej czułości [286, 287].

Rokowanie i leczenie

W PVE opisywana jest bardzo wysoka śmiertelność wewnątrzszpitalna, wynosząca 20–40% [279, 280]. Podobnie jak w NVE, także w PVE podstawowe znaczenie ma ocena rokowania, ponieważ pozwala na identyfikację pacjentów z wysokim ryzykiem, u których może być konieczne zastosowanie agresywnej strategii leczenia. Z niekorzystnym rokowaniem w PVE związanych jest kilka czynników [134, 263, 288–290], w tym wiek, zakażenie gronkowcowe, wczesne PVE, HF, udar mózgu i ropnie wewnątrzsercowe. Największe znaczenie mają powikłany przebieg PVE oraz zakażenie gronkowcami i te przypadki wymagają agresywnego postępowania.

Leczenie przeciwdrobnoustrojowe w PVE jest podobne jak w NVE. Wyjątkiem jest PVE o etiologii *S. aureus*, w przypadku którego konieczny jest przedłużony schemat antybiotykoterapii (zwłaszcza aminoglikozydami) i często stosowanie ryfampicyny (zob. Część H).

Zalecenia odnośnie do operacji w PVE są takie jak ogólne zasady wymienione dla NVE. Większość pacjentów kierowanych na operację to chorzy z niedającym się opanować PVE – są oni leczeni odpowiednio do sytuacji. W tym przypadku radykalne opracowanie chirurgiczne zakażonego miejsca oznacza usunięcie wszystkich obcych materiałów, w tym protezy zastawkowej i wszystkich zwapnień pozostałych po poprzedniej operacji. W przypadku PVE zastawki aortalnej można rozważyć wszczepienie homograftów, bezstentowych ksenograftów lub autograftów, a wymiana proksymalnego odcinka aorty na homograft lub ksenograft jest wskazana w przypadku jakiegokolwiek nieprawidłowości opuszki aorty, która powoduje zniekształcenie zatok wieńcowych. Jako alternatywy można użyć zastawkowego konduitu dakronowego [278].

W PVE często konieczne jest leczenie chirurgiczne, ale wybór najlepszej metody leczenia pozostaje kwestią sporną [13, 283, 291–295]. Mimo że operacja jest ogólnie uważana za najlepszą metodę, gdy PVE powoduje ciężką dysfunkcję zastawki lub HF, to w badaniu *Euro Heart Survey* została wykonana jedynie u 50% pacjentów [79], czyli podobnie jak u pacjentów z NVE. Zbliżone wyniki uzyskano także w innych badaniach [106, 283]. Mimo braku danych opartych na dowodach strategia chirurgiczna jest zalecana w PVE u pacjentów z wysokim ryzykiem, zidentyfikowanych na podstawie oceny rokowania, tj. w przypadkach PVE powikłanych HF, z ciężką dysfunkcją zastawki, ropniami lub utrzymującą się gorączką. Wczesne wykonanie operacji jest również często konieczne we wczesnym PVE o etiologii gronkowcowej [134, 290] lub w PVE wywołanym przez grzyby lub inne organizmy o wysokiej oporności. Wykonanie operacji należy rozważyć we wszystkich przypadkach wczesnego PVE, ponieważ najczęściej jest ono wywoływane przez gronkowce lub inne agresywne organizmy [283, 291]. Z drugiej strony, pacjenci z niepowikłanym późnym PVE o etiologii innej niż gronkowcowa lub grzybicza mogą być leczeni zachowawczo [288, 294, 295]. Chorzy, u których podjęto wstępne leczenie zachowawcze, wymagają jednak ścisłego monitorowania z powodu ryzyka wystąpienia późnych zdarzeń. W Tabeli 23. podsumowano główne wskazania i proponowany moment wykonania operacji w PVE.

Podsumowując – PVE odpowiada za 20% wszystkich przypadków IZW, a zapadalność na nie rośnie. Rozpozna-

nie jest trudniejsze niż w przypadku NVE. Powikłane PVE, PVE o etiologii gronkowcowej i wczesne PVE, jeśli leczenie nie obejmuje operacji, są związane z gorszym rokowaniem i muszą być leczone agresywnie. Pacjenci z niepowikłanym późnym PVE o etiologii innej niż gronkowcowa mogą być leczeni zachowawczo, ale muszą pozostać pod ścisłą obserwacją.

Część 2. Infekcyjne zapalenie wsierdzia na stymulatorach i kardiowerterach-defibrylatorach

Zakażenie urządzeń kardiologicznych (ang. *cardiac devices*, CD), włączając w to układy do stałej stymulacji serca (ang. *permanent pacemaker*, PPM) i wszczepialne kardiowertery-defibrylatory (ang. *implantable cardioverter defibrillator*, ICD), jest ciężkim stanem związanym z wysoką śmiertelnością [296]. Rosnąca liczba pacjentów ze wszczepionymi CD stanowi wytlumaczenie dla wzrostu częstości występowania IZW w tej grupie chorych. Opisy przypadków zakażenia PPM różnią się znacznie w poszczególnych badaniach [297]. W niedawnym badaniu populacyjnym wykazano zapadalność na zakażenia CD wynoszącą 1,9 na 1000 urządzeń/lat i większe prawdopodobieństwo zakażenia w przypadku ICD w porównaniu z PPM [298]. Łączna częstość występowania tego typu IZW znajduje się pomiędzy częstością występowania NVE w populacji ogólnej a częstością występowania PVE [297, 299]. Zarówno

Tabela 23. Wskazania i moment wykonania operacji w infekcyjnym zapaleniu wsierdzia sztucznej zastawki (PVE)

Wskazania do operacji w PVE	Moment wykonania*	Klasa ^a	Poziom ^b
A – NIEWYDOLNOŚĆ SERCA			
PVE z towarzyszącą ciężką dysfunkcją zastawki (wyprucie albo zablokowanie lub zwężenie zastawki) powodujące niepoddający się leczeniu obrzęk płuc lub wstrząs kardiogeny	Tryb nagły	I	B
PVE z przetoką do jamy serca lub osierdzia powodujące niepoddający się leczeniu obrzęk płuc lub wstrząs kardiogeny	Tryb nagły	I	B
PVE z ciężką dysfunkcją sztucznej zastawki i utrzymującą się niewydolnością serca	Tryb pilny	I	B
Ciężkie wyprucie zastawki bez niewydolności serca	Tryb planowy	I	B
B – NIEDAJĄCE SIĘ OPANOWAĆ ZAKAŻENIE			
Niedające się opanować zakażenie miejscowe (ropień, tętniak rzekomy, przetoka, powiększająca się vegetacja)	Tryb pilny	I	B
PVE wywoływane przez grzyby lub organizmy wielooporne	Tryb pilny lub planowy	I	B
PVE z utrzymującą się gorączką i dodatnimi posiewami krwi > 7–10 dni	Tryb pilny	I	B
PVE wywołwane przez gronkowce lub bakterie Gram-ujemne (większość przypadków wczesnego PVE)	Tryb pilny lub planowy	IIa	C
C – ZAPOBIEGANIE ZATOROM			
PVE z nawracającymi zatorami pomimo odpowiedniej antybiotykoterapii	Tryb pilny	I	B
PVE z dużymi vegetacjami (> 10 mm) i innymi czynnikami rokowniczymi niekorzystnego przebiegu (niewydolnością serca, utrzymującą się infekcją, ropniem)	Tryb pilny	I	C
PVE z izolowanymi bardzo dużymi vegetacjami (> 15 mm)	Tryb pilny	IIb	C

^a Klasa zaleceń

^b Poziom wiarygodności

* Tryb nagły operacji – operacja wykonana w ciągu 24 godz., tryb pilny – w ciągu kilku dni, tryb planowy – po 1 lub 2 tygodniach od antybiotykoterapii.

rozpoznanie, jak i wybór strategii terapeutycznej są w tej grupie pacjentów trudne.

Definicja i patofizjologia zakażeń urządzeń kardiologicznych

Należy odróżnić lokalne zakażenie urządzenia (ang. *local device infection*, LDI) i IZW związane z urządzeniami kardiologicznymi (ang. *cardiac related infective endocarditis*, CDRIE). LDI definiuje się jako zakażenie ograniczone do łoża CD, a podejrzenie kliniczne stawiane jest na podstawie miejscowych objawów zakażenia, takich jak zaczerwienienie, ucieplenie, chęłbotanie, rozejście się rany, nadżerki, tkliwość i wypływ ropy z łoża stymulatora [300]. CDRIE definiuje się jako zakażenie szerzące się na elektrody, płatki zastawek serca i powierzchnię wsierdza. Rozróżnienie pomiędzy LDI i CDRIE jest często trudne. W jednym z badań [301] wyniki posiewów wewnątrznaczyniowych fragmentów elektrody były dodatnie w 72% u 50 chorych z objawami ograniczonymi wyłącznie do miejsca wszczęcia. U tych pacjentów nie można jednak wykluczyć śródoperacyjnego zakażenia zakończeń elektrod [302]. Ostatnio zaproponowano, aby dodatnie wyniki posiewów elektrod były uznawane za objaw CDRIE jedynie w przypadku braku zakażenia łoża stymulatora lub gdy elektroda została usunięta poprzez nacięcie odległe od łoża lub metodą chirurgiczną [302].

Głównym mechanizmem CDRIE jest zakażenie lokalną florą bakteryjną w momencie wszczęcia urządzenia [303]. Zakażenie może się następnie szerzyć wzdłuż elektrody do wsierdza i zakończenia elektrody [297]. Następstwem może być tworzenie się wegetacji, które można znaleźć w każdym miejscu od żyły podobojczykowej do żyły głównej górnej [3], na elektrodzie, na zastawce trójdzielnej, ale także na ściennej powierzchni wsierdza w prawym przedsionku i w prawej komorze. Zakażone zatoki płucne są bardzo częstym powikłaniem CDRIE. Inne możliwe mechanizmy CDRIE obejmują krwiopochodne przemieszczenie zakażenia z odległego źródła. Z zakażeniem CD związanych jest kilka czynników: gorączka w ciągu 24 godz. przed wszczęciem, stosowanie przed wszczęciem czasowej stymulacji lub wczesna reimplantacja. W tych przypadkach skutecznym środkiem jest profilaktyka antybiotykowa [304].

Rozpoznanie

Jedną z najtrudniejszych do rozpoznania postaci IZW jest CDRIE. Obraz kliniczny jest często mylący, dominują objawy ze strony układu oddechowego oraz objawy reumatologiczne [305], występują także objawy zakażenia miejscowego. Podejrzenie CDRIE trzeba wysunąć w przypadku gorączki o nieustalonej przyczynie u pacjenta z CD. Gorączka jest często niewysoka, zwłaszcza u osób starszych.

Podobnie jak w innych rodzajach IZW, badanie echokardiograficzne i posiewy krwi są najważniejszymi punktami rozpoznania. Badanie echokardiograficzne jest przydatne w rozpoznawaniu zarówno wegetacji na elektrodach, jak

i zająć zastawki trójdzielnej oraz w monitorowaniu po usunięciu elektrody. Mimo że badanie TEE charakteryzuje się większą czułością i swoistością w porównaniu z TTE [305–308] i jest efektywne kosztowo, to w CDRIE zaleca się wykonanie obu tych badań. W przypadku CDRIE zarówno TTE, jak i TEE mogą być jednak fałszywie ujemne i prawidłowy wynik badania echokardiograficznego nie wyklucza takiego rozpoznania. Niedawno opublikowano wstępne wyniki zastosowania echokardiografii wewnątrzsercowej [309]. Dodatnie posiewy krwi stwierdza się w 77% przypadków CDRIE [302]. Najczęstszymi patogenami są gronkowce, a *S. aureus* dominuje w ostrych formach zakażeń PPM [305].

Zastosowanie kryteriów Duke jest w tej grupie utrudnione ze względu na ich niższą czułość. Zaproponowano modyfikację kryteriów Duke [302, 305], polegającą na włączeniu do nich objawów miejscowego zakażenia i zatorowości płucnej jako dużych kryteriów [305].

W wykrywaniu zakażonych zatorów płucnych przydatne są CT płuc i scyntygrafia płuc.

Leczenie (Tabela 24.)

U większości pacjentów z CDRIE konieczna jest przedłużona antybiotykoterapia i usunięcie urządzenia [296, 302, 310].

Leczenie przeciwdrobnoustrojowe w przypadku PPM powinno być dobrane indywidualnie i oparte na wyniku posiewu oraz o ile to możliwe – antybiogramie. Zazwyczaj terapia powinna trwać 4–6 tygodni. W przypadku ujemnego wyniku badania TEE proponuje się próbę leczenia tej grupy pacjentów samymi antybiotykami [311]. W sytuacji pewnego rozpoznania CDRIE samo leczenie farmakologiczne związane jest jednak z wysoką śmiertelnością i wysokim ryzykiem nawrotu [296, 302]. Z tego powodu zaleca się usunięcie CD we wszystkich przypadkach potwierdzonego CDRIE, a postępowanie takie należy rozważyć także w razie podejrzenia CDRIE w sytuacji zakażenia niemego klinicznie, przy braku innego możliwego źródła zakażenia niż samo urządzenie [312].

U większości pacjentów możliwe jest przeszskórne usunięcie urządzenia, bez konieczności interwencji chirurgicznej. Zabieg przeszskórny może być jednak trudniejszy, gdy implantacja CD miała miejsce kilkanaście lat wcześniej. W czasie usuwania urządzenia często dochodzi do zatorowości płucnej w wyniku przemieszczenia wegetacji, zwłaszcza dużych [305, 313]. Zdarzenia te są jednak często bezobjawowe i usunięcie przeszskórne pozostaje metodą zalecaną, nawet przy obecności dużych wegetacji [296, 302, 313], ponieważ w przypadku usunięcia chirurgicznego ogólne ryzyko jest jeszcze wyższe [305].

Niektórzy autorzy zalecają wykonanie operacji u pacjentów z bardzo dużymi wegetacjami [302, 314], gdy przeszskórna ekstrakcja nie jest technicznie możliwa lub gdy współistnieje ciężkie IZW zastawki trójdzielnej. Konieczne jest uzyskanie dobrego dostępu operacyjnego i zastosowanie krążenia pozaustrojowego, tak by umożliwić całkowite usu-

Tabela 24. Infekcyjne zapalenie wsierdza związane z urządzeniem medycznym (CDRIE) – leczenie i zapobieganie

Zalecenia: IZW na stymulatorach i kardiowerterach-defibrylatorach	Klasa ^a	Poziom ^b
A – ZASADY LECZENIA		
W przypadku pewnego rozpoznania CDRIE zalecana jest przedłużona antybiotykoterapia i usunięcie urządzenia.	I	B
Należy rozważyć usunięcie urządzenia, gdy podejrzewa się CDRIE na podstawie obecności ukrytego zakażenia bez innych źródeł infekcji.	IIa	C
Można rozważyć usunięcie urządzenia u pacjentów z infekcyjnym zapaleniem wsierdza zastawki własnej lub sztucznej i urządzeniem wewnątrzsercowym bez cech towarzyszącego zakażenia urządzenia.	IIb	C
B – SPOSÓB USUNIĘCIA URZĄDZENIA		
U większości pacjentów z CDRIE zalecane jest usunięcie przezskórne, nawet w przypadku obecności dużych (> 10 mm) wegetacji.	I	B
Należy rozważyć usunięcie chirurgiczne, jeśli metoda przezskórna nie doprowadziła do całkowitego usunięcia lub jej zastosowanie jest niemożliwe, lub gdy współistnieje IZW zastawki trójdzielnej z jej ciężkim uszkodzeniem.	IIa	C
Usunięcie chirurgiczne można rozważyć u pacjentów z bardzo dużymi wegetacjami (> 25 mm).	IIb	C
C – PONOWNE WSZCZEPIONIE		
Po usunięciu urządzenia zalecane jest ponowne rozważenie wskazań do wszczepienia.	I	B
Jeśli są wskazania do reimplantacji, to powinna ona być odroczone (o ile to możliwe), tak by umożliwić kilkudniową lub kilkutygodniową antybiotykoterapię.	IIa	B
Stosowanie czasowej stymulacji nie jest zalecane.	III	C
D – ZAPOBIEGANIE		
Przed wszczepieniem urządzenia zalecana jest rutynowo profilaktyka antybiotykowa.	I	B

^a Klasa zaleceń^b Poziom wiarygodności

nięcie materiału obcego. Podstawowe znaczenie ma wycięcie wszystkich zmian powstałych w następstwie kontaktu z zastawką trójdzielną, w prawym przedsionku, na wolnej ścianie prawej komory i w dystalnym odcinku żyły głównej górnej. Tym niemniej w tej grupie pacjentów, często starszych, z chorobami współistniejącymi, śmiertelność związana z usunięciem chirurgicznym jest wysoka [315].

Nie ma jasnych zaleceń dotyczących optymalnego momentu i miejsca reimplantacji, a decyzja ta musi być dostosowana do indywidualnego pacjenta. Należy unikać natychmiastowej powtórnej implantacji ze względu na ryzyko nowego zakażenia. Nie zaleca się stosowania czasowej stymulacji, ponieważ wykazano, że jest ona czynnikiem ryzyka wystąpienia późniejszego zakażenia CD [304]. Jeśli wykonywana jest reimplantacja, to nowy system przezżylny umieszcza się zazwyczaj po przeciwnej stronie. W razie konieczności natychmiastowej reimplantacji alternatywę stanowi wszczepienie nasierdziowe. W innych grupach pacjentów reimplantacja może być przełożona o kilka dni lub tygodni, co zmniejsza ryzyko zakażenia. Powtórna ocena wskazań do implantacji może prowadzić do wniosku, że reimplantacja nie jest konieczna u licznej grupy pacjentów [300, 306, 310, 316]. U pacjentów z NVE lub PVE i jak się wydaje – niezakażonym PPM można rozważyć usunięcie urządzenia [317].

Przed wszczepieniem zalecana jest zazwyczaj profilaktyka antybiotykowa, mimo że nie przeprowadzono dużych kontrolowanych badań dotyczących tego zagadnienia [318].

Podsumowując – CDRIE jest jedną z najtrudniejszych do rozpoznania postaci IZW i musi być podejrzewane u pacjentów z często mylącymi objawami, zwłaszcza w starszym wieku. Rokowanie jest niekorzystne, nie tylko z tego powodu, że ten typ IZW występuje często u osób starszych, z chorobami współistniejącymi. U większości pacjentów z CDRIE konieczna jest przedłużona antybiotykoterapia i usunięcie urządzenia.

Część 3. Prawostronne zapalenie wsierdza Epidemiologia

Prawostronne IZW odpowiada za ok. 5–10% przypadków IZW [14, 319, 320]. Mimo że może ono wystąpić u pacjentów z PPM, ICD, cewnikami umieszczonymi w żyłach centralnych i CHD, to najczęściej dochodzi do niego u IVDA. Dokładna zapadalność na IZW wśród IVDA nie jest znana, ale niektóre niedawno opublikowane dane wskazują na rosnącą liczbę hospitalizacji z powodu IZW związanego z dożylnym stosowaniem narkotyków [321]. Choroba ta występuje częściej u IVDA, którzy są nosicielami wirusa HIV, zwłaszcza w przypadku znacznego upośledzenia odporności [320, 322]. Uszkodzenie zastawek prawej części serca w wyniku wstrzykiwania substancji bez zachowania zasad higieny, zanieczyszczone roztwory narkotyków i nieprawidłowe mechanizmy immunologiczne to niektóre z hipotez tłumaczących prawostronne IZW u IVDA [323]. Mimo że IZW u IVDA występuje zazwyczaj

na zastawce trójdzielnej, to zakażeniem może być objęta także zastawka płucna, a lewostronne IZW nie jest rzadkie w tej grupie [324–326]. Głównym organizmem jest gronkowiec złocisty (60–90%) [327], rzadziej występują *Pseudomonas aeruginosa* i inne bakterie Gram-ujemne, grzyby, enterokoki, paciorkowce oraz zakażenia mieszane.

Rozpoznanie i powikłania

Objawami klinicznymi prawostronnego IZW są zazwyczaj utrzymująca się gorączka, bakteriemia i liczne septyczne zatęchłości płuc, które mogą objawiać się bólem w klatce piersiowej, kaszlem lub krwiopluciem. W razie wystąpienia zatorów systemowych należy wziąć pod uwagę zatęchłości paradoksalne lub towarzyszące lewostronne IZW. Septyczne zatęchłości płucne mogą doprowadzić do powikłań w postaci zawału płuca, ropni, odmy opłucnowej i ropnego wysięku płucnego [327, 328]. Prawostronna niewydolność serca jest rzadka, ale może być wywoływana przez wzrost ciśnienia płucnego, ciężką niedomykalność lub zwężenie zastawek prawej części serca.

Na ocenę zastawki trójdzielnej pozwala zazwyczaj badanie TTE, ponieważ zastawka zlokalizowana jest z przodu, a wegetacje są zazwyczaj duże [329–331]. Większą czułość w identyfikacji wegetacji płucnych [332] i ropni (zwłaszcza w okolicy części błonistej przegrody) oraz towarzyszącego zajęcia lewej części serca ma jednak badanie TEE.

Rokowanie i leczenie

Rokowanie w prawostronnym NVE jest względnie dobre, a śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi < 10% [333–335]. Długość wegetacji > 20 mm i etiologia grzybicza były czynnikami predykcyjnymi zgonu w niedawnym dużym badaniu dotyczącym prawostronnego IZW u IVDA [335]. U pacjentów zakażonych wirusem HIV liczba CD4 < 200 komórek/ μ l ma wysoką wartość prognostyczną [320, 322].

1. Leczenie przeciwdrobnoustrojowe

Wybór wstępnego, empirycznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego przy przyjęciu zależy od tego, jaki organizm podejrzewany jest o zakażenie, od stosowanych przez osobę uzależnioną narkotyków i środków do ich rozpuszczania, a także od lokalizacji zmian w sercu [333, 334]. W prawostronnym NVE spektrum antybiotyków musi zawsze obejmować *S. aureus*, zwłaszcza u IVDA lub w przypadku zakażeń związanych z cewnikami dożylnymi. W leczeniu stosuje się penicyliny odporne na penicylinazę lub wankomocynę, w zależności od lokalnej częstości występowania MRSA [336, 337]. Jeśli pacjent jest uzależniony od pentazocyny, należy dodać lek aktywny wobec *Pseudomonas* [338]. W przypadku stosowania przez IVDA brązowej heroiny rozpuszczonej w soku cytrynowym należy rozważyć zakażenie *Candida* spp. (ale nie *C. albicans*) i dołączyć leczenie przeciwgrzybicze [339]. W bardziej klasycznych przypadkach, u IVDA z pierwotnymi zmianami na zastawkach i/lub zajęciem lewej części serca,

antybiotykoterapia powinna obejmować swoim spektrum paciorkowce i enterokoki [333, 334]. Leczenie należy następnie dostosować do wyizolowanego patogenu.

U IVDA i w przypadku IZW wywołanego przez MSSA właściwa jest standardowa terapia, gdyż dowody jasno wskazują, że schematy z zastosowaniem penicylin opornych na penicylinazy są korzystniejsze w porównaniu ze schematami zawierającymi glikopeptydy [340, 341].

Spójne dane wskazują również, że wystarczające może być leczenie 2-tygodniowe [341–343] i że dodanie aminoglikozydów może nie być konieczne [341]. Dwutygodniowe leczenie oksacyliną (lub kloksacyliną), z gentamycyną lub bez niej, jest możliwe, o ile spełnione są wszystkie poniższe kryteria:

- *S. aureus* wrażliwy na metycylinę **oraz**
- dobra odpowiedź na leczenie, **oraz**
- brak przerzutowych ognisk infekcji lub ropniaka, **oraz**
- brak powikłań sercowych lub pozasercowych, **oraz**
- brak towarzyszącego zakażenia zastawki sztucznej lub zakażenia zastawek lewej części serca, **oraz**
- wegetacje < 20 mm, **oraz**
- brak ciężkiego upośledzenia odporności (< 200 komórek CD4/ mm^3) z lub bez AIDS.

Z powodu ograniczonego działania bakteriobójczego, słabego przenikania do wegetacji i zwiększonego klirensu leku u IVDA nie powinno się stosować w leczeniu 2-tygodniowym glikopeptydów.

Standardowe leczenie 4–6-tygodniowe należy stosować w następujących sytuacjach:

- (a) wolna odpowiedź kliniczna lub mikrobiologiczna (> 96 godz.) na leczenie antybiotykami [343, 344];
- (b) prawostronne IZW powikłane prawokomorową HF, z obecnością wegetacji > 20 mm, ostrą niewydolnością oddechową, zakażonymi ogniskami przerzutowymi poza płucami (w tym obecnością ropniaka) lub z powikłaniami pozasercowymi, np. ostrą niewydolnością nerek [344, 345];
- (c) leczenie antybiotykami innymi niż penicyliny odporne na penicylinazę [342, 343, 346, 347];
- (d) IVDA z ciężkim upośledzeniem odporności (liczka komórek CD4 < 200/ μ l) z lub bez AIDS [348, 349];
- (e) towarzyszące lewostronne IZW.

Prawostronne IZW o etiologii *S. aureus* u IVDA może być także skutecznie leczone doustną ciprofloksacyną (750 mg 2 × dziennie) z ryfampicyną (300 mg 2 × dziennie), pod warunkiem że szczepy są w pełni wrażliwe na oba antybiotyki i współpraca pacjenta jest ściśle monitorowana [350]. W przypadku organizmów innych niż MSSA leczenie u IVDA nie różni się od leczenia pacjentów nieuzależnionych [344, 351].

2. Operacja

W prawostronnym IZW zastawki własnej należy zazwyczaj unikać leczenia chirurgicznego, ale trzeba je rozważyć w następujących sytuacjach (Tabela 25.):

Tabela 25. Wskazania do leczenia operacyjnego w przypadku prawostronnego infekcyjnego zapalenia wsierdza

Zalecenia: prawostronne infekcyjne zapalenie wsierdza	Klasa ^a	Poziom ^b
Należy rozważyć leczenie chirurgiczne w następujących sytuacjach klinicznych:	IIa	C
<ul style="list-style-type: none"> • Drobnoustroje trudne do eradykacji (np. utrzymujące się zakażenia grzybicze) lub bakteriami trwająca > 7 dni (np. <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>) pomimo odpowiedniego leczenia przeciwdrobnoustrojowego <i>lub</i> • Utrzymujące się wegetacje na zastawce trójdzielnej > 20 mm po nawracających epizodach zatorowości płucnej z towarzyszącą prawokomorową niewydolnością serca lub bez niej <i>lub</i> • Prawokomorowa niewydolność serca z powodu ciężkiej niedomykalności zastawki trójdzielnej ze słabą odpowiedzią na leczenie diuretykami 		

^a Klasa zaleceń^b Poziom wiarygodności

- (a) niewydolność prawokomorowa wtórna do ciężkiej niedomykalności zastawki trójdzielnej, ze słabą odpowiedzią na leczenie diuretykami;
- (b) IZW wywoływane przez organizmy trudne w eradykacji (np. utrzymujące się zakażenia grzybicze) lub bakteriami utrzymujące się przez co najmniej 7 dni (np. *S. aureus*, *P. aeruginosa*) pomimo odpowiedniej terapii przeciwdrobnoustrojowej [352];
- (c) obecność wegetacji na zastawce trójdzielnej > 20 mm, które utrzymują się po nawracających zatorach do płuc, z towarzyszącą prawokomorową HF lub bez niej [335, 345].

Wskazania do operacji i postępowanie w okresie okołoperacyjnym u IVDA są takie same jak u osób nieuzależnionych, ale powinny być bardziej ostrożne, ponieważ u IVDA znacznie częstsze są nawroty IZW [352, 353], zazwyczaj z powodu dalszego stosowania środków odurzających. Mimo że pełne implikacje zakażenia wirusem HIV dla zachowawczego i chirurgicznego leczenia IZW u IVDA nie są jeszcze poznane, to 2-tygodniowy schemat leczenia przeciwdrobnoustrojowego nie jest wystarczający. Operacja kardiologiczna u IVDA z IZW zakażonych wirusem HIV nie wpływa na pogorszenie rokowania ani IZW, ani HIV [354, 355].

Postępowanie w przypadku operacji zastawki trójdzielnej z powodu IZW powinno być oparte na trzech celach: (1) usunięciu zakażonych tkanek lub wycięciu wegetacji („wegetektomii”); (2) naprawie zastawki, o ile to tylko możliwe, oraz unikaniu stosowania sztucznych materiałów [356] i (3) wycięciu zastawki trójdzielnej oraz wszczępieniu sztucznej zastawki, jeśli nie można uniknąć wymiany zastawki [357]. Postulowano wycięcie zastawki bez wszczępienia sztucznej protezy, ale może to być związane z ciężką pooperacyjną prawokomorową HF, zwłaszcza u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem w tętnicy płucnej, np. po licznych zatorach do płuc. Postępowanie to można zalecić w skrajnych przypadkach, ale po wyleczeniu zakażenia należy wszczepić zastawkę [358]. W przetrwałym IZW na zastawce trójdzielnej stosuje się kriokonserwowane homografty mitralne [359, 360]. Optymalnie należy unikać wymiany zastawki płucnej, a jeśli

ocenia się, że jest to konieczne, to preferowane jest użycie homograftu płucnego (lub zastawki ksenograftowej, gdy nie jest dostępny).

Podsumowując – prawostronne IZW najczęściej obserwuje się u IVDA i u pacjentów z CHD. Obraz kliniczny obejmuje objawy ze strony układu oddechowego i gorączkę. W tej grupie pacjentów podstawowe znaczenie ma badanie TTE. Pomimo względnie niskiej śmiertelności wewnątrzszpitalnej, prawostronne IZW u IVDA charakteryzuje się wysoką częstością nawrotów, a postępowanie zachowawcze jest preferowanym w stosunku do leczenia chirurgicznego sposobem leczenia w tej grupie.

Część 4. Infekcyjne zapalenie wsierdza u pacjentów z wrodzonymi wadami serca

Populacja dzieci i dorosłych z CHD rośnie, co stanowi główną przyczynę występowania IZW u młodszych pacjentów. Nasza wiedza na temat IZW w tej grupie jest jednak ograniczona, ponieważ badania systematyczne są nieliczne i często retrospektywne, a niereprezentatywny profil osób objętych badaniami prowadzonymi w wysokospecjalistycznych ośrodkach ogranicza ich praktyczne zastosowanie.

Raportowana zapadalność na IZW w CHD jest 15–140 razy większa niż w populacji ogólnej (dane dotyczące najwyższych szacunków pochodzą z wysokospecjalistycznych ośrodków) [361, 362]. Odsetek chorych z CHD stwierdzany wśród pacjentów z IZW różni się prawdopodobnie z powodu niereprezentatywnego profilu osób i wynosi 2–18% [363–365], z niewielką dominacją mężczyzn [58, 362, 366].

Niektóre proste, niezłożone wady serca, takie jak ubytek w przegrodzie międzykomorowej typu *ostium secundum* czy wady zastawki płucnej, związane są z niskim ryzykiem IZW. Jednak u pacjentów z CHD często współistnieje wiele wad serca, z których każda przyczynia się do łącznego ryzyka wystąpienia IZW. Zapadalność na IZW wśród pacjentów z ubytkiem w przegrodzie międzykomorowej jest na przykład znacznie wyższa, gdy towarzyszy mu niedomykalność aortalna [367].

Częstość występowania poszczególnych organizmów odpowiedzialnych za zakażenie nie różni się od obserwowanej w przypadku nabytych chorób serca, a najczęstszymi szczepami są paciorkowce i gronkowce [58, 362, 366].

Główne objawy, powikłania i sposób rozpoznawania nie różnią się od przypadków IZW w populacji ogólnej. W CHD jednak częściej niż w przypadku nabytych chorób serca dochodzi do prawostronnego IZW. Wyższosc badania TEE nad TTE nie była przedmiotem systematycznych badań w tej grupie pacjentów. Złożona anatomia i obecność sztucznego materiału może jednak ograniczać wykrywanie wegetacji i innych cech IZW, a zatem zaleca się dotychczas badania TEE, zwłaszcza u osób dorosłych [362]. Ujemny wynik badania nie wyklucza rozpoznania.

Leczenie IZW w przypadku CHD przebiega według ogólnych zasad. Operacja kardiologiczna jest wskazana w razie niepowodzenia leczenia zachowawczego, w przypadku wystąpienia ciężkich powikłań hemodynamicznych i kiedy istnieje wysokie ryzyko septycznych zatorów o niekorzystnym rokowaniu.

Śmiertelność w IZW u pacjentów z CHD wynosi 4–10% [58, 622, 362, 366]. Za lepsze rokowanie w porównaniu z pacjentami z nabytymi chorobami serca może odpowiadać większa częstość występowania prawostronnego IZW w tej populacji.

Największe znaczenie ma profilaktyka pierwotna [368]. Ostatnio podkreślono znaczenie prawidłowej higieny jamy ustnej, zębów i skóry, a w grupach wysokiego ryzyka wskazana jest profilaktyka antybiotykowa zgodnie z zaleceniami umieszczonymi w Części E. Istnieje jednak problem edukacji pacjentów i świadomości ryzyka IZW, a wiedza o konieczności profilaktyki nie jest wystarczająco rozpowszechniona wśród pacjentów z CHD [369]. Kolczykowanie ciała, przynajmniej języka i błon śluzowych, nie powinno być w tej grupie zalecane.

Korekcja chirurgiczna CHD prowadzi często do zmniejszenia ryzyka IZW, pod warunkiem że nie ma zmian resztkowych [364, 370]. Zabieg wszczepienia sztucznej zastawki może jednak zwiększać ogólne ryzyko IZW. Nie ma naukowych danych uzasadniających wykonanie operacji kardiologicznej lub zabiegów przezskórnych (np. zamknięcia drożnego przewodu tętniczego) wyłącznie w celu wyeliminowania ryzyka IZW [371]. Opisywano wykonanie zabiegu naprawczego jako formy profilaktyki wtórnej w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu IZW, ale nie było to przedmiotem dokładnych badań.

Podsumowując – IZW u pacjentów z CHD występuje rzadko i częściej dotyczy prawej części serca. Złożona anatomia sprawia, że ocena echokardiologiczna jest utrudniona. Rokowanie jest lepsze niż w innych postaciach IZW, a śmiertelność wynosi < 10%. Profilaktyka i edukacja pacjentów mają szczególne znaczenie w tej populacji.

Część 5. Infekcyjne zapalenie wsierdza u osób starszych

Częstość występowania IZW u osób starszych (> 70 lat) stale rośnie, a choroba związana jest z charakterystycznymi cechami [372]. Względna zapadalność na IZW u osób starszych w badaniu *Euro Heart Survey* wynosiła 26% [373],

a w rejestrze francuskim 33% pacjentów było starszych niż 67 lat [80]. W prowadzonych we Francji rejestrach zapadalność na IZW u pacjentów w wieku > 50 lat wzrosła pomiędzy 1991 a 1999 r., osiągając szczyt 145 przypadków na milion u pacjentów pomiędzy 70. a 80. rokiem życia [14].

W poprzednich badaniach (choć nie ma między nimi zgodności) wykazano, że IZW w zaawansowanym wieku wiąże się z niekorzystnym rokowaniem i dużą częstością występowania powikłań [166, 372, 374, 375]. Cięższy przebieg kliniczny jest związany z podstępnyymi objawami we wstępnym okresie choroby oraz opóźnionym rozpoznaniem, a także z wyższą zapadalnością w tej grupie na zakażenia powodowane przez bardziej agresywne patogeny [166, 374, 375].

U pacjentów w starszym wieku opisywano częściej źródło zakażenia w przewodzie pokarmowym. Częstość występowania IZW powodowanego przez paciorkowce grupy D (*S. bovis*) stale rośnie, zwłaszcza u starszych pacjentów [208, 376], i jest związane z chorobami jelita grubego, zajęciem wielu zastawek i wysokim ryzykiem zatorów [208]. Wykazano również, że u osób starszych częściej jest IZW powodowane przez enterokoki [377].

U pacjentów w starszym wieku rzadziej występuje gorączka [374], a częściej niedokrwistość, co prawdopodobnie wynika z dużej zapadalności na IZW o etiologii *S. bovis*, w którym częste są zmiany w jelicie grubym mogące prowadzić do utajonego krwawienia [208]. Wyniki niektórych badań wskazywały, że wegetacje u osób starszych są mniejsze [375] i powodują mniejsze ryzyko zatorów [372]. W niedawnym badaniu ujemne wyniki posiewów krwi wśród starszych pacjentów z IZW obserwowano u 16,7% chorych [69].

Starszy wiek jest również związany z niekorzystnym rokowaniem w większości ostatnich badań [166, 372, 374, 375]. Mniej pacjentów w starszym wieku jest leczonych chirurgicznie, prawdopodobnie z powodu wysokiego ryzyka operacyjnego wynikającego z zaawansowanego wieku i częstego występowania chorób współistniejących [378]. Leczenie chirurgiczne wydaje się jednak rozsądnym wyborem u starszych pacjentów, a wskazania są takie same jak u osób młodszych [379].

Część 6. Infekcyjne zapalenie wsierdza u kobiet w ciąży

Wyzwaniem dla lekarza zajmującego się w czasie ciąży pacjentką z chorobą kardiologiczną jest zmieniająca się fizjologia układu sercowo-naczyniowego, która może imitować chorobę kardiologiczną i zaburzać obraz kliniczny [380, 381].

Zapadalność na IZW w czasie ciąży była raportowana na poziomie 0,006% [382]. Infekcyjne zapalenie wsierdza w czasie ciąży występuje zatem skrajnie rzadko i jest albo powikłaniem pierwotnej choroby serca, albo skutkiem dożylnego stosowania narkotyków. Śmiertelność ciężarnych sięga 33%, a większość zgonów związanych jest z HF lub zda-

rzeniami zatorowymi; śmiertelność płodów sięga 29% [382]. Należy z dużą uwagą podchodzić do każdego przypadku ciężarnej kobiety z gorączką o niewyjaśnionej przyczynie

i szmerem nad sercem. Szybkie wykrycie IZW i wdrożenie odpowiedniego leczenia ma największe znaczenie w zmniejszeniu ryzyka zgonu zarówno matki, jak i płodu [382].

Tekst CME „Wytyczne dotyczące zapobiegania, rozpoznawania i leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza (nowa wersja – 2009)” uzyskał akredytację *the European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC). EBAC pracuje zgodnie ze standardami jakości wyznaczonymi przez *the European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), która jest instytucją w ramach *the European Union of Medical Specialists* (UEMS). Zgodnie z wytycznymi EBAC/EACCME wszyscy biorący udział w programie ujawnili możliwe konflikty interesów, które mogłyby spowodować wyrażenie tendencyjnej opinii w tym artykule. *The Organizing Committee* jest odpowiedzialny za zagwarantowanie, że wszystkie możliwe konflikty interesów istotne dla realizacji tego programu zostały zadeklarowane przez uczestników jeszcze przed podjęciem działań w ramach CME.

Zapytania do CME dotyczące tego artykułu są dostępne na stronach internetowych *European Heart Journal* <http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupcmenode;ehj> i ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

M. Piśmiennictwo

- Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 139–149.
- Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92: 124–130.
- Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernandez Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Lekakis J, Vahanian A, Delahaye F, Parkhomenko A, Filipatos G, Aldershvile J, Vardas P. 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.
- 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.
- Moulds RF, Jeyasingham MS. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: time to rethink. *Med J Aust* 2008; 189: 301–302.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. 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.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA. 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.
- Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O’Gara PT, O’Rourke RA, Shah PM. 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. *Circulation* 2008; 118: 887–896.
- Danchin N, Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005; 91: 715–718.
- Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, Sandoe JA, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial C. 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.
- Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner B, Becker HJ, Block M, Erbel R, Ertl G, Fluckiger U, Franzen D, Gohlke-Ba’rwolf C, Gattringer R, Graninger R, Handrick W, Herrmann M, Heying R, Horstkotte D, Jaussi A, Kern P, Kramer HH, Kuhl S, Lepper PM, Leyh RG, Lode H, Mehlhorn U, Moreillon P, Mugge A, Mutters R, Niebel J, Peters G, Rosenhek R, Schmaltz AA, Seifert H, Shah PM, Sitter H, Wagner W, Wahl G, Werdan K, Zuber M. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie* 2007; 1: 243–250.
- Richey R, Wray D, Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 336: 770–771.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 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: e1–e142.
- Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briançon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Lepout C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75–81.
- Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28: 196–203.

16. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007; 132: 1025–1035.
17. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, MacFarquhar J, Walton AL, Reller LB, Sexton DJ. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137: 791–797.
18. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HM, Mirzoyev Z, Moustafa SE, Hoskin TL, Mandrekar JN, Wilson WR, Baddour LM. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA* 2005; 293: 3022–3028.
19. Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, Ernez S, Abid F, Chaabane TB, Jemaa MB, Boujnah R, Chakroun M, Daoud M, Gaha R, Kafsi N, Khalfallah A, Slimane L, Zaouali M. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 230–233.
20. Nkomo VT. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa. *Heart* 2007; 93: 1510–1519.
21. Cabell CH Jr, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, Woods CW, Reller LB, Ryan T, Fowler VG Jr. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 90–94.
22. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, Corey GR, Spelman D, Bradley SF, Barsic B, Pappas PA, Anstrom KJ, Wray D, Fortes CQ, Anguera I, Athan E, Jones P, van der Meer JT, Elliott TS, Levine DP, Bayer AS. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293: 3012–3021.
23. Ribera E, Miro JM, Cortes E, Cruceta A, Merce J, Marco F, Planes A, Pare JC, Moreno A, Ocana I, Gatell JM, Pahissa A. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2043–2050.
24. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 324–339.
25. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM, Feldman RS, Kaye D. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988–1990. *Am J Cardiol* 1995; 76: 933–936.
26. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1863–1868.
27. Aksoy O, Meyer LT, Cabell CH, Kourany WM, Pappas PA, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: pre- and co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 101–107.
28. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falco V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 463–473.
29. Chu VH Jr, Cabell CH, Abrutyn E, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Olaison L, Stryjewski ME, Pappas PA, Anstrom KJ, Eykyn S, Habib G, Benito N, Fowler VG Jr. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: report of 99 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1527–1530.
30. Chu VH Jr, Woods CW, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, Federspiel J, Athan E, Stryjewski ME, Nacinovich F, Marco F, Levine DP, Elliott TS, Fortes CQ, Tornos P, Gordon DL, Utili R, Delahaye F, Corey GR, Fowler VG Jr. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 232–242.
31. Revilla A, San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Fernandez-Aviles F. Current profile of left-sided native valve endocarditis caused by coagulase-negative Staphylococcus. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 749–752.
32. Richardson DC, Burrows LL, Korithoski B, Salit IE, Butany J, David TE, Conly JM. Tropheryma whippelii as a cause of afebrile culture-negative endocarditis: the evolving spectrum of Whipple's disease. *J Infect* 2003; 47: 170–173.
33. Croft LB, Donnino R, Shapiro R, Indes J, Fayngersh A, Squire A, Goldman ME. Age-related prevalence of cardiac valvular abnormalities warranting infectious endocarditis prophylaxis. *Am J Cardiol* 2004; 94: 386–389.
34. Que YA, Haefliger JA, Piroth L, Francois P, Widmer E, Entenza JM, Sinha B, Herrmann M, Francioli P, Vaudaux P, Moreillon P. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in Staphylococcus aureus experimental endocarditis. *J Exp Med* 2005; 201: 1627–1635.
35. Moreillon P, Overholser CD, Malinverni R, Bille J, Glauser MP. Predictors of endocarditis in isolates from cultures of blood following dental extractions in rats with periodontal disease. *J Infect Dis* 1988; 157: 990–995.
36. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 761–769.
37. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 297–318.
38. Fowler VG Jr, McIntyre LM, Yeaman MR, Peterson GE, Barth Reller L, Corey GR, Wray D, Bayer AS. In vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of Staphylococcus aureus from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. *J Infect Dis* 2000; 182: 1251–1254.
39. Okell CC, Elliott SD. Bacteraemia and oral sepsis: with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet* 1935; 226: 869–872.
40. Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P, Francioli P. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. *J Infect Dis* 1983; 147: 568–575.
41. Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontology* 2000; 23: 127–135.
42. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 401–407.
43. Roberts GJ. Dentists are innocent! 'Everyday' bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 317–325.
44. Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 225–232.
45. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 9–19.
46. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. *Dent Clin North Am* 2003; 47: 665–679.
47. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, Lepout C, Briancon S. 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.

48. Shanson D. New British and American guidelines for the antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: do the changes make sense? A critical review. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 191–199.
49. Hall G, Hedstrom SA, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 188–194.
50. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008; 117: 3118–3125.
51. Lacassin F, Hoen B, Lepout C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V, Etienne J, Briancon S. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995; 16: 1968–1974.
52. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992; 339: 135–139.
53. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD003813.
54. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miro JM, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Abrutyn E, Habib G, Eykyn S, Pappas PA, Fowler VG, Sexton DJ, Almela M, Corey GR, Cabell CH. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 665–670.
55. Lalani T Jr., Kanafani ZA, Chu VH, Moore L, Corey GR, Pappas P, Woods CW, Cabell CH, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Raoult D, Miro JM, Mestres CA, Olaison L, Eykyn S, Abrutyn E, Fowler VG Jr. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: findings from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 365–368.
56. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, Fowler VG Jr, Corey GR, Aksoy O, Woods CW. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 406–409.
57. Renzulli A, Carozza A, Romano G, De Feo M, Della Corte A, Gregorio R, Cotrufo M. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 39–43.
58. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J* 1998; 19: 166–173.
59. Takeda S, Nakanishi T, Nakazawa M. A 28-year trend of infective endocarditis associated with congenital heart diseases: a single institute experience. *Pediatr Int* 2005; 47: 392–396.
60. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, Furukawa S, Weber T, Eisen H, Samuel R. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2004; 6: 165–170.
61. Millar BC, Moore JE. Antibiotic prophylaxis, body piercing and infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 123–126.
62. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, Nakazawa M. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 114–118.
63. Thilen U. Infective endocarditis in adults with congenital heart disease. *Curr Infect Dis Rep* 2003; 5: 300–306.
64. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1287–1297.
65. Lockhart PB, Brennan MT, Fox PC, Norton HJ, Jernigan DB, Strausbaugh LJ. Decision-making on the use of antimicrobial prophylaxis for dental procedures: a survey of infectious disease consultants and review. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1621–1626.
66. Martin MV, Longman LP, Forde MP, Butterworth ML. Infective endocarditis and dentistry: the legal basis for an association. *Br Dent J* 2007; 203: E1; discussion 38–39.
67. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92: 879–885.
68. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvernet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabro R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle JR, Weiller PJ, Cohen A, Habib G. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005; 112: 69–75.
69. Perez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vazquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology* 2007; 53: 245–249.
70. Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 319–337, ix.
71. Greaves K, Mou D, Patel A, Celermajer DS. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart* 2003; 89: 273–275.
72. Petti CA Jr., Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. *Cardiol Clin* 2003; 21: 219–233, vii.
73. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004; 90: 614–617.
74. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J* 2007; 154: 923–928.
75. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004; 90: 1020–1024.
76. Chirillo F, Pedrocco A, De Leo A, Bruni A, Totis O, Meneghetti P, Stritoni P. Impact of harmonic imaging on transthoracic echocardiographic identification of infective endocarditis and its complications. *Heart* 2005; 91: 329–333.
77. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plass A, Mueller L, Bartel T, Wolf F, Alkadi H. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 436–444.
78. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovey C, Branger S, Gouriet F, Imbert G, Bothello E, Collart F, Habib G. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5238–5242.
79. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005; 91: 571–575.
80. Delahaye F, Rial MO, de Gevigney G, Ecochard R, Delaye J. A critical appraisal of the quality of the management of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 788–793.
81. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1677–1680.
82. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003; 89: 258–262.
83. Brouqui P, Raoult D. New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 47: 1–13.
84. Watkin RW, Lang S, Lambert PA, Littler WA, Elliott TS. The serological diagnosis of staphylococcal infective endocarditis. *J Infect* 2006; 53: 301–307.
85. Millar BC, Moore JE. Current trends in the molecular diagnosis of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 353–365.

86. Breitkopf C, Hammel D, Scheld HH, Peters G, Becker K. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation* 2005; 111: 1415–1421.
87. Rovey C, Greub G, Lepidi H, Casalta JP, Habib G, Collart F, Raoult D. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 163–167.
88. Branger S, Casalta JP, Habib G, Collard F, Raoult D. Streptococcus pneumoniae endocarditis: persistence of DNA on heart valve material 7 years after infectious episode. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4435–4437.
89. Fenollar F, Raoult D. Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 Suppl 1: S7–S15.
90. Fenollar F, Goncalves A, Esterni B, Azza S, Habib G, Borg JP, Raoult D. A serum protein signature with high diagnostic value in bacterial endocarditis: results from a study based on surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Infect Dis* 2006; 194: 1356–1366.
91. Millar B, Moore J, Mallon P, Xu J, Crowe M, McClurg R, Raoult D, Earle J, Hone R, Murphy P. Molecular diagnosis of infective endocarditis – a new Duke's criterion. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 673–680.
92. 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.
93. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* 1996; 100: 629–633.
94. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633–638.
95. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart* 2004; 90: 611–613.
96. San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, Ronderos R, Stoeremann W, Gomez I, Fernandez-Aviles F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007; 120: 369 e1–e7.
97. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109: 1745–1749.
98. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003; 289: 1933–1940.
99. Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44: 2–10.
100. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88: 53–60.
101. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Tauber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* 2002; 88: 61–66.
102. Delahaye F, Alla F, Beguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, Selton-Suty C, Vandenesch F, Vernet V, Hoen B. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 849–857.
103. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, Le Moing V, Delahaye F, Mainardi JL, Plesiat P, Celard M, Hoen B, Lepout C. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2007; 28: 59–64.
104. Jassal DS, Neilan TG, Pradhan AD, Lynch KE, Vlahakes G, Agnihotri AK, Picard MH. Surgical management of infective endocarditis: early predictors of short-term morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 524–529.
105. Castillo JC, Anguita MP, Ramirez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, Franco M, Munoz I, Concha M, Valles F. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart* 2000; 83: 525–530.
106. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Pare C, Almirante B, Munoz P, Rizzi M, Naber C, Logar M, Tattevin P, Iarussi DL, Selton-Suty C, Jones SB, Casabe J, Morris A, Corey GR, Cabell CH. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007; 297: 1354–1361.
107. Revilla A, Lopez J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollan MJ, Echevarria JR, Carrascal Y, Di Stefano S, Fulquet E, Rodriguez E, Fiz L, San Roman JA. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007; 28: 65–71.
108. 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.
109. Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ, Washington JA 2nd. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation* 1978; 57: 1158–1161.
- 109a. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr AR, West T. Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: Implications for duration of treatment after surgery. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 187–194.
110. Elliott TS, Foweraker J, Gould FK, Perry JD, Sandoe JA. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 971–981.
111. Westling K, Aufwerber E, Ekdahl C, Friman G, Gardlund B, Julander I, Olaison L, Olesund C, Rundstrom H, Snygg-Martin U, Thalme A, Werner M, Hogevik H. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 929–946.
112. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 650–655.
113. 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.
114. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992; 267: 264–267.
115. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, Dismukes W, Drew RH, Durack DT. 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.
116. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, Bouvet A, Pocard JJ, Carbon C. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989; 159: 938–944.
117. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 507–521.
118. Venditti M, Tarasi A, Capone A, Galie M, Menichetti F, Martino P, Serra P. Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 449–452.

119. 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.
120. Levy CS, Kogulan P, Gill VJ, Croxton MB, Kane JG, Lucey DR. Endocarditis caused by penicillin-resistant viridans streptococci: 2 cases and controversies in therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 577–579.
121. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1585–1592.
122. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of nonenterococcal streptococcal infective endocarditis. *Cardiology* 2006; 105: 234–239.
123. Shelburne SA 3rd, Greenberg SB, Aslam S, Tweardy DJ. Successful ceftriaxone therapy of endocarditis due to penicillin non-susceptible viridans streptococci. *J Infect* 2007; 54: e99–101.
124. Martinez E, Miro JM, Almirante B, Aguado JM, Fernandez-Viladrich P, Fernandez-Guerrero ML, Villanueva JL, Dronza F, Moreno-Torrice A, Montejo M, Llinares P, Gatell JM. 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.
125. Friedland IR Jr, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; 331: 377–382.
126. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillemin L, Mainardi JL. 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.
127. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torrice A, Gurgui M, Martinez E, Del Rio A, Azqueta M, Marco F, Gatell JM. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962–1998. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1576–1584.
128. Stein DS, Nelson KE. Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: therapeutic dilemma. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 908–916.
129. Lin CH, Hsu RB. Infective endocarditis caused by nutritionally variant streptococci. *Am J Med Sci* 2007; 334: 235–239.
130. 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.
131. Sandoe JA, Kerr KG, Reynolds GW, Jain S. *Staphylococcus capitis* endocarditis: two cases and review of the literature. *Heart* 1999; 82:e1.
132. 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.
133. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, Rupp ME, Chambers HF, Karchmer AW, Boucher HW. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 713–721.
134. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Corey GR, Selton-Suty C, Hoen B. 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.
135. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. 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.
136. 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.
137. 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.
138. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3039–3047.
139. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigliani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fatkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653–665.
140. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007; 120: S28–S33.
141. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, Carpenter CF, Rybak MJ. 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.
142. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 479–489.
143. Vouillamoz J, Entenza JM, Feger C, Glauser MP, Moreillon P. Quinupristin-dalfopristin 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.
144. Jacqueline C, Navas D, Batard E, Miegville AF, Le Mabecque V, Kergeris MF, Bugnon D, Potel G, Caillon J. In vitro and in vivo synergistic activities of linezolid combined with subinhibitory concentrations of imipenem against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 45–51.
145. 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.
146. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. 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.
147. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 159–166.
148. Gavalda J, Len O, Miro JM, Munoz P, Montejo M, Alarcon A, de la Torre-Cisneros J, Pena C, Martinez-Lacasa X, Sarria C, Bou G, Aguado JM, Navas E, Romeu J, Marco F, Torres C, Tornos P, Planes A, Falco V, Almirante B, Pahissa A. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007; 146: 574–579.
149. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997; 48: 25–33.
150. Patrel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 98–118.

151. Morpeth S Jr, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, Nacinovich F, Tattevin P, Fernandez-Hidalgo N, Dickerman S, Bouza E, Del Rio A, Lejko-Zupanc T, de Oliveira Ramos A, Iarussi D, Klein J, Chirouze C, Bedimo R, Corey GR, Fowler VG Jr. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 829–835.
152. Houpiqian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 162–173.
153. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 177–207.
154. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 50–62.
155. Garzoni C, Nobre VA, Garbino J. Candida parapsilosis endocarditis: a comparative review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 915–926.
156. 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.
157. 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.
158. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, Gainer RB, Kunkel MJ, Yancey RW, Williams DN. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1651–1672.
159. 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.
160. Monteiro CA, Cobbs CG. Outpatient management of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3: 319–327.
161. Huminer D, Bishara J, Pitlik S. Home intravenous antibiotic therapy for patients with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 330–334.
162. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, Fowler VG Jr, Woods CW, Engemann JJ, Corey GR, Harding T, Cabell CH. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 364–372.
163. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliariello 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.
164. Delahaye F, Celard M, Roth O, de Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart* 2004; 90: 618–620.
165. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, Giorgi R, Gouriet F, Tafaneli L, Avierinos JF, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J* 2009; in press.
166. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, Cohen A, Iarussi D, Giorgi R, Casalta JP, Caso P, Habib G. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J* 2003; 24: 1576–1583.
167. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 77–83.
168. Piper C, Hetzer R, Korfer R, Bergemann R, Horstkotte D. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J* 2002; 23: 79–86.
169. De Castro S, d'Amati G, Cartoni D, Venditti M, Magni G, Gallo P, Beni S, Fiorelli M, Fedele F, Pandian NG. Valvular perforation in left-sided infective endocarditis: a prospective echocardiographic evaluation and clinical outcome. *Am Heart J* 1997; 134: 656–664.
170. Vilacosta I, San Roman JA, Sarria C, Iturralde E, Graupner C, Battle E, Peral V, Aragoncillo P, Stoeremann W. Clinical, anatomic, and echocardiographic characteristics of aneurysms of the mitral valve. *Am J Cardiol* 1999; 84: 110–113, A119.
171. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539–2550.
172. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 954–970.
173. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, Bitigen A, Karaahmet T, Sonmez K, Izgi A, Degertekin M, Basaran Y. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1429–1433.
174. Miro JM Jr, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, Olaison L, Eykyn S, Hoen B, Abrutyn E, Raoult D, Bayer A, Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 507–514.
175. Bouza E, Menasalvas A, Munoz P, Vasallo FJ, del Mar Moreno M, Garcia Fernandez MA. Infective endocarditis—a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 298–307.
176. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230–268.
177. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, Almirante B, Ripoll T, Farinas MC, Anguita M, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Bolao I, Munoz P, de Alarcon A, Sarria C, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Moreno A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1254–1260.
178. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, Evangelista A, Cabell CH, Vilacosta I, Ripoll T, Munoz P, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Del Rio A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1261–1268.
179. Daniel WG, Flachskampf FA. Infective endocarditis. In: Camm AJ, Luscher TF, Serruys PWeds. The ESC textbook of cardiovascular medicine. Oxford, Blackwell Publishing; 2006. p671–684.
180. 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.
181. Graupner C, Vilacosta I, SanRoman J, Ronderos R, Sarria C, Fernandez C, Mujica R, Sanz O, Sanmartin JV, Pinto AG. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1204–1211.
182. Lengyel M. The impact of transesophageal 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.
183. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, Ross JJJ, Applegate PM, Jutzy KR, Mintz GS, Chandrasekaran K. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. *Circulation* 1992; 86: 353–362.
 184. Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ* 2002; 167: 19–24.
 185. Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, Pettersson G. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995; 130: 93–100.
 186. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Munoz P, Roman JA, de Alarcon A, Ripoll T, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Cabell CH, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Leta R, Rufi G, Miralles F, Pare C, Evangelista A, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR. 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.
 187. 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.
 188. Bashore TM Jr., Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2006; 31: 274–352.
 189. Manzano MC, Vilacosta I, San Roman JA, Aragoncillo P, Sarria C, Lopez D, Lopez J, Revilla A, Manchado R, Hernandez R, Rodriguez E. [Acute coronary syndrome in infective endocarditis]. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 24–31.
 190. 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.
 191. Knosalla C, Weng Y, Yankah AC, Siniawski H, Hofmeister J, Hammerschmidt R, Loebe M, Hetzer R. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess – 11 year results. *Eur Heart J* 2000; 21: 490–497.
 192. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, Ashkenazi S, Pitlik S. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1636–1643.
 193. Remadi JP, Habib G, Nadji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP, Peltier M, Tribouilloy C. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1295–1302.
 194. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, Brahim A, Nadji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1155–1161.
 195. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Luccioni R. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1069–1076.
 196. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliencio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 114: 635–640.
 197. De Castro S, Magni G, Beni S, Cartoni D, Fiorelli M, Venditti M, Schwartz SL, Fedele F, Pandian NG. 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.
 198. Heinle S, Wilderman N, Harrison JK, Waugh R, Bashore T, Nicely LM, Durack D, Kisslo J. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. Duke Endocarditis Service. *Am J Cardiol* 1994; 74: 799–801.
 199. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992; 13: 446–452.
 200. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, Mancini L, Sanz O, Sanmartin JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1489–1495.
 201. Erbel R, Liu F, Ge J, Rohmann S, Kupferwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J* 1995; 16: 588–602.
 202. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1191–1199.
 203. 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.
 204. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH. 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.
 205. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, Ryan T, Lukes AS, Sexton DJ. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001; 142: 75–80.
 206. 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.
 207. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Gorge G, Makowski T, Zotz R, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4: 465–474.
 208. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, Vailloud JM, Thuny F, Casalta JP, Ambrosi P, Lambert M, Riberi A, Ferracci A, Mesana T, Metras D, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol* 2001; 88: 871–875.
 209. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, Precone DF, Utili R, Ruggiero G. Risk factors for ‘major’ embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003; 146: 311–316.
 210. Fabri J Jr, Issa VS, Pomerantzeff PM, Grinberg M, Barretto AC, Mansur AJ. Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2006; 110: 334–339.
 211. Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J, Darius H. 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.
 212. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, Khandaker MH, Wilson WR, Chandrasekaran K, Baddour LM. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1180–1186.
 213. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson TI, Moher D. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 775–780.

214. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, Sharoni E, Raanani E, Sahar G, Vidne BA, Battler A, Sagie A. The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 299–302.
215. Acar C. Early surgery in mitral valve endocarditis: it is sometimes too early. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 947; author reply 948.
216. de Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, Glineur D, Rubay J, Zech F, Noirhomme P, El Khoury G. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 592–599.
217. 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.
218. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, Deloche A, Chauvaud S, Couetil JP, Carpentier A. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 706–711; discussion 712–703.
219. David TE, Regesta T, Gavra G, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of paravalvular abscess: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 43–48.
220. Nataf P, Jault F, Dorent R, Vaissier E, Bors V, Pavie A, Cabrol C, Gandjbakhch I. Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl B: 99–102.
221. Vistarini N, d'Alessandro C, Aubert S, Jault F, Acar C, Pavie A, Gandjbakhch I. Surgery for infective endocarditis on mitral annulus calcification. *J Heart Valve Dis* 2007; 16: 611–616.
222. Ali M, lung B, Lansac E, Bruneval P, Acar C. Homograft replacement of the mitral valve: eight-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 529–534.
223. Kabbani S, Jamil H, Nabhani F, Hamoud A, Katan K, Sabbagh N, Koudsi A, Kabbani L, Hamed G. Analysis of 92 mitral pulmonary autograft replacement (Ross II) operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 902–908.
224. 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; discussion 131–132.
225. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Marullo AG, Pettersson GB, Cosgrove DM. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 650–659; discussion 659.
226. Avierinos JF, Thuny F, Chalvignac V, Giorgi R, Tafanelli L, Casalta JP, Raoult D, Mesana T, Collart F, Metras D, Habib G, Riberi A. Surgical treatment of active aortic endocarditis: homografts are not the cornerstone of outcome. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1935–1942.
227. Krasopoulos G, David TE, Armstrong S. Custom-tailored valved conduit for complex aortic root disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 3–7.
228. Guerra JM, Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Amirante B, Murtra M, Soler-Soler J. Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart* 2001; 86: 63–68.
229. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Bekkers JA, Kappetein AP, Roos JW, Eijkemans MJ, Bogers AJ. 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.
230. Prat A, Fabre OH, Vincentelli A, Doisy V, Shaaban G. Ross operation and mitral homograft for aortic and tricuspid valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1450–1452.
231. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross procedure in patients with active endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 36–39.
232. Obadia JF, Henaine R, Bergerot C, Ginon I, Nataf P, Chavanis N, Robin J, Andre-Fouet X, Ninet J, Raïsky O. Monobloc aorto-mitral homograft or mechanical valve replacement: a new surgical option for extensive bivalvular endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 243–245.
233. Pavie A. Heart transplantation for end-stage valvular disease: indications and results. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 100–105.
234. Delay D, Pellerin M, Carrier M, Marchand R, Auger P, Perrault LP, Hebert Y, Cartier R, Page P, Pelletier LC. Immediate and long-term results of valve replacement for native and prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1219–1223.
235. Alexiou C, Langley SM, Stafford H, Lowes JA, Livesey SA, Monro JL. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1448–1454.
236. Kaiser SP, Melby SJ, Zierer A, Schuessler RB, Moon MR, Moazami N, Pasque MK, Huddleston C, Damiano RJ Jr, Lawton JS. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 30–35.
237. David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 144–149.
238. Ruttman E, Legit C, Poelzl G, Mueller S, Chevtchik O, Cottogni M, Ulmer H, Pachinger O, Laufer G, Mueller LC. Mitral valve repair provides improved outcome over replacement in active infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 765–771.
239. Thuny F, Beurtheret S, Gariboldi V, Mancini J, Avierinos JF, Riberi A, Casalta JP, Gouriet F, Tafanelli L, Giorgi R, Collart F, Raoult D, Habib G. Outcome after surgical treatment performed within the first week of antimicrobial therapy during infective endocarditis: a prospective study. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 687–695.
240. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2781–2787.
241. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, Corey GR, Cabell CH, Sanders LL, Sexton DJ. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs. aortic valve endocarditis. *Neurology* 2003; 61: 1341–1346.
242. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1745–1755.
243. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, Stuart RS, Cameron DE, Baumgartner WA, Greene PS. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1125–1129; discussion 1130.
244. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, Nectoux M, Bors V, Vaissier E, Nataf P, Pavie A, Cabrol C. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1737–1741.
245. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 703–711.
246. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Hofer D, Poewe W, Laufer G, Muller LC. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006; 37: 2094–2099.
247. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhaupl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J Neurol* 2004; 251: 1220–1226.
248. Tornos P, Amirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159: 473–475.
249. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG, Bayer AS. 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.
250. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Nast CC, Kupferwasser D, Xiong YQ, Palma M, Cheung AL, Bayer AS. Salicylic acid attenuates

- virulence in endovascular infections by targeting global regulatory pathways in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003; 112: 222–233.
251. Nicolau DP, Tessier PR, Nightingale CH. Beneficial effect of combination antiplatelet therapy on the development of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 159–161.
 252. Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek M, Robinson T, Williams K. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 37–41.
 253. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318–1330.
 254. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 742–748.
 255. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 745–748.
 256. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 329–343.
 257. Huston J 3rd, Nichols DA, Luetmer PH, Goodwin JT, Meyer FB, Wiebers DO, Weaver AL. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1607–1614.
 258. 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.
 259. Ahmadi J, Tung H, Giannotta SL, Destian S. Monitoring of infectious intracranial aneurysms by sequential computed tomographic/magnetic resonance imaging studies. *Neurosurgery* 1993; 32: 45–49; discussion 49–50.
 260. Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice JP, Aymard A, Mounayer C, Lot G, Merland JJ. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Radiology* 2002; 222: 389–396.
 261. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998; 49: 96–101.
 262. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Littler WA. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1782–1787.
 263. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995; 108: 688–694.
 264. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Crespo F, Garcia-Porrúa C, Corredoira J, Vidan J, Gonzalez-Juanatey JR. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 9–19.
 265. Morelli S, Carmenini E, Caporossi AP, Aguglia G, Bernardo ML, Gurgo AM. Spondylodiscitis and infective endocarditis: case studies and review of the literature. *Spine* 2001; 26: 499–500.
 266. Le Moal G, Roblot F, Paccalin M, Sosner P, Buruoa C, Roblot P, Becq-Giraudon B. Clinical and laboratory characteristics of infective endocarditis when associated with spondylodiscitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 671–675.
 267. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodriguez D, Gasser I, Villanueva C, Pahissa A. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 2005; 118: 1287.
 268. Lerner RM, Spataro RF. Splenic abscess: percutaneous drainage. *Radiology* 1984; 153: 643–645.
 269. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992; 17: 262–266.
 270. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 507–521.
 271. Steckelberg JM, Murphy JG, Wilson WR. Management of complications of infective endocarditis. In: Kaye D, ed. *Infective endocarditis*. New York, Raven Press, 1992. p435–453.
 272. Martinez-Selles M, Munoz P, Estevez A, del Castillo R, Garcia-Fernandez MA, Rodriguez-Creixems M, Moreno M, Bouza E. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1213–1217.
 273. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. 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.
 274. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B, Soler-Soler J. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 567–572.
 275. Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J* 2001; 141: 78–86.
 276. Baddour LM. Twelve-year review of recurrent native-valve infective endocarditis: a disease of the modern antibiotic era. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 1163–1170.
 277. Heiro M, Helenius H, Makila S, Hohenthal U, Savunen T, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980–2004. *Heart* 2006; 92: 1457–1462.
 278. Hagl C, Galla JD, Lansman SL, Fink D, Bodian CA, Spielvogel D, Griep RB. Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg* 2002; 74: S1781–S1785; discussion S1792–S1799.
 279. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335: 407–416.
 280. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50: 274–281.
 281. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001; 85: 590–593.
 282. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1151–1158.
 283. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, Remadi JP, Nadji G, Casalta JP, Covioux F, Avierinos JF, Lescure X, Riberi A, Weiller PJ, Metras D, Raoult D. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005; 91: 954–959.
 284. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, Rollan MJ, San Roman JA. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2007; 28: 760–765.
 285. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, Garcia M, Lefevre J, Biou F, Maximovitch-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JG, Cribier A, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2023–2029.
 286. 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.
 287. Perez-Vazquez A, Farinas MC, Garcia-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, Gonzalez-Macias J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med* 2000; 160: 1185–1191.

288. Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, Gonzalez T, Carballo J, Pahissa A, Soler-Soler J. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 381–386.
289. Akowuah EF, Davies W, Oliver S, Stephens J, Riaz I, Zadik P, Cooper G. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart* 2003; 89: 269–272.
290. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1302–1309.
291. Gordon SM 3rd, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM 3rd. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992–1997. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1388–1392.
292. Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, Baddour LM, Harmsen WS, Steckelberg JM. Medical versus surgical management of Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis. *Am J Med* 2006; 119: 147–154.
293. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Miro JM, Corey GR, Olaison L, Stafford JA, Mestres CA, Cabell CH. 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.
294. Truninger K, Attenhofer Jost CH, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A, Jenni R. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart* 1999; 82: 714–720.
295. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1174–1178.
296. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 674–679.
297. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, Gewitz MH, Jacobs AK, Levison ME, Newburger JW, Pallasch TJ, Wilson WR, Baltimore RS, Falace DA, Shulman ST, Tani LY, Taubert KA. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003; 108: 2015–2031.
298. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 669–675.
299. Duval X, Selton-Suty C, Alla F, Salvador-Mazenq M, Bernard Y, Weber M, Lacassin F, Nazeyrolas P, Chidiac C, Hoen B, Leport C. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 68–74.
300. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1851–1859.
301. Klug D, Wallet F, Lacroix D, Marquie C, Kouakam C, Kacet S, Courcol R. Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection. *Heart* 2004; 90: 882–886.
302. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Jenkins SM, Baddour LM. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 46–53.
303. Da Costa A, Lelievre H, Kirkorian G, Celard M, Chevalier P, Vandenesch F, Etienne J, Touboul P. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. *Circulation* 1998; 97: 1791–1795.
304. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, Rey JL, Lande G, Lazarus A, Victor J, Barnay C, Grandbastien B, Kacet S. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007; 116: 1349–1355.
305. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL, Kacet S, Lekieffre J. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997; 95: 2098–2107.
306. Cacoub P, Leprince P, Nataf P, Hausfater P, Dorent R, Wechsler B, Bors V, Pavie A, Piette JC, Gandjbakhch I. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 480–484.
307. Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA, Jimenez J, Castillo JA, Iturralde E, Rollan MJ, Martinez Elbal L. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994; 89: 2684–2687.
308. Victor F, De Place C, Camus C, Le Breton H, Leclercq C, Pavin D, Mabo P, Daubert C. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart* 1999; 81: 82–87.
309. Dalal A, Asirvatham SJ, Chandrasekaran K, Seward JB, Tajik AJ. Intracardiac echocardiography in the detection of pacemaker lead endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1027–1028.
310. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000; 133: 604–608.
311. Dumont E, Camus C, Victor F, de Place C, Pavin D, Alonso C, Mabo P, Daubert JC. Suspected pacemaker or defibrillator transvenous lead infection. Prospective assessment of a TEE-guided therapeutic strategy. *Eur Heart J* 2003; 24: 1779–1787.
312. Love CJ, Wilkoff BL, Byrd CL, Belott PH, Brinker JA, Fearnot NE, Friedman RA, Furman S, Goode LB, Hayes DL, Kawanishi DT, Parsonnet V, Reiser C, Van Zandt HJ. Recommendations for extraction of chronically implanted transvenous pacing and defibrillator leads: indications, facilities, training. North American Society of Pacing and Electrophysiology Lead Extraction Conference Faculty. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 544–551.
313. 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.
314. Ruttman E, Hangler HB, Kilo J, Hofer D, Muller LC, Hintringer F, Muller S, Laufer G, Antretter H. 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.
315. Del Rio A, Anguera I, Miro JM, Mont L, Fowler VG Jr, Azqueta M, Mestres CA. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest* 2003; 124: 1451–1459.
316. Bracke FA, Meijer A, van Gelder LM. Pacemaker lead complications: when is extraction appropriate and what can we learn from published data? *Heart* 2001; 85: 254–259.
317. Jenkins SM, Hawkins NM, Hogg KJ. Pacemaker endocarditis in patients with prosthetic valve replacements: case trilogy and literature review. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1279–1283.
318. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, Isaacs K, Touboul P. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97: 1796–1801.
319. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 374–379.
320. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis* 2002; 185: 1761–1766.
321. Cooper HL, Brady JE, Ciccarone D, Tempalski B, Gostnell K, Friedman SR. Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug use-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1200–1203.

322. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, Moore RD, Wilson LE. 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.
323. Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart* 2003; 89: 577–581.
324. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1641–1648.
325. Graves MK, Soto L. Left-sided endocarditis in parenteral drug abusers: recent experience at a large community hospital. *South Med J* 1992; 85: 378–380.
326. San Roman JA, Vilacosta I, Sarria C, Garcimartin I, Rollan MJ, Fernandez-Aviles F. Eustachian valve endocarditis: is it worth searching for? *Am Heart J* 2001; 142: 1037–1040.
327. 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, v–vi.
328. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA. Staphylococcus aureus endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 170–177.
329. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almeria C, Sanchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1226–1230.
330. San Roman JA, Vilacosta I. Role of transesophageal echocardiography in rightsided endocarditis. *Echocardiography* 1995; 12: 669–672.
331. Herrera CJ, Mehlmán DJ, Hartz RS, Talano JV, McPherson DD. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography for diagnosis of right-sided cardiac lesions. *Am J Cardiol* 1992; 70: 964–966.
332. 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.
333. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1017–1028.
334. Haverkos HW, Lange WR. From the Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. Serious infections other than human immunodeficiency virus among intravenous drug abusers. *J Infect Dis* 1990; 161: 894–902.
335. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J, Moya JL, Cobo J, Pintado V, Quereda C, Jimenez-Mena M, Moreno S. 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.
336. Crane LR, Levine DP, Zervos MJ, Cummings G. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 364–373.
337. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 374–396.
338. 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.
339. Bisbe J, Miro JM, Latorre X, Moreno A, Mallolas J, Gatell JM, de la Bellacasa JP, Soriano E. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 910–923.
340. Fortun J, Navas E, Martinez-Beltran J, Perez-Molina J, Martin-Davila P, Guerrero A, Moreno S. Short-course therapy for right-sided endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 120–125.
341. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, Almirante B, Ocana I, Pahissa A. 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.
342. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 1988; 109: 619–624.
343. DiNubile MJ. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in injection drug users. *Ann Intern Med* 1994; 121: 873–876.
344. Rubinstein E, Carbon C. Staphylococcal endocarditis – recommendations for therapy. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4 Suppl 3: S27–S33.
345. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992; 117: 560–566.
346. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1227–1231.
347. Fortun J, Perez-Molina JA, Anon MT, Martinez-Beltran J, Loza E, Guerrero A. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 525–528.
348. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, Lisowski J, Demaris P, Weinstein RA. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 40–45.
349. Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, Gocke DJ. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients. *J Infect Dis* 1990; 162: 967–970.
350. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, Sisson SD, Tidmore WC, vom Eigen KA, Goodman SN, Lietman PS, Petty BG, Flexner C. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996; 101: 68–76.
351. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Heart* 1998; 79: 207–210.
352. Pettersson G, Carbon C. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4 Suppl 3: S34–S46.
353. Levine DP, Sobel JD. Infections in intravenous drug abusers. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE eds. Principles and practice of infectious diseases. New York, Churchill Livingstone, 1995. p2696–2709.
354. Lemma M, Vanelli P, Beretta L, Botta M, Antinori A, Santoli C. Cardiac surgery in HIV-positive intravenous drug addicts: influence of cardiopulmonary bypass on the progression to AIDS. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 40: 279–282.
355. Aris A, Pomar JL, Saura E. Cardiopulmonary bypass in HIV-positive patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1104–1107; discussion 1107–1108.
356. Gottardi R, Bialy J, Devyatko E, Tschernich H, Czerny M, Wolner E, Seitelberger R. Midterm follow-up of tricuspid valve reconstruction due to active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1943–1948.
357. Musci M, Siniawski H, Pasic M, Grauhan O, Weng Y, Meyer R, Yankah CA, Hetzer R. Surgical treatment of right-sided active infective endocarditis with or without involvement of the left heart: 20-year single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 118–125.
358. Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I. Surgical treatment of intractable right-sided infective endocarditis in drug addicts: 25 years

- experience. *J Heart Valve Dis* 1993; 2: 129–137; discussion 138–139.
359. Miyagishima RT, Brumwell ML, Eric Jamieson WR, Munt BI. Tricuspid valve replacement using a cryopreserved mitral homograft. Surgical technique and initial results. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 805–808; discussion 808–809.
 360. Mestres CA, Miro JM, Pare JC, Pomar JL. Six-year experience with cryopreserved mitral homografts in the treatment of tricuspid valve endocarditis in HIV-infected drug addicts. *J Heart Valve Dis* 1999; 8: 575–577.
 361. 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.
 362. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005; 91: 795–800.
 363. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl B: 2–6.
 364. de Gevigny 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.
 365. Roder BL, Wandall DA, Espersen F, Frimodt-Moller N, Skinhoj P, Rosdahl VT. Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. *Am J Med* 1997; 102: 379–386.
 366. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, Celard M, Henaine R, Ninet J, Sassolas F, Bozio A. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart* 2006; 92: 1490–1495.
 367. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, Maurer G, Baumgartner H. 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.
 368. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 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: e1–e121.
 369. Moons P, De Volder E, Budts W, De Geest S, Elen J, Waeytens K, Gewillig M. 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.
 370. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993; 87: 1121–1126.
 371. Thilen U, Astrom-Olsson K. Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? *Eur Heart J* 1997; 18: 503–506.
 372. Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, Houplon P, Maignan M, Juilliere Y, Danchin N, Canton P, Cherrier F. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 1997; 77: 260–263.
 373. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231–1243.
 374. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987; 83: 626–634.
 375. Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewski W, Kreuzer H. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996; 100: 90–97.
 376. Hoen B, Chirouze C, Cabell CH, Selton-Suty C, Duchene F, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Bernard Y, Marco F, Corey GR. Emergence of endocarditis due to group D streptococci: findings derived from the merged database of the International Collaboration on Endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 12–16.
 377. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miro JM, Eykyn S, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Habib G, Selton-Suty C, Pappas PA, Cabell CH, Corey GR, Marco F, Sexton DJ. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med* 2005; 118: 759–766.
 378. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, Cabell CH, Ramos AI, Fowler V Jr, Hoen B, Konecny P, Moreno A, Murdoch D, Pappas P, Sexton DJ, Spelman D, Tattevin P, Miro JM, van der Meer JT, Utili R. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2095–2103.
 379. Zamorano J, Sanz J, Moreno R, Almeria C, Rodrigo JL, de Marco E, Serra V, Samedí M, Sanchez-Harguindey L. Better prognosis of elderly patients with infectious endocarditis in the era of routine echocardiography and nonrestrictive indications for valve surgery. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 702–707.
 380. Foley MR. Cardiac disease. In: Dildy GA, Belfort MA, Saade GR, Phelan JP, Hankins GDV, Clark S. *Leds. Critical care obstetrics*. 4th ed. Malden, MA: Blackwell Science, 2004. p252–274.
 381. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J* 2003; 96: 1156–1157.
 382. Dajani AS Jr, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277: 1794–1801.
 383. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, Mainardi JL, Eykyn SJ, Nash J, James E, Benoit-Lemerrier C, Marrie TJ. Outcome and treatment of Bartonella endocarditis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 226–230.
 384. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1921–1933.
 385. Ghigo E, Capo C, Aurouze M, Tung CH, Gorvel JP, Raoult D, Mege JL. Survival of *Tropheryma whipplei*, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. *Infect Immun* 2002; 70: 1501–1506.
 386. Boulous A, Rolain JM, Raoult D. Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in MRC5 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 747–752.