

# Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre prevenciu, diagnostiku a liečbu infekčnej endokarditídy

Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. Full Text.  
The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology  
*Eur Heart J* 2004;00:1–37

## Pracovná skupina pre infekčnú endokarditídu Európskej kardiologickej spoločnosti

Členovia výboru: Dieter Horskotte (predsedajúci, Nemecko), Ferenc Follath (Švajčiarsko), Erno Gutschik (Dánsko), Maria Lengyel (Maďarsko), Ali Oto (Turecko), Alain Pavia (Francúzsko), Jordi Soler-Soler (Španielsko), Gaetano Thiene (Taliansko), Alexander von Graevenitz (Švajčiarsko)

Výbor Európskej kardiologickej spoločnosti pre odporúčania: Silvia G. Priori (predsedajúca, Taliansko), Maria Angeles Alonso Garcia (Španielsko), Jean-Jacques Blanc (Francúzsko), Andrzej Budaj (Poľsko), Martin Cowie (Veľká Británia), Veronica Dean (Francúzsko), Jaap Deckers (Holandsko), Enrique Fernandez Burgos (Španielsko), John Lekakis (Grécko), Bertil Lindahl (Švédsko), Gianfranco Mazzotta (Taliansko), Joao Morais (Portugalsko), Ali Oto (Turecko), Otto A. Smiseth (Nórsko)

Recenzenti: John Lekakis (koordinátor, Grécko), Alec Vahanian (Francúzsko), Francois Delahaye (Francúzsko), Alexander Parkhomenko (Ukrajina), Gerasimos Filipatos (Grécko), Jan Aldershvile (Dánsko), Panos Vardas (Grécko)

## Obsah

|  |     |  |     |
|--|-----|--|-----|
| Predhovor .....  | 226 | Profylaktické antibiotické režimy .....  | 233 |
| Úvod .....   | 227 | Edukácia pacienta, informácie a súhlas .....   | 233 |
| Úroveň dôkazu .....  | 227 | Diagnostika .....  | 233 |
| Definície, terminológia a incidencia .....                                       | 227 | Anamnéza, symptómy, znaky a laboratórne vyšetrenia ....  | 233 |
| Definícia .....  | 227 | Echokardiografia .....   | 234 |
| Klasifikácia a terminológia .....  | 227 | Detekcia vegetácií .....   | 235 |
| Incidencia .....   | 229 | Deštrukcia chlopne .....   | 235 |
| Prevencia infekčnej endokarditídy .....  | 229 | Perivalvulárne komplikácie .....   | 235 |
| Nesprávne koncepcie, dôkaz a účinnosť .....                                      | 229 | Echokardiografické znaky endokarditídy chlopňovej náhrady (PVE) .....  | 236 |
| Patogenéza a patológia endokarditídy natívnej chlopne a chlopňovej protézy ..... | 229 | Echokardiografické znaky endokarditídy pravostranných srdcových oddielov, infekcie elektródy kardiostimulátora a ICD ..... | 236 |
| Patogenéza .....   | 229 | Štandardné techniky hemokultivácie .....   | 236 |
| Patológia endokarditídy natívnej chlopne .....                                   | 230 | Diagnostický prístup pri podozrení na IE bez jej dôkazu .  | 237 |
| Patológia endokarditídy chlopňovej protézy (PVE) .....                           | 230 | Endokarditída s negatívnou hemokultúrou (CNE) ....   | 237 |
| Kardiálny stav/rizikovní pacienti .....  | 230 | Organizmy vyžadujúce špeciálne kultivačné podmienky .....  | 237 |
| Pacienti, u ktorých sa neindikuje profylaxia IE .....                            | 230 | Organizmy vyžadujúce sérologické testy .....   | 237 |
| Pacienti s indikovanou profylaxiou IE .....                                      | 231 | Vyšetrenie chlopní .....   | 238 |
| Pacienti s vysokým rizikom IE .....  | 231 | Kultivácia septických embolov .....  | 238 |
| Nekardiálny stav pacienta .....  | 231 | Dôkaz bakteriálnej DNA pomocou PCR .....   | 238 |
| Predisponujúce diagnostické intervencie .....                                    | 232 | Liečba a manažment .....   | 238 |
| Predisponujúce terapeutické intervencie .....                                    | 232 |  |     |

|   |     |  |     |
|---|-----|--|-----|
| Antibiotická terapia streptokokovej endokarditídy .....     | 239 | Sumár indikácií na chirurgické riešenie .....        | 250 |
| Výber a dávkovanie antibiotík .....                         | 239 | Chirurgické riešenie aktívnej endokarditídy          |     |
| Penicilín, ceftriaxón, vankomycín a teikoplanín .....       | 239 | natívnej chlopne .....                               | 250 |
| Aminoglykozidy .....  | 239 | Chirurgické riešenie aktívnej endokarditídy          |     |
| Režimy antibiotickej liečby .....                           | 239 | chlopňovej protézy .....                             | 251 |
| Domáca a ambulatná liečba .....                             | 240 | Perioperačný manažment .....                         | 251 |
| Antibiotická terapia stafylokokovej endokarditídy .....     | 240 | Predoperačné okolnosti .....                         | 251 |
| Stafylokoková endokarditída bez spojitosti                  |     | Prevenia recidív .....                               | 251 |
| s materiálom protézy .....                                  | 241 | Antitrombotická terapia .....                        | 251 |
| Stafylokoková endokarditída u pacientov                     |     | Intraoperačná echokardiografia .....                 | 251 |
| s intrakardiálnou protézou .....                            | 241 | Intraoperačné mikrobiologické vyšetrenie .....       | 252 |
| Antibiotická liečba IE vyvolanej enterokokmi                |     | Pooperačný manažment .....                           | 252 |
| a streptokokmi rezistentnými proti pencilínu .....          | 242 | Intraoperačný prístup .....                          | 252 |
| Antibiotická liečba IE vyvolanej inými                      |     | Excízia a vyčistenie .....                           | 252 |
| mikroorganizmami .....                                      | 243 | Metódy rekonštrukcie a náhrady chlopne .....         | 252 |
| IE spôsobená gramnegatívnymi mikroorganizmami ..            | 243 | Endokarditída pravostranných srdcových oddielov .... | 252 |
| Mykotická IE .....  | 243 | Endokarditída chlopňovej protézy (PVE) .....         | 253 |
| Monitorovanie hladiny liečiv .....                          | 243 | Endokarditída u detí s kongenitálnym ochorením       |     |
| Liečba za špeciálnych podmienok .....                       | 244 | srdca .....  | 253 |
| Endokarditída s negatívnou hemokultúrou (CNE) ....          | 244 | Endokarditída v spojitosti s trvalými                |     |
| Endokarditída po intrakardiálnej implantácii                |     | kardiostimulátormi a defibrilátormi .....            | 253 |
| cudzorodého materiálu .....                                 | 244 | Endokarditída pri abúze intravenózných               |     |
| Protézová endokarditída (PVE) .....                         | 244 | drog (IVDA) .....                                    | 253 |
| Infekcia iného intrakardiálneho cudzorodého                 |     | Výsledky a dlhodobá prognóza .....                   | 253 |
| materiálu .....   | 244 | Dodatok 1 .....                                      | 253 |
| Liečba a manažment IE pri zneužívaní                        |     | Zoznam skratiek .....                                | 253 |
| intravenózných drog .....                                   | 245 | Zoznam literatúry .....                              | 254 |
| Empirická antimikrobiálna terapia .....                     | 245 |  |     |
| Špecifická antimikrobiálna liečba .....                     | 245 |  |     |
| Chirurgická terapia .....                                   | 246 |  |     |
| Vplyv HIV-1 infekcie na liečbu IE pri                       |     |  |     |
| zneužívaní intravenózných drog .....                        | 246 |  |     |
| Tehotenstvo .....   | 246 |  |     |
| Klinický monitoring choroby a hodnotenie                    |     |  |     |
| terapeutической účinnosti .....                             | 247 |  |     |
| Manažment komplikácií .....                                 | 247 |  |     |
| Embolické príhody .....                                     | 247 |  |     |
| Pacienti s rizikom embolizácie .....                        | 248 |  |     |
| Prevenia embolických komplikácií .....                      | 248 |  |     |
| Chirurgický prístup po mozgovej embolizačnej                |     |  |     |
| príhode .....   | 248 |  |     |
| „Kissing“ vegetácie mitrálnej chlopne .....                 | 248 |  |     |
| Manažment pľúcnych komplikácií endokarditídy                |     |  |     |
| v pravostranných srdcových oddieloch .....                  | 248 |  |     |
| Zlyhanie srdca .....  | 249 |  |     |
| Akútne chlopňová regurgitácia .....                         | 249 |  |     |
| Myokarditída .....  | 249 |  |     |
| Akútne obličkové zlyhanie .....                             | 249 |  |     |
| Arytmie a poruchy vedenia .....                             | 249 |  |     |
| Relaps endokarditídy .....                                  | 250 |  |     |
| Chirurgické riešenie aktívnej infekčnej endokarditídy ..... | 250 |  |     |

## Predhovor

Cieľom Odporúčaní a Dokumentov konsenzu odborníkov je prezentovať všetky relevantné poznatky v príslušnom vydaní na pomoc lekárom pri zvažovaní prospechu a rizík určitého diagnostického a terapeutického postupu. Mali by im pomáhať pri každodennom klinickom rozhodovaní.

Veľké množstvo odporúčaní a dokumentov konsenzu odborníkov nedávno vydali rôzne organizácie, Európska kardiologická spoločnosť a iné pridružené spoločnosti. Prostredníctvom odkazov na webových stránkach národných spoločností je dostupných niekoľko sto odporúčaní. Toto množstvo môže ohroziť hodnovernosť a validitu odporúčaní, ktoré možno garantovať len pri ich vypracovaní nespochybniteľným rozhodovacím procesom. Toto je jedna z príčin, prečo Európska kardiologická spoločnosť a iné vydali odporúčania na formulovanie a vydávanie Odporúčaní a Dokumentov konsenzu odborníkov.

Napriek skutočnosti, že štandardy na vydávanie kvalitných Odporúčaní a Dokumentov konsenzu odborníkov sú dobre definované, ich nedávne prehľady, publikované v recenzovaných časopisoch v rokoch 1985 až 1998, ukázali, že

metodické štandardy neboli v prevažnej väčšine prípadov splnené. Preto je dôležité, aby návody a odporúčania boli prezentované v ľahko interpretovateľných formátoch. Následne je nutné dobre usmerniť programy ich implementácie. Zrealizovali sa pokusy na zistenie, či odporúčania zlepšujú kvalitu klinickej praxe a využitia zdravotných zdrojov.

Výbor Európskej kardiologickej spoločnosti pre praktické odporúčania dohliada a koordinuje prípravu nových Odporúčaní a Dokumentov konsenzu odborníkov, ktoré vypracovali pracovné skupiny, skupiny odborníkov a poroty. Výbor zodpovedá aj za schválenie týchto Odporúčaní a Dokumentov konsenzu odborníkov alebo vyhlásení.

## Úvod

Na prípravu odporúčaní týkajúcich sa adekvátnej diagnostiky, liečby a prevencie infekčnej endokarditídy sa vytvorila Pracovná skupina Európskej kardiologickej spoločnosti pre infekčnú endokarditídu. Získali sa rady spolupracujúcich odborníkov (pozri dodatok A), ak hlavná skupina zistila, že sú nevyhnutné doplnkové špecifické znalosti. Dokument čítali dvakrát všetci členovia Pracovnej skupiny, bol prepracovaný a v roku 2003 ho schválila Komisia Európskej kardiologickej spoločnosti.

Na poskytnutie informácií text zhustili na základné informácie spolu so základným zoznamom literatúry, preto nenahrádza učebnicu.

Termín „bakteriálna endokarditída“ bol zamenený za „infekčná endokarditída“ (IE), pretože (huby) plesne sú takisto vyvolávajúcimi patogénmi.

Bez liečby je IE fatálnym ochorením. Veľký diagnostický (predovšetkým echokardiografia) a terapeutický vývoj (najmä chirurgické riešenie počas aktívnej IE) prispel k zlepšeniu prognózy počas posledných desaťročí. Ak sa diagnostika oneskoruje, alebo vhodné terapeutické opatrenia sa odkladajú, mortalita je stále vysoká. Nedávno zverejnené rozdiely v morbidite a mortalite poukazujú na dôležitosť včasnej a správnej diagnostiky a adekvátnej liečby. Preto je najdôležitejšie, aby sa:

- IE, hoci relatívne nie bežná, včasne zvažovala u každého pacienta s horúčkou alebo septikémiou a srdcovými šelestami
- pri suspektnej IE vykonalo bez oneskorenia echokardiografické vyšetrenie
- pri suspektnej a definitívnej IE úzko spolupracovali kardiológovia, mikrobiológovia a kardiochirurgovia

## Úroveň dôkazu

Pracovná skupina sa pokúsila klasifikovať užitočnosť alebo účinnosť odporúčaných diagnostických a terapeutických prístupov a úroveň dôkazu, na ktorom sú založené tieto od-

porúčania (pozri „Recommendations for Task Force Creation and Report Production“ [www.escardio.org](http://www.escardio.org))

| Odporúčanie | Definícia  |
|-------------|--|
| Trieda I    | Dôkaz a/alebo všeobecný súhlas, že daná liečba alebo diagnostický prístup je prínosný, užitočný a účinný                   |
| Trieda II   | Sporný dôkaz a/alebo rozdielnosť názorov na užitočnosť/účinnosť liečby alebo diagnostického prístupu                       |
| Ila<br>IIb  | Váha dôkaz/mienka je v prospech užitočnosť/účinnosť<br>Užitočnosť/účinnosť je menej dobre stanovená ako dôkaz/mienka       |
| Trieda III  | Dôkaz alebo všeobecný súhlas, že liečba/diagnostický postup nie je užitočný/efektívny a v niektorých prípadoch môže škodiť |

Sila dôkazu je rozdelená do troch úrovní:

| Úroveň dôkazu | Dostupný dôkaz  |
|---------------|---|
| A             | Najmenej dve randomizované štúdie podporujúce odporúčanie   |
| B             | Jedna randomizovaná štúdia a/alebo metaanalýza nerandomizovaných štúdií podporujúcich odporúčanie |
| C             | Zhodná mienka odborníkov založená na štúdiách a klinickej skúsenosti                              |

## Definície, terminológia a incidencia

### Definícia

Infekčná endokarditída (IE) je endovaskulárna mikrobiálna infekcia kardiovaskulárnych štruktúr (napríklad natívnych chlopní, endokardu komory alebo predsieni) zahŕňajúcich endarteritídu veľkých intratorakálnych ciev (napríklad ductus arteriosus patens, artériovenózne skraty, koarktácia aorty), alebo intrakardiálne cudzie telesá (napríklad protektické chlopne, elektródy kardiostimulátora alebo ICD, chirurgicky vytvorené konduity), ktoré prichádzajú do styku s krvou. Hoci klinická relevancia a terapeutické zvažovania môžu byť veľmi podobné, infekcie líniiek umiestnených vnútri srdca bez spojenia s endokardiálnymi štruktúrami by mohli byť klasifikované skôr ako „polymérasociované infekcie“ než ako IE.

Včasnou charakteristickou léziou IE je vegetácia rôznej veľkosti, obsahujúca trombocyty, erytrocyty, fibrín, zápalové bunky a mikroorganizmy. Zmeny, ktoré ako prvé možno vidieť pri echokardiografickom vyšetrení, sú deštrukcia, ulcerácia alebo tvorba abscesu.

### Klasifikácia a terminológia

Oproti starším klasifikáciám, ktoré rozlišujú akútnu, subakútnu a chronickú IE, súčasná klasifikácia posudzuje: a) aktivitu ochorenia a recidívy, b) diagnostický stav, c) patogénezu, d) anatomickú lokalizáciu, e) mikrobiologický aspekt.

**Tabuľka 1** Terminológia infekčnej endokarditídy (IE). Príklady: aktívna IE mitrálnej chlopne spôsobená *Enterococcus faecalis*, vyliečená rekurujúca endokarditída protézy aortálnej chlopne (*Staphylococcus epidermidis*), suspektná kultivačne negatívna neskorá endokarditída protézy mitrálnej chlopne

| Aktivita             | Rekurencia           | Diagnostická terminológia | Patológia                                      | Anatomické miesto                                  | Mikrobiológia   |
|----------------------|----------------------|---------------------------|--|--|---|
| Aktívna<br>Vyliečená |                      |                           |  |  |   |
| Prvá epizóda         | Relaps<br>rekurencia |                           |  | Mitrálna, aortálna,<br>trikuspidálna, murálna atď. | Kultivačne negatívna,<br>sérologicky negatívna,<br>PCR negatívna,<br>histologicky negatívna |
| Definitívna          |                      | Suspektná<br>Možná        |  |  |   |
| Natívna              |                      |                           | Skorá protetická<br>Neskorá protetická<br>IVDA |  |   |

Ak stĺpce „rekurencia“, „diagnostická terminológia“, a/alebo „patológia“ sú bez textu, značia prvú epizódu IE (nie relapsujúcu a rekurujúcu), „definitívnu“ IE (nesuspektnú alebo možnú) a postihnutie natívnej srdcovej chlopne  
IVDA – abuzérii intravenózných drog

- a) Vzhľadom na aktivitu je dôležité rozlišovanie medzi akútnou a vyliečenou IE najmä u pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok. Aktívna IE je prítomná, ak sú v čase chirurgického riešenia pozitívne hemokultúry a horúčka, alebo ak sa pozitívne hemokultúry získajú pri chirurgikom zákroku, alebo ak sa intraoperačne nájdu morfológické zmeny aktívneho zápalu, alebo ak sa chirurgický zákrok vykonal pred ukončením antibiotickej terapie (1). Predtým sa odporúčalo považovať IE za aktívnu vtedy, ak sa diagnóza stanovila dva mesiace alebo menej pred chirurgickým zákrokom (2).  
Ako recidivujúca sa IE označuje vtedy, ak vznikne po eradikácii predchádzajúcej IE, kým pri perzistujúcej IE nebola infekcia nikdy úplne eradikovaná. Rozlišovanie medzi dvoma úplne inými epizódami IE, spôsobenými rôznymi mikroorganizmami, môže byť ťažké, alebo aj nemožné. Za rekurujúcu sa obvykle označuje endokarditída, ktorá vznikne po viac ako jednom roku od operácie (3). Rekurujúca IE je obávanou komplikáciou s vysokou mortalitou (4).
- b) Diagnóza IE je stanovená (definitívna IE), ak sa počas septikémie a systémovej infekcie dokázalo postihnutie endokardu, najmä pri viacovinnom transezofageálnom echokardiografickom vyšetrení (TEE). Ak je IE klinicky vysoko suspektná (pozri Sekciu 4.4), ale postihnutie endokardu sa ešte nedokázalo, endokarditída by mala byť klasifikovaná ako „suspektná“, aby sa vyjadrila väčšia alebo menšia suspekcia na IE. Ak je u febrilných pacientov IE iba potenciálne diferenciálnou diagnózou pri aplikácii kritérií podľa Dukeho, možno ju označiť ako „možnú“ IE.
- c) Endokarditída na natívnej chlopni (NVE), endokarditída na protetickej chlopni (PVE) a IE u abuzérov intravenózných drog (IE pri IVDA) sa odlišujú patologickými zmenami. PVE možno klasifikovať ako infekciu pravdepodobnejšie získanú perioperačne, a preto je nozokomiálnou (skorá

- PVE), alebo pravdepodobnejšie získanú v komunite (neskorá PVE) (4,5). Pre signifikantne mikrobiologické rozdiely PVE v priebehu jedného roka po operácii a neskôr, by malo byť medzi skorou a neskorou PVE rozdiel jeden rok (4–9).
- d) Pre rozdiely v klinickej manifestácii a prognóze by sa malo rozlišovať postihnutie štruktúr pravostranných a ľavostranných srdcových oddielov a mali by sa rozdeľovať na IE pravostranných a IE ľavostranných srdcových oddielov. Ak bola správne identifikovaná anatomická lokalizácia infekcie, napríklad transezofageálnym echokardiografickým vyšetrením, mala by byť súčasťou definície (napríklad mitrálna, aortálna, murálna).
- e) Ak bol identifikovaný vyvolávajúci patogén, mal by byť zahrnutý v terminológii, keďže poskytuje základnú informáciu o klinickej prítomnosti, liečbe a prognóze (10–12). Ak zostávajú hemokultúry, sérologické testy, histologické a/alebo molekuloobiologické vyšetrenia (napríklad širokospektálna polymerázová reťazová reakcia – PCR) negatívne, mala by byť táto informácia zahrnutá v terminológii (napríklad kultivačne, sérologicky, histologicky, PCR negatívna alebo pozitívna IE). Ak sa vykonali všetky vyšetrenia a boli negatívne, za vhodný termín sa považuje „mikrobiologicky negatívna“.
- f) Klasifikácia podľa postihnutej populácie (napríklad IE u narkomanov, u pacientov s kongenitálnym srdcovým ochorením, novorodencov, detí, v starobe, nozokomiálna NVE) je nápomocná pre epidemiologické účely a klinický manažment.  
Nedávno sa pozorovala stúpajúca frekvencia IE u novorodencov (13, 14), IE v starobe môže mať menej symptómov, ale má horšiu prognózu než IE vo vekovo mladších skupinách (10). Ak sa IE objaví po viac ako 72 hodinách po prijíme do nemocnice alebo v priamom spojení s výkonom uskutočneným v nemocnici v priebehu predchádzajúcich šiestich mesia-

cov od prijatia, možno NVE definovať ako nozokomiálnu (15). Nozokomiálna IE predstavuje 5 – 29 % všetkých prípadov IE (12), mortalita je 40 – 56 %. Najčastejším patogénom je *Staphylococcus aureus* (12, 15). Pri abúze intavenózných drog je prevalencia IE približne 60-krát vyššia ako v populácii príslušného veku. Terminológia odporúčaná Pracovnou skupinou by mala poskytnúť informáciu opísanú vo vyššie uvedení odsekoch a-d (**tabuľka 1**).

## **Incidenca**

Keďže IE nie je subjektom na registráciu a prospektívne štúdie týkajúce sa jej incidencie sú zriedkavé a protichodné (1,9 až 6,2 infekcií na 100 000 obyvateľov ročne) (16 – 19), existuje značná neistota o súčasnej incidencii choroby. V krajinách s nízkou incidenciou reumatickej horúčky je IE v pediatrickej skupine zriedkavá (0,3 na 100 000 ročne) (16).

## **Prevenia infekčnej endokarditídy**

### **Nesprávne koncepcie, dôkaz a účinnosť**

V roku 1923 prvýkrát zistili vzťah medzi preexistujúcimi kardiálnymi ochoreniami, bakteriémiou a vznikom IE (20). V roku 1944 sa pozoroval vzťah medzi prechodnou bakteriémiou (často viridujúce streptokoky po extrakcii zuba) a bakteriálnou endokarditídou u predisponovaných pacientov s reumatickým srdcovým ochorením (21), čo položilo základ na užívanie antibiotík pri prevencii IE u pacientov podstupujúcich stomatologickú liečbu alebo iné výkony spôsobujúce bakteriémiu. Avšak od čias zavedenia profylaxie incidencia IE signifikantne neklesla. Táto zrejma diskrepancia môže mať viac príčin: bakteriémie sa neobjavujú iba po väčších výkonoch, ako je extrakcia zuba, tonzilektómia a bronchoskopia, ale aj po bežnejších príhodách, ako je čistenie zubov kefkou a žutie žuvačky (22). Bežné bakteriálne infekcie, najmä horných dýchacích ciest, môžu mať za následok krátkotrvajúce, ale signifikantné bakteriémie (23). Inou možnou príčinou pre nezmenenú incidenciu je, že antibiotická profylaxia nemusí byť efektívna pri prevencii bakteriálnej endokarditídy, ak je rozsah bakteriémie, pokiaľ ide o kolónie tvoriace jednotky, veľmi veľký. Hoci účinnosť antibiotickej profylaxie sa nikdy u ľudí jednoznačne nedokázala (24, 25), existuje presvedčivý dôkaz z klinickej praxe a experimentov so zvieracími modelmi, že antibiotiká môžu byť pri prevencii IE účinné (26 – 31). Pri prevencii experimentálnej endokarditídy sa porovnávala schopnosť rozličných antibiotických schém (32 – 33). Hoci sa tieto štúdie kritizovali, možno ich použiť na porovnanie účinnosti rozličných druhov antibiotík, čím formujú dôležité základy, na ktorých Výbor pre prevenciu bakteriálnej endokarditídy AHA založil svoje odporúčania v rokoch 1955 a 1972

(34 – 36). Incidencia postextrakčnej bakteriémie pri antibiotickej profylaxii sa použila ako nepriamy ukazovateľ účinnosti antibiotickej profylaxie pri prevencii bakteriálnej endokarditídy po extrakcii zuba. Výsledky takýchto štúdií sú nekonzistentné, ale niekoľko riešiteľov demonštrovalo výskyt skorej postextrakčnej bakteriémie pri antibiotickej profylaxii (37, 38). Tieto bakteriémie ale neodzrkadľujú zlyhanie profylaxie, pretože usmrtenie mikroorganizmov a použitie baktericídnych dávok antibiotík asi nie je potrebné pri prevencii IE (25, 29, 30), keďže je pravdepodobnejšie, že antibiotiká účinkujú prostredníctvom modulácie adhézie mikroorganizmov (39). V menšom množstve kontrolovaných súborov pacientov s protetikými srdcovými chlopňami sa profylaxia spájala so signifikantnou redukciiu prípadov PVE (31).

Eradikácia mikroorganizmov môže byť obťažnejšia po adhézii k endokardu a o to viac, ak je postihnutý protetický materiál (40, 41). Vzhľadom na profylaxiu by sa mali antibiotiká podávať pred očakávanou bakteriémiou na redukciiu schopnosti mikroorganizmov adherovať a množiť sa. Ak sa pred príhodou nepodala antibiotická profylaxia, antibiotiká môžu pomôcť, ak sa podajú intravenózne dve až tri hodiny po príhode.

Nevyhnutné je upozorniť, že:

- a) široké užívanie antibiotík v prípadoch malých „respiračných“ vírusových infekcií nemá opodstatnenie a môže poškodiť pacientovu vlastnú bakteriálnu flóru
- b) antibiotická prevencia rekurujúcich atakov reumatickej horúčky by sa nemala zamieňať s prevenciou bakteriálnej endokarditídy

### **Patogenéza a patológia endokarditídy natívnej chlopne a chlopňovej protézy**

**Patogenéza.** Sterilné (mikro) tromby na poškodenom endokarde sa považujú za primárne miesta bakteriálnej adhézie. Zdá sa, že hemodynamické (mechanický stres) a imunologické procesy majú významnú úlohu pri poškodení endokardu (42, 43). Predilekčným miestom pre IE je oblasť línie uzáveru chlopne, kde zmenené hemodynamické pomery v dôsledku preexistujúceho chlopňového poškodenia môžu predisponovať k endotelialnému poškodeniu. Vstup mikroorganizmov do cirkulácie v dôsledku fokálnej infekcie alebo traumy môže zmeniť trombotickú, nebakteriálnu endokarditídu na IE. Hlavnú úlohu má schopnosť mikroorganizmov adherovať k nebakteriálnym trombotickým vegetáciám a fibronektín, glykoproteín, ktorý je hlavnou zložkou povrchu buniek cicavcov, sa identifikoval ako dôležitý faktor v tomto procese (43). Oslabené obranné mechanizmy hostiteľa zohrávajú doplnkovú úlohu (pozri sekciu 3.4). Po adhézii mikroorganizmy rastú a indukujú ďalšiu tvorbu trombov a chemotaxiu neutrofilov. Väčšina grampozitívnych baktérií je rezistentná k baktericídnej aktivite séra, kým gramnegatívne nie.

Okrem ich schopnosti adherovať, je to druhá príčina, prečo grampozitívne baktérie možno nájsť signifikantne častejšie ako vyvolávajúce mikroorganizmy IE než gramnegatívne.

**Patológia endokarditídy natívnej chlopne.** Patológia NVE sa môže zakladať na lokálnej (srdcovej) valvulárnej s perivalvulárnej alebo distálnej (nekardiálnej) deštrukcii v dôsledku oddelenia septických vegetácií a embolizmu, metastatickej infekcie a septikémie. Nekardiálne komplikácie sa odlišujú podľa toho, či je IE v pravom, či ľavom srdci a či emboly z vegetácií sú septické alebo neinfekčné. Pravostrannú endokarditídu môže komplikovať embolizácia do pulmonálnej artérie a infarkt, pneumónia a pľúcne abscesy. Lavostrannú endokarditídu môže komplikovať systémová embolizácia s mozgovými, myokardiálnymi, obličkovými, splenickými, intestinálnymi infarktami a/alebo abscesmi. S incidenciou medzi 22–43 % patria embolické príhody k najčastejším extrakardiálnym komplikáciám spojeným s IE (44).

Metastatické infekcie môžu byť príčinou vzniku meningitídy, myokarditídy a pyelonefritídy. Septikémia môže vyvolať diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu. Depozícia cirkulujúcich imunokomplexov poukazuje na difúziu alebo fokálnu glomerulonefritídu. „Mykotické aneurizmy“ môžu postihnúť veľké aj stredné artérie a Oslerove uzlíky drobných ciev sú vyjadrením imunitne sprostredkovej nekrotizujúcej vaskulitídy malých ciev.

Kardiálne komplikácie IE sa vyskytujú na chlopniach samotných, ako aj v perivalvulárnej oblasti. Vegetácie sú obvykle pripojené k predsieňovej časti atrioventrikulárnych chlopní a ku komorovým stranám polmesiačkovitých chlopní, najmä v línii uzáveru chlopne. Ruptúra cípu so stratou substancie je zodpovedná za trhanie, strapkanie, perforáciu a vydúvanie, najmä v prítomnosti stafylokokov ako vyvolávajúcich mikroorganizmov. Akútna chlopňová inkompetencia s následným kongestívnym srdcovým zlyhaním je najčastejšou kardiálnou komplikáciou. Lokálne rozšírenie infekcie zahŕňa extenziu aortálnej steny, čo môže mať za následok vznik aneuriziem Valsalvových sínusov, abscesov prstenca, pseudoaneuriziem, tunelov a fistúl do okolitých srdcových dutín (pravá a ľavá predsieň, pravá a ľavá komora) a do perikardiálnej dutiny s kardiálnou ruptúrou a taponádou. Rozšírenie IE z aorty na mitrálnu chlopňu prebieha cez aorto-mitrálne tkanivo alebo priamym kontaktom vegetácií na aortálnych cípoch s predným mitrálnym cípom (satelitová infekcia, mitrálna „kissing“ vegetácia) s alebo bez perforácie mitrálneho cípu. Postihnutie systému vedenia môže vysvetliť atrioventrikulárnu blokádu. Pri postihnutí atrioventrikulárnych chlopní infekčnou endokarditídou môže byť okrem vegetácií a perforácií cípov postihnutý subvalvulárny aparát (chordae tendineae a papilárne svaly).

Vyliečená endokarditída sa vyznačuje vrúbkovaným voľným okrajom cípu, perforáciou tela cípu s hrubými okrajmi, aneurizmami cípov, ruptúrou chordae tendineae a vyliečenými fistulami.

**Patológia endokarditídy chlopňovej protézy (PVE).** Intrakardiálna patológia sa signifikantne odlišuje od NVE. Ak sú postihnuté mechanické chlopne, miestom infekcie je perivalvulárne tkanivo a obvyklými komplikáciami sú periprotektické trhliny a dehiscencia, abscesy prstenca a fistuly, disrupcia systému vedenia a purulentná perikarditída. Vegetácie môžu interferovať s okluzívnym pohybom spôsobujúcim akútnu obštrukciu chlopňovej protézy. Pri bioprotézach sú mobilné elementy z tkaniva, ktoré napriek fixácii glutaraldehydom môžu byť miestom infekcie, perforácie cípu a vegetácií (45). Môže vzniknúť takisto absces prstenca a trhliny.

### Kardiálny stav/rizikovní pacienti

Hoci je známe, že niektoré kardiálne pomery sa spájajú s určitým rizikom IE, je nemožné stanoviť relatívne riziko vývoja IE pri špecifickom kardiálnom postihnutí (46). Tradične sa tento stav rozdeľuje do troch kategórií: kardiálne poruchy s vysokým, stredným a nízkym/zanedbateľným rizikom (36, 47). Tieto kategórie nie sú založené na pevnom vedeckom dôkaze. Na druhej strane by sa mali brať do úvahy zmeny v epidemiológii ochorení srdcových chlopní a profiloch pacientov v Európe počas posledných desaťročí. Tieto zmeny sú dôsledkom poklesu reumatických ochorení srdca, zvýšenia počtu pacientov podstupujúcich kardiochirurgický zákrok, zvyšovania veku populácie s degeneratívnymi chlopňovými zmenami a častejšej diagnózy prolapsu mitrálnej chlopne pri širokopožívanej echokardiografii.

**Pacienti, u ktorých sa neindikuje profylaxia IE.** IE sa môže vyvinúť u každého s viac či menej normálnou kardiálnou morfológiou a fyziológiou. Pri niektorých kardiálnych ochoreniach je riziko IE veľmi nízke a obvykle nepresahuje riziko u normálnej populácie.

Neexistuje dôkaz, že ischemická choroba srdca bez konkomitantných poškodení chlopní sa spája so zvýšeným rizikom IE a vyžaduje profylaxiu (47). Pacientov po predchádzajúcom koronárnom by-passe s katérovými intervenciami na koronárnych artériách treba takisto zaraďovať do tejto kategórie.

V rozličných súboroch sa prítomnosť defektu predsieňového septa nespájala so špeciálnym rizikom vzniku IE (48, 49). V dospeljej populácii s kongenitálnym ochorením srdca sa IE nepozorovala pred ani po uzávere defektu presieňového septa typu secundum, v uzatvorených defektoch komorového septa a duktoch bez abnormalít chlopní ľavostranných srdcových oddielov, pri izolovanej pulmonálnej stenóze, pri nekorigovanej Ebsteinovej anomálii alebo po Fontanovej či Mustardovej operácii (50). Odporúča sa však podávať antibiotickú profylaxiu počas 12 mesiacov po katérových uzáveroch defektu predsieňového septa/PFO.

Osoby so šeslestom bez štruktúrneho ochorenia srdca pri echokardiografickom vyšetrení nepotrebujú antimikrobi-

álnu profylaxiu. Pri širokom používaní echokardiografie sa môžeme často stretnúť s prolapsom mitrálnej chlopne. Existuje všeobecný súhlas, že pacienti s prolapsom mitrálnej chlopne a nezhrubnutými cípami bez regurgitácie alebo kalcifikácie nemajú zvýšené riziko IE (46, 51 – 53).

Kardiostimulátory a defibrilátory s príslušenstvom nevyžadujú antimikrobiálnu profylaxiu okrem perioperačnej situácie (36).

**Pacienti s indikovanou profylaxiou IE.** Niekoľko stavov sa spája so zvýšeným rizikom endokarditídy než sa očakáva v normálnej populácii (**tabuľka 2**). V tejto situácii existuje všeobecný konsenzus odporúčať antimikrobiálnu profylaxiu. U všetkých rizikových pacientov sa navrhuje jednodávková antibiotická schéma s flexibilným prispôbením k optimálnej schéme odporúčanej individuálne pre každého pacienta (54).

Chlopňové chyby zostávajú najčastejším patologickým podkladom pre IE (47). Hoci incidencia reumatických chlopňových ochorení sa na západe jasne znížila, reumatická horúčka je stále rozšírená v mnohých častiach sveta, najmä v členských krajinách Európskej kardiologickej spoločnosti (55). Frekvenciu reumatického postihnutia chlopní nedávne štúdie uvádzali v rozmedzí 6–23 % (56, 57). Pokles reumatického postihnutia chlopní je paralelný s nárastom degeneratívneho postihnutia chlopní (56, 57), najmä aortálnej chlopne a mitrálnej regurgitácie (47).

Veľa štúdií ukázalo, že podskupina pacientov s prolapsom mitrálnej chlopne a regurgitáciou je v riziku IE. Zdá sa, že prítomnosť zhrubnutia chlopne a kalcifikácií, ako aj holosystolických šelestov, podmieňuje zvýšené riziko prolapsu mitrálnej chlopne (51, 57, 58), najmä ak je chlopňa myxomatózne degenerovaná. Myxomatózne chlopne predisponujú ku IE aj bez regurgitácie (52).

IE je tiež dobre známou komplikáciou určitých kongenitálnych kardiálnych abnormalít. Kvôli zvyšujúcemu sa počtu pacientov s komplexnými kongenitálnymi srdcovými chorobami, prežívajúcich do dospelosti, možno endokarditídu častejšie pozorovať v tejto skupine pacientov (50). Vo veľkých súboroch pediatrických pacientov sú defekty komorového septa, Fallotova tetralógia a aortálna stenóza najčastejšími kongenitálnymi abnormalitami predisponujúcimi ku IE (48, 49, 59).

**Tabuľka 2** Kardiálne stavy, pri ktorých sa indikuje antimikrobiálna profylaxia

|  |
|--|
| Protetické srdcové chlopne   |
| Komplexné kongenitálne cyanotizujúce srdcové choroby   |
| Predchádzajúca infekčná endokarditída  |
| Chirurgicky konštruované systémové alebo pulmonálne konduity                                     |
| Získané valvulárne ochorenia   |
| Prolaps mitrálnej chlopne s chlopňovou regurgitáciou alebo ťažké zhrubnutie chlopne              |
| Necyanotizujúce kongenitálne srdcové ochorenia (okrem defektu predsieňového septa typu secundum) |
| Hypertrofická kardiomyopatia   |

Komplexné kongenitálne cyanotizujúce srdcové choroby iné než Fallotova tetralógia majú vysoké riziko IE, najmä ak sa vytvorili paliatívne anastomózy.

Bikuspidálna aortálna chlopňa je rovnako dôležitým rizikovým faktorom pre vznik IE (47, 54). Navrhuje sa pacientov s ductus arteriosus patens a koarktáciou aorty zaradiť ako rizikových vzhľadom na vývoj IE, avšak údaje sú nedostačujúce (49, 50). Riziko IE sa ruší po korektívnom chirurgickom výkone. Pacientom pred korekciou, ako aj pacientom s defektami predsieňového septa typu primum treba navrhnúť antimikrobiálnu profylaxiu. Jestvuje všeobecný súhlas, že protetické srdcové chlopne, ktoré zahŕňajú aj bioprotézy a homografty a chirurgicky konštruované systémové a pulmonálne konduity, tvoria definitívne riziko vývoja endokarditídy. Zdá sa, že riziko pre pacientov s protetickými srdcovými chlopňami je približne 5–10krát vyššie, než u pacientov s ochorením natívnych chlopní (8, 60). Preto sa antimikrobiálna profylaxia odporúča u pacientov s protetickými chlopňami a umelými konduity.

Jestvujú správy, že hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia sa taktiež spája s IE po výkonoch spôsobujúcich bakteriémiu. V spojitosti s chlopňovými poškodeniami (napríklad mitrálna regurgitácia) treba očakávať ďalší nárast rizika (46, 47).

Predchádzajúca anamnéza IE je dôležitým a dobre definovaným rizikovým faktorom pre vývoj ďalšej infekcie (47, 54).

**Pacienti s vysokým rizikom IE.** Keďže táto skupina pacientov je vo vysokom riziku IE, ako aj v horšej prognóze v prípade jej rozvoja, Pracovná skupina pre odporúčania upresňuje tieto podmienky oddelene (pozri sekciu 3.4). Predchádzajúca anamnéza IE, protetické srdcové chlopne, chirurgicky vytvorené konduity a komplexné kongenitálne cyanotizujúce abnormality tvoria vysoké riziko.

## Nekardiálny stav pacienta

Okrem vyššieho veku možno nekardiálne faktory predisponujúce k IE rozdeliť nasledovne: a) nebakteriálne trombotické vegetácie (NBTV), b) ohrozený obranný systém hostiteľa, c) ohrozené mechanizmy lokálnej neimunitnej obrany, d) zvýšené riziko, frekvencia alebo rozsah bakteriémie.

- NBTV sa považuje za hlavnú nevyhnutnú podmienku pre adhéziu mikroorganizmov k povrchu endokardu (61). Mikroorganizmy môžu ľahšie adherovať v prítomnosti čerstvého, na trombocyty bohatého trombu často v spojitosti s leukémiou (62), cirhózou pečene, karcinómami spôsobujúcimi hyperkoaguabilitu (marantická endokarditída) (63), so zápalovými črevnými ochoreniami (64), systémovým lupusom (61) a so steroidovou liečbou (65).
- Systémovú imunologickú obranu môžu ohroziť defekty humorálnej a celulárnej imunity, alebo obidva. Humorálna obrana je ohrozená u pacientov liečených steroidmi (65).

Z klinických údajov nie je známe, či existuje korelácia medzi potlačením bunkovej imunity a IE. Pri experimentálnej endokarditíde sa u zvierat s granulocytopeniou ukázala vyššia incidencia bakteriémií a ťažší priebeh IE (66).

Riziko IE u abuzérov intravenózných drog je 12-krát vyššie než u nenarkomanov (67). U nenarkomanov s HIV a AIDS sa zvýšené riziko IE neopisuje (68).

Chronický alkoholizmus sa spája so zvýšenou infekciou (69). Nie sú k dispozícii údaje pre IE. U pacientov s chronickým alkoholizmom sa opisovala nízka incidencia predisponujúceho kardiálneho postihnutia (70).

- c) Ohrozenie mechanizmov lokálnej neimunitnej obrany, aké možno nájsť pri léziách sliznice s následným zvýšením slizničnej permeability (napríklad u pacientov s chronickým zápalovým črevným ochorením), sa spája so zvýšených rizikom IE (64, 71).

Opisuje sa spojitosť zníženého kapilárneho klírensu pri arteriovenózných fistulách so zvýšeným rizikom IE tak na zvieracích modeloch (72, 78), ako aj u chronicky hemodialyzovaných pacientov (73, 74).

- d) Zvýšené riziko alebo zvýšená frekvencia bakteriémií existuje u pacientov s poškodeniami kože (napríklad pri cukrovke alebo popáleninách), pri intenzívnej starostlivosti (linky, respirátory atď.) a pri polytraume, pri zlom stave chrupu (74), hemodialýze (prevalencia 2,7 – 6,6%) (72, 73, 75) a u narkomanov aplikujúcich si drogy intravenózne (76, 77).
- e) Incidencia a rozsah kolonizácie kolonu biotypom I *Streptokoka bovis* môže byť príčinou tesnej korelácie medzi IE spôsobenej *S. bovis* a kolorektálnymi tumormi/chronickými zápalovými ochoreniami čreva (64, 77).

### Predisponujúce diagnostické intervencie

Všeobecne sa predpokladá, že iatrogénna bakteriémia sa vyskytuje po traumatických výkonoch na ďasnách a sliznici horných dýchacích ciest, gastrointestinálneho alebo genitourinárneho traktu. Terapeutické intervencie sú oveľa viac traumatizujúce ako diagnostické a pravidelne sa spájajú s krvácaním ďasien alebo sliznice (54). Pravdepodobnosť bakteriémie a následnej IE je najvyššia pri zubných výkonoch a výkonoch v ústnej dutine, stredná pri výkonoch v genitourinárnom systéme a nízka pre výkon v gastrointestinálnom systéme (26). Čím je interval od výkonu po manifestáciu IE kratší, tým je pravdepodobnejšia kauzálna spojitosť. Medzi výkonom a klinickou manifestáciou môže uplynúť niekoľko týždňov (79, 80).

Diagnostické postupy, ktoré môžu spôsobiť bakteriémii a pri ktorých sa odporúča antimikrobiálna profylaxia, zahŕňajú bronchoskopiu s rigidným bronchoskopom, cystoskopiu (diagnostickú uretrálnu katetrizáciu) v prípade prítomnosti uroinfekcie a biopsiu urinárneho traktu a prostaty (26, 54). Na druhej strane endoskopia s vláknitou optikou, endo-

tracheálna intubácia, gastroscopia s alebo bez biopsie a transezofageálna echokardiografia sa považujú za nízkorizikové výkony so zreteľom na IE a antimikrobiálna profylaxia nie je oprávnená (81 – 83).

Hoci sa bakteriémia môže objaviť po prolongovanej srdcovej katetrizácii (napríklad pri mitrálnej balónikovej valvulotómii), nie sú k dispozícii dostatočné údaje na odporúčanie profylaxie za týchto podmienok.

### Predisponujúce terapeutické intervencie

Dokázalo sa, že rozličné terapeutické intervencie môžu spôsobiť bakteriémii a u predisponovaných pacientov IE. Nedokázal sa však jasný vzťah medzi takýmito výkonmi a vývojom IE.

Všeobecne sa akceptuje, že u pacientov s rôznymi štrukturálnymi ochoreniami srdca sa dentálne výkony spájajú s rizikom vzniku IE. Jedinou výnimkou môžu byť výkony bez rizika poškodenia ďasna či sliznice s následným krvácaním. Pri prevencii IE je najdôležitejšia dentálna hygiena (74). Antiseptiká môžu redukovať riziko bakteriémie a/alebo množstvo naočkovaných mikroorganizmov, avšak nemôžu nahradiť antibiotickú profylaxiu (84). Pacientov s rizikom IE treba poučiť o dennej osobnej starostlivosti a profesionálnej zubnej starostlivosti najmenej raz ročne. U pacientov so zlou orálnou hygienou už aj rutinné umývanie zubov kefkou alebo žutie žuvačky môže zapríčiniť významnú bakteriémii (80). Extrakcia zuba, periodontálne chirurgické výkony, zoškrabávanie, liečba koreňového kanála, odstraňovanie zubného kameňa a zubná implantácia sú výkony, pri ktorých sa u rizikových pacientov odporúča antimikrobiálna profylaxia (85, 86).

Tonzilektómia a adenoidektómia často spôsobujú bakteriémii a odporúča sa antibiotická profylaxia (54).

Pri terapeutických výkonoch počas gastrointestinálnej endoskopie, ako je napríklad polypektómia, sa frekvencia bakteriémie významne nezvyšuje (26, 83). Avšak určité výkony v gastrointestinálnom trakte môžu byť príčinou vyššieho rizika bakteriémie a mala by sa podať antibiotická profylaxia. Vzhľadom na vysokú pravdepodobnosť bakteriálnej kolonizácie do tejto skupiny terapeutických intervencií patrí dilatácia ezofágu, skleroterapia ezofageálnych varixov a inštrumentárne výkony obštrukcií biliárneho traktu (87, 88).

S bakteriémii sa často možno stretnúť počas inštrumentárnych a chirurgických výkonov v močovom trakte. Riziko je definitívne vyššie v prítomnosti uroinfekcie. Transuretrálna resekcia prostaty, litotripsia, uretrálne inštrumentárne výkony, dilatácia uretry a cystoskopia sú dobre definované invazívne urologické postupy, pri ktorých sa indikuje antimikrobiálna profylaxia (26, 54, 89).

Pri výkonoch realizovaných pri prísnej dezinfekcii kože (katetrizácia srdca s alebo bez intervencie) nie je všeobecne potrebná profylaxia. Implantácia kardiostimulátora alebo ICD



nevyžaduje doplnkovú antimikrobiálnu profylaxiu, keďže antibiotiká sa všeobecne podávajú perioperačne.

Normálny vaginálny pôrod alebo iné gynekologické výkony (vaginálna hysterektómia, umiestnenie IUD atď.) nevyžadujú profylaxiu, ak nie je prítomná infekcia alebo infikovaný materiál.

### Profylaktické antibiotické režimy

Profylaxia by sa mala podať iba u pacientov vo vysokom a strednom riziku – odporúčanie triedy I, úroveň dôkazu C.

Cieľom profylaxie sú primárne viridujúce streptokoky a HA-CEK mikroorganizmy pred zubnými výkonmi, výkonmi v dutine ústnej, respiračnom trakte, ako aj na ezofágu a enterokoky, *Streptococcus bovis* a *Enterobacteriaceae* pred výkonmi v gastrointestinálnom a genitourinárnom trakte (54, 36).

Špeciálne podmienky sú u pacientov už užívajúcich antibiotiká z iných príčin a u tých, ktorí podstupujú kardiochirurgický zákrok alebo výkony na infikovaných tkanivách.

*Zubné výkony, výkony v dutine ústnej, respiračnom trakte a na ezofágu:*

- Pri neprítomnosti alergie na penicilín, orálna profylaxia: amoxicilín 2 g (deti 50 mg/kg) jednu hodinu pred výkonom
  - Pri neprítomnosti alergie na penicilín a neschopnosti užívať lieky perorálne: amoxicilín alebo ampicilín 2 g (deti 50 mg/kg) i. v. počas 0,5 – 1 hodiny pred výkonom. Druhá dávka amoxicilínu nie je potrebná (90)
  - Pri alergii na penicilín, orálna profylaxia: klindamycín 600 mg (deti 20 mg/kg) alebo azitromycín alebo klaritromycín 500 mg (deti 15 mg/kg) (91) jednu hodinu pred výkonom
- Výkony na gastrointestinálnom a genitourinárnom trakte:*
- Pri neprítomnosti alergie na penicilín, vysokoriziková skupina: ampicilín alebo amoxycilín 2 g i. v. plus gentamycín 1,5 mg/kg počas 0,5–1 hodiny i. m. alebo i. v. pred výkonom; o šesť hodín neskôr, ampicilín alebo amoxycilín 1 g p. o.
  - Pri neprítomnosti alergie na penicilín, stredné riziko: ampicilín alebo amoxycilín 2 g i. v. (deti 50 mg/kg) počas 0,5–1 hodiny pred výkonom, alebo amoxycilín 2 g (deti 50 mg/kg) p. o. jednu hodinu pred výkonom
  - Pri alergii na penicilín, vysoko riziková skupina: vankomycín 1 g (deti 20 mg/kg) počas 1–2 hodín plus gentamycín 1,5 mg/kg i. v. alebo i. m
  - Pri alergii na penicilín, stredné riziko: vankomycín (pozri vyššie) bez gentamycínu

Pacienti užívajúci antibiotiká z iných príčin:

- Hlavným nebezpečenstvom sú rezistentné organizmy. Klindamycín, azitromycín alebo klaritromycín sú alternatívami k amoxycilínu/ampicilínu

*Pacienti podstupujúci kardiochirurgický zákrok alebo výkony na infikovaných tkanivách:*

- Hlavné mikroorganizmy, ktoré by mali byť kryté, sú: stafylokoky (MSSA, MRSA, MSSE, MRSE) pri infekciách mä-

kých tkanív, kostí a kĺbov a pri kardiochirurgických zákrokoch; enterobacteriaceae pri infekciách urinárneho traktu. Pre prvú skupinu sú liekmi voľby prvogeneračné cefalosporíny (92), klindamycín alebo vankomycín (pre MRSE a MRSA), kým druhá skupina vyžaduje prídanie aminoglykozidu

Napriek nedostatku presvedčujúcich dôkazov sa analýzou všetkých dostupných údajov dospelo k odporúčaniam triedy I pre antibiotickú profylaxiu (úroveň dôkazu C).

### Edukácia pacienta, informácie a súhlas

V lekárskej komunite je compliance s profylaxiou IE viacej nízka. Na zabezpečenie správnej profylaxie je dôležité pacienta adekvátne informovať. Preto treba pacientov s rizikom informovať takým spôsobom, aby si uvedomovali potenciálne hrozby a riziká, ktoré by mohli vzniknúť pri dentálnych výkonoch. Najlepšie to možno uskutočniť písomnou informáciou a dokladom pre pacienta.

Pacienti sa často boja príhod, ktoré nepravdepodobne indukujú IE alebo nepoznajú svoje individuálne riziko. Jednou z najbežnejších zlých interpretácií je výskyt horúčky, najčastejšie spôsobenej respiračnou vírusovou infekciou. Nanešťastie v tejto situácii sa antibiotická profylaxia často požaduje a predpisuje. Pacientov a rodičov predisponovaných detí treba informovať, že priebeh akejkoľvek horúčky by sa mal pred nasadením antibiotickej terapie vyšetriť.

Treba zdôrazniť, že sa neodporúča pokračovať v antibiotickej profylaxii dlhšie ako sa odporúča, aj keď sa horúčka vyskytne alebo pretrváva. Pri týchto podmienkach treba na vylúčenie IE vykonať príslušné diagnostické testy.

### Diagnostika

#### Anamnéza, symptómy, znaky a laboratórne vyšetrenia

Diagnóza IE je stanovená (definitívna IE), ak počas sepisy alebo systémovej infekcie dôjde k postihnutiu endokardu. Ak je prítomná aj bakteriémia (pozitívne hemokultúry), alebo sa dokáže bakteriálna DNA, IE je definitívna a kultivačne/mikrobiologicky pozitívna, inak je IE definitívna, ale kultivačne/mikrobiologicky negatívna.

Keďže klinická anamnéza je u pacientov s IE vysoko variabilná v závislosti od vyvolávajúcich mikroorganizmov a prítomnosti alebo neprítomnosti predisponujúceho kardiálneho stavu či iných ochorení, je skorá suspekcia na IE rozhodujúca pri skoršej diagnostike (**tabuľka 3**).

IE sa môže prejaviť ako akútna, rýchlo progredujúca infekcia, ale takisto ako subakútna alebo chronická choroba iba s nízkou horúčkou a nešpecifickými symptómami. Pri poslednom type nedostatok špecifických ťažkostí a klinického nálezu

často odďaľuje diagnózu na týždne až mesiace, najmä v neprítomnosti predisponujúceho poškodenia srdca. Jedným z hlavných problémov je, že väčšinu týchto pacientov vopred nevyšetril kardiológ alebo infektológ, ale praktický lekár, ktorý by mal vziať do úvahy široké spektrum chorôb, ako sú chronické infekcie, reumatické, imunologické alebo malígne ochorenia. Aj najvypracovanejší algoritmus pre diagnostiku a liečbu IE má malý dosah, ak sa diagnóza dostatočne skoro nepredpokladá. Navyše v bežnom živote lekári často predpisujú antibiotiká febrilným pacientom pred stanovením definitívnej diagnózy a špeciálne pred odberom hemokultúr. Reálne zlepšenie manažmentu IE takto závisí od vyššieho indexu suspekcie na tento potenciálne život ohrozujúci stav.

Medzi prítomnými symptómami je horúčka nešpecifický, ale najčastejší symptóm. Môže variovať od vysokých hodnôt s triaškami a vyčerpanosťou pri akútnej stafylokokovej IE po prolongované febrilné stavy spojené s celkovou nevoľnosťou, slabosťou, artralgiami a stratou hmotnosti pri subakútnych streptokokových infekciách. Prvotne sa prepokladajú aj respiračné alebo abdominálne infekcie. Ďalšie symptómy sa objavujú ako následok komplikácií. Deštrukcia chlopne je príčinou zvýšeného skracovania dychu, nočnej dýchavice, ortopnoe alebo aj akútneho pľúcneho edému. U pacientov s pravostranou endokarditídou prevládajú klinické znaky pneumónie a/alebo pravostraného srdcového zlyhania. Emboly z kardiálnych vegetácií spôsobujú symptómy zo strany CNS, vaskulárnu obštrukciu končatín, pleuritickú alebo abdominálnu bolesť. V závislosti od lokalizácie embolických cievnych lézií môže byť diferenciálna diagnostika obťažná.

Medzi klinickými náleziami patria srdcové šelesty u febrilného pacienta ku kľúčovým nálezom, ktoré by mali lekára upriamiť na IE. Osobitne sú dôležité novovzniknuté regurgitačné šelesty alebo zvýšená intenzita preexistujúcich regurgi-

tačných šelestov. Šelesty však nie sú nevyhnutné a nemusia sa objaviť pred perforáciou alebo disrupciou chlopne. Embolické alebo imunologické komplikácie z vaskulárnej oklúzie v systémovej cirkulácii sa prejavujú ako mozgová ischémia alebo hemorágia, ischémia končatín, intestinálne infarkty alebo malé kožné lézie, lokalizované najmä na prstoch, palcoch alebo očiach. Septické pľúcne infarkty s pleuritickou hrudnou bolesťou u narkomanov sú typickými prejavmi pravostrannej endokarditídy. Dôležité je uvedomiť si, že žiadny z uvedených klinických znakov nie je bez realizácie doplnkových vyšetrení dostatočne špecifický na objasnenie diagnózy IE. U febrilných pacientov so srdcovými šelestami sa prvotná diagnostická suspekcia môže potvrdiť laboratórnymi znakmi infekcie, ako je zvýšený C-reaktívny proteín alebo sedimentácia, leukocytóza, anémia a mikroskopická hematúria. Detekcia endokarditídy bude závisieť od uskutočnení rozhodujúcich diagnostických testov, ako sú opakované hemokultivácie a transtorakálna alebo transezofageálna echokardiografia.

Typické klinické prejavy IE v pravom srdci zahŕňajú triašku, horúčku, nočné potenie, nevoľnosť a symptómy pľúcnej embolizácie. Pacienti s pravostrannou IE získanou v komunite často vyhľadávajú lekára pre podozrenie na zápal pľúc. Na rozdiel od ľavostrannej IE periférne stigmy a kardiálne symptómy obvykle absentujú. Kašeľ a pleuritická hrudná bolesť sa vyskytujú v 40–60 % (93). Hemoptýza a dyspnoe sa zaznamenávajú príležitostne. RTG hrudníka ukáže u 70–85 % pacientov nodulárne infiltráty s alebo bez dutín, multifokálnu pneumóniu, výpotky alebo pyopneumotorax (94, 95). Občas je poškodenie pľúc tak rozsiahle, že vznikne respiračná insuficiencia.

Šelest trikuspidálnej alebo pulmonálnej regurgitácie často nie je prítomný alebo sa objavuje neskôr v priebehu choroby.

### Tabuľka 3 Kritériá suspektnej IE

**Vysoká klinická suspekcia** (urgentná indikácia pre echokardiografický skrining a prípadné prijatie do nemocnice)

- Nové chlopňové poškodenie/(regurgitačný) šelest
- Embolická príhoda (príhody) z nejasného zdroja
- Sepsa z nejasného zdroja
- Hematúria, glomerulonefritída a suspektný infarkt obličky
- Horúčka plus
  - Protetický materiál vnútri srdca
  - Iné predispozície pre IE (pozri 3.3)
  - Novovzniknuté komorové arytmie alebo poruchy vedenia
  - Prvá manifestácia srdcového zlyhania
  - Pozitívne hemokultúry (ak je identifikovaný mikroorganizmus typický pre NVE/PVE)
  - Kožné (Oslerove, Janewayove) alebo oftalmické (Rothove) prejavy
  - Multifokálne/rýchle sa meniace pľúcne infiltrácie (IE v pravom srdci)
  - Periférne abscesy (renálne, splenicke, chrbticové) z neznámeho zdroja
  - Predispozícia a nedávne diagnostické/terapeutické intervencie s významnou bakteriémiou

**Nízka klinická suspekcia**

- Horúčka plus nič z vyššie uvedeného

### Echokardiografia

Každého pacienta so suspekciou na NVE podľa klinických kritérií (napríklad horúčka nejasného pôvodu) treba transtorakálne echokardiograficky vyšetriť (TTE). Pri dobrej kvalite obrazu, ak je TTE negatívne a existuje iba malá klinická suspekcia IE (**obrázok 1**), endokarditída je nepravdepodobná a je nevyhnutné zvažovať iné diagnózy. Pri zlej kvalite obrazu je metódou voľby viacrovinná TEE. Proti rutinnému používaniu TEE u všetkých pacientov so suspekciou na IE svedčí jeho semiinvasívny charakter (96). Ak je suspekcia na IE vysoká (napríklad pri stafylokokovej bakteriémii), malo by sa vykonať TEE vo všetkých TTE negatívnych prípadoch, pri suspekcii na PVE, a v prípadoch aortálnej lokalizácie, aj pred kardiokirurgickým zákrokom počas aktívnej IE (97). Ak je aj TEE vyšetrenie negatívne a ešte stále existuje podozrenie, malo by sa TEE vyšetrenie opakovať po 48 hodinách až do jedného týždňa na prípadné zviditeľnenie potenciálnych vegetácií.

Opakované negatívne vyšetrenia by mali virtuálne vylúčiť diagnózu, iba ak je TEE obraz nízkej kvality (**obrázok 1**) (98).

Táto trieda I odporúčaní je založená na dôkaze B.

Tri echokardiografické nálezy sa považujú za veľké kritériá pre diagnózu IE: A) Mobilná echodenzná masa pripojená k endokardu chlopne alebo podpornému aparátu chlopne, najmä ak je prítomná na preferovanom mieste, alebo pripojená k implantovanému protetickému materiálu bez iného anatomického vysvetlenia. B) Prítomnosť abscesov a fistúl. C) Nová dehiscencia chlopňovej protézy, najmä ak sa objaví neskoro po implantácii.

**Detekcia vegetácií.** U pacientov s klinickou suspekciou IE je miera detekcie TTE vyšetrením v priemere 50 % (99–102). Faktory spojené s mierou detekcie sú: kvalita obrazu, echogenicita a veľkosť vegetácie, lokalizácia vegetácie, prítomnosť preexistujúcich reumatických/degeneratívnych chlopňových lézií, implantovaný protetický materiál a predovšetkým zručnosť/skúsenosť vyšetrujúceho.

Približne u 20 % TTE vyšetrení je zobrazenie natívnych chlopní suboptimálnej kvality (99, 101). Zobrazí sa iba 25 % vegetácií menších ako 5 mm, pri vegetáciách väčších ako 6 mm je to 70 % (99, 102). Pri protetických chlopniach nie je TTE diagnostické. Tieto limitácie sa prekonali pri TEE vyšetrení, najmä viacovinnom. Senzitivita TEE sa uvádza v rozmedzí 88–100 % a špecificita 91–100 % (99, 101–104).

Negatívne TEE má dôležitý klinický dopad na diagnózu (98, 103, 104) so 68–97 % negatívnou prediktívnou hodnotou.

Echokardiografia neumožňuje spoľahlivo diferencovať medzi vegetáciami aktívnej a vyliečenej IE. Ak sa echokardiogramy opakujú počas troch týždňov až troch mesiacov po za-

čatí antibiotickej liečby, 30 % vegetácií zmizne, 18 % sa zmenší, 41 % sa nemení a 11 % sa zväčšuje (105).

Častými prípadmi falošne pozitívnych echokardiografických nálezov sú neinfekčné intrakardiálne tromby alebo filiformné tumory (papilárne fibroelastómy alebo fibroelastické endokardiálne tumory, napríklad Lamblove výrastky) a neinfekčné vegetácie pripojené ku chlopni (napríklad pri Libman-Sachsovej endokarditíde, Behcetovej chorobe, kardiálnom karcinoide, akútnej reumatickej horúčke).

Intrakardiálne tromby sú zriedkavo pripojené k cípom chlopne. Falošne negatívne echokardiografické nálezy najčastejšie zapríčínajú nedostatočné posúdenie zo strany vyšetrujúceho, malé a/alebo nemobilné vegetácie, alebo nevhodné zobrazovacie techniky (napríklad nie TEE vyšetrenie).

**Deštrukcia chlopne.** Príčinou insuficiencie infikovanej chlopne môžu byť: vegetácie brániace správnej koaptácii cípov, valvulárna deštrukcia (od malej perforácie po vľajúci cíp) (106), alebo ruptúra chordae tendineae. TEE je významnejšie pri diagnostike valvulárnej deštrukcie tak pri IE aortálnej, ako aj mitrálnej chlopne (99, 100, 107, 108).

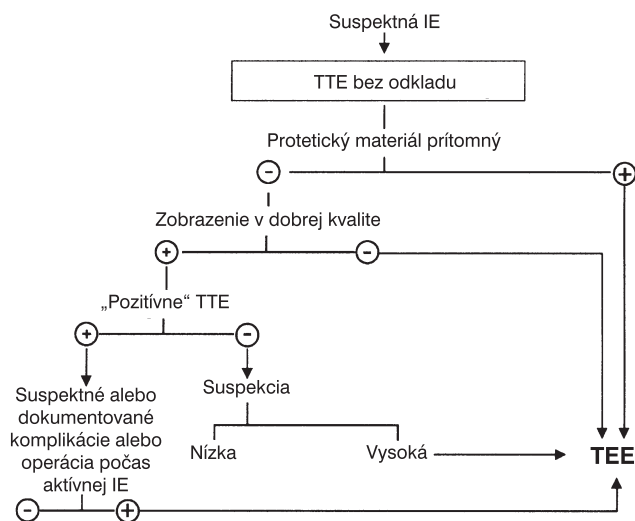
Dopplerovské zobrazenie má značne zlepšené hodnotenie valvulárnych perforácií a diferencuje perforáciu mitrálneho cípu od centrálnej mitrálnej regurgitácie. TEE sa odporúča v prípade veľkého klinického podozrenia na perforáciu chlopne, najmä pri postihnutí aortálnej chlopne (106). Aneurizma mitrálnej chlopne je definovaná ako guľovitá dutina, vyklenujúca sa do ľavej predsene v systole a kolabujúca v diastole (106).

Dokázalo sa, že pri rozlišovaní je užitočné farebné mapovanie a sériové monitorovanie hemodynamických komplikácií IE. TEE farebné mapovanie má špecifický význam u pacientov s mitrálnou náhradou a periprotetickou regurgitáciou.

**Perivalvulárne komplikácie.** Rozšírenie infekcie do perivalvulárneho tkaniva sa spája so zhoršenou prognózou a môže vyústiť do perivalvulárnych abscesov, aneuryziem a fistúl.

V prípade prechodu infekcie z prstenca do okolitého tkaniva sa tvoria perivalvulárne dutiny. Perianulárne rozšírenie a tvorba abscesov sú bežné pri NVE (10–40 %), najmä pri IE aortálnej chlopne (109–111) a časté (56–100 %) pri PVE.

Pri IE na natívnej aortálnej chlopni sa rozširovanie infekcie uskutočňuje viac cez najslabšiu časť prstenca, čo je mitrálno-aortálne medzichlopňové fibrotické tkanivo. Perivalvulárne abscesy sa diagnostikujú zobrazením buď echolucentných, alebo echodenzných miest, alebo echolucentných dutín v chlopňovom prstenci, prípadne priľahlých myokardiálnych štruktúrach (110). Perianulárne abscesy aortálnej chlopne môže sprevádzať zhrubnutie aortálnej steny. Na zobrazenie perianulárneho rozšírenia je TEE významnejšie než TTE (99, 109, 111–113). Pseudoaneuryzmy vykazujú odlišné dynamické vlastnosti, expandujú počas isovolumickej kontrakcie a v skorjej systole a kolabujú v diastole (114, 115). Abscesy aortálneho koreňa a pseudoaneuryzmy môžu prasknúť do



**Obrázok 1** Algoritmus pre použitie transtorakálnej (TTE) a transezofageálnej echokardiografie (TEE) pri suspektných IE. „Pozitívne“ TTE znamená nález typický pre IE (napríklad čerstvá vegetácia alebo tvorba abscesu)

okolitých dutín a môžu tak vytvoriť jednoduché alebo mnohočetné intrakardiálne fistuly (116).

Sekundárne postihnutie predného mitrálneho cípu s alebo bez fenestrácie môže byť dôsledkom priameho rozšírenia infekcie z aortálnej chlopne (mitrálna „kissing“ vegetácia) (117), alebo menej často aortálnej regurgitácie na podklade infekcie. Pri rozširovaní môže vzniknúť mitrálna aneurizma s následnou perforáciou, ktorá vyúsťuje do komunikácie medzi ľavou komorou a ľavou predsieňou. Obvykle sa miesto komunikácie najlepšie definuje farebným dopplerovským vyšetrením. Pri izolovanej IE na mitrálnej chlopni je tvorba perivalvulárneho abscesu menej častá než pri IE na aortálnej chlopni a často sa obťažne diagnostikuje aj pri TEE vyšetrení (113).

**Echokardiografické znaky endokarditídy chlopňovej náhrady (PVE).** Vegetácie na protetickej chlopni nemožno spoľahlivo detekovať TTE vyšetrením. Našitý prstenec a podporné štruktúry protézy sú vysoko echogénne a môžu zabrániť detekcii vegetácií. Infekcia na mechanických protézach obvykle začína v perivalvulárnej/prstencovej oblasti. Rast vegetácií sa prejavuje ako zhrubnutie a nepravidelnosť normálne hladkých kontúr našitého prstenca. Trombus a pannus sú podobné a od vegetácií ich nemožno spoľahlivo odlíšiť (118). Môže dôjsť k infekcii cípov bioprotézy s následnou deštrukciou. Echokardiografické rozlíšenie medzi degeneratívnymi zmenami tkaniva a malými vegetáciami môže byť nemožné, dokonca aj pri uprednostňovanom TEE vyšetrení. Iba TEE vyšetrením možno optimálne získať atriálny pohľad na mitrálnu náhradu (119). Pri suspektnej aortálnej PVE TTE vyšetrenie umožňuje správne zhodnotenie periprotetickej regurgitácie (119) a prítomnosti stredne veľkých až veľkých vegetácií (101). Rozlíšenie vegetácií od prúžkov, ktoré možno často pozorovať pri TEE vyšetrení protetických srdcových chlopní (120), si vyžaduje skúseného vyšetrujúceho.

**Echokardiografické znaky endokarditídy pravostranných srdcových oddielov, infekcie elektródy kardiostimulátora a ICD.** TTE obvykle umožňuje správnu diagnostiku trikuspidálnych vegetácií, pravdepodobne pre ich väčšiu veľkosť v porovnaní s vegetáciami v ľavostranných srdcových oddieloch (121), kým TEE vyšetrenie sa javí senzitivnejšie v diagnostike IE pulmonálnej chlopne (122, 123).

Infekcie elektródy kardiostimulátora nie sú bežné, ale vyžadujú si rýchlu diagnostiku. Pre reverberácie a artefakty je TTE limitované pre detekciu vegetácie v blízkosti týchto štruktúr a pre diferenciaciu medzi IE trikuspidálnej chlopne, infekciou elektródy, alebo oboch. TEE je preto zobrazovacou technikou voľby, keďže umožňuje vyšetrenie celého intrakardiálneho priebehu elektród (124, 125).

## Štandardné techniky hemokultivácie

Pri IE mitrálnej a aortálnej chlopne sa ako efektívnejšie ukázali kultivácie získané z arteriálnej než z venózneho krvi (126).

Na druhej strane sa však častejšie očakávala kontaminácia a komplikácie v miestach vpichov pre odber arteriálnych hemokultúr. V prospektívnych súboroch pacientov s dokázanou IE, u ktorých sa paralelne odobrala tak arteriálna, ako aj venózna krv na kultiváciu, percento pozitívnych hemokultúr bolo signifikantne vyššie pri venózneho krvi bez zreteľa na vyvolávajúce mikroorganizmy (127). Arteriálne hemokultúry nemajú preto žiadnu diagnostickú dôležitosť pri kultivácii negatívnej endokarditídy. Hemokultúry sa často odobierajú pri zvyšovaní telesnej teploty. Niektorí odporúčajú odber hemokultúr na vrchole horúčky. V jednej štúdiu sa zdokumentovala negatívna korelácia medzi telesnou teplotou a percentom pozitívnych hemokultúr (127). Konštantná bakteriémia, typická pre IE, umožňuje odber hemokultúr v ktoromkoľvek čase. Moderné hemokultivačné systémy sú prístrojmi monitorované, nepretržite premiešavané a sú nezávislé od vizuálneho vyšetrenia. Staré systémy z diagnostických laboratórií rýchlo miznú. Používajú sa rozličné moderné systémy (128, 129), ktorým sa tu nebudeme venovať. S odstupom minimálne jednej hodiny by sa mali odobrať najmenej tri hemokultúry, nie však cez intravenózne linky, ktoré môžu byť kontaminované. Ak je začatie antibiotickej terapie urgentné (napríklad u septických pacientov), možno začať s empirickou antibiotickou liečbou. Vo všetkých ostatných prípadoch sa odporúča odložiť začiatok antibiotickej terapie po zistení pozitivity hemokultúr. Ak sa pacientovi krátky čas podávali antibiotiká, malo by sa pred odberom nových hemokultúr počkať, ak je to možné, minimálne tri dni od prerušenia antibiotickej liečby. Hemokultúry po dlhotrvajúcej antibiotickej terapii nemusia byť pozitívne, kým sa liečba nepreruší na šesť až sedem dní. Obvyklá viacnásobná pozitivita hemokultúr pri IE nemusí byť prítomná v prípade, ak pacient užíval antibiotiká (128 – 130).

Jedna hemokultúra obsahuje jednu aeróbnu a jednu anaeróbnu fľaštičku, každá obsahuje približne 50 ml média (menej než v pediatrických hemokultivačných fľaštičkách). Do každej fľaštičky by sa malo pridať minimálne 5 ml, lepšie 10 ml venózneho krvi u dospelých a 1–5 ml u detí. 10 ml by malo postačovať na detekciu aj malého počtu mikroorganizmov (128, 129). V laboratóriu sa rutinne aeróbne fľaštičky pretrepávajú a inkubujú pri teplote 37 stupňov Celzia päť až šesť dní (128, 129). Fľaštičky signalizujúce rast sa farbja Gramovým farbivom a subkultivujú do medií, ktoré podporujú rast náročných mikroorganizmov (napríklad *Abiotrophia* spp.) a inkubujú sa pri teplote 37 stupňov Celzia dva až tri dni.

Suspekciu na IE treba vždy zaznamenať do požadovaného formulára. Hemokultúry by sa nemali uskladňovať v chladničke. Oneskorenie v transporte neškodí zisku, ale môže odhaliť diagnózu. V prípade pozitivity hemokultúr musí mikrobiológ bezodkladne informovať klinika.

Identifikácia by mala byť na úrovni kmeňov. Prítomnosť *Abiotrophia* spp., *Streptococcus mutans*, *S. sanguis*, *S. bovis*

biotyp I, *Rothia dentocariosa*, mikroorganizmy skupiny HACEK, laktobacily a *Erysipelothrix rhusiopathiae* sa často spája s IE. Všetky mikroorganizmy by sa mali skladovať najmenej jeden rok pre porovnanie, či ide o recidívu alebo relaps IE.

Testovanie citlivosti diskovou difúziou pomáha iba pri vylúčení *in vitro* nie efektívnych liekov. Pre lieky voľby treba stanoviť minimálne inhibičné koncentrácie („šachovnicové“ testovanie v prípade nutnosti). Rutinné stanovenie minimálnych bakteriцидnych koncentrácií alebo sérových bakteriцидnych hladín sa už viac neodporúča (131). Pri interpretácii pozitivity hemokultúr sa používajú pravidlá stanovené pre bakteriémiu (129, 131).

### Diagnostický prístup pri podozrení na IE bez jej dôkazu

Existuje možnosť, kedy je IE klinicky supponovaná (suspektná alebo možná IE), avšak po stíhnutí endokardu sa ešte nedokáže. V tejto situácii sa používali v predechokardiografickej ére skórovacie systémy na poskytnutie lepších vstupných kritérií pre epidemiologické a klinické štúdie (132). Tieto kritériá sa dopĺňovali za účelom vyššej senzitivity a špecificity pri zahrnutí dobre definovaných echokardiografických nálezov, tak ako aj abúzu intravenózných drog ako predisponujúceho rizikového faktora (133, 134). Pomáhajú pri epidemiológii a štandardizácii diagnózy, avšak nemusia byť dostatočné pri rozhodovaní alebo potvrdení či nepotvrdení diagnózy v nejasných prípadoch (135–144). Ani najprepracovanejšie modifikácie kritérií podľa Dukeho nemenia tento základný koncept. Navrhované modifikácie na zvýšenie senzitivity kritérií podľa Dukeho bez straty špecificity sú: použitie viacovlnného TEE a sérologických/molekulovobiologických vyšetrení v kultivačne negatívnych prípadoch, zahrnutie ďalších menších kritérií, ako je vznik paličkovitých prstov, splenomegália, vysoké CRP (nad 100 mg/l) a považovanie bakteriémie *S. aureus* alebo sérologickej pozitivity Q-horúčky za veľké kritériá (141, 145–148).

### Endokarditída s negatívnou hemokultúrou (CNE)

Výskyt CNE je v súčasnosti asi 5 % (97). Najčastejšiou príčinou CNE je predchádzajúca antibiotická liečba (149). Pri používaní tradičných hemokultivačných systémov sa pri podozrení na určité mikroorganizmy (skupina HACEK, *Propionibacterium spp.*, *Neisseria spp.*, *Nocardia spp.*, *Abiotrophia spp.*, *Campylobacter spp.*, *Brucella spp.*) vyžadujú dlhšie inkubačné periódy (> 6 dní). Zdá sa, že automatické hemokultivačné systémy nevyžadujú prolongovaný inkubačný čas, hoci čísla na podporu tohto tvrdenia sú nízke (150–152).

Najmä pri kultivačne negatívnej endokarditíde všetok materiál excidovaný počas kardiokirurgického výkonu u pacientov s aktívnou IE by sa mal kultivovať a vyšetriť (pozri sekciu Vyšetrenie chlopní). Je kontroverzné, či by sa mali pri CNE odobrať viac ako tri hemokultúry denne.

### Organizmy vyžadujúce špeciálne kultivačné podmienky.

Endokarditída vyvolaná *Bartonellou* sa uvádzala relatívne často. Ako najlepší hemokultivačný systém sa javí Isolator (153), avšak vykonávali sa i farbenia akridínovou oranžovou a následné subkultivácie na čokoládovom agare (minimálne 14 dní!) (154). Veľa prípadov sa zdiagnošovalo sérologicky (napríklad imunofluorescenčne) (155). Pri resekovaných chlopniach sa používalo Gramovo farbenie a PCR (155).

Endokarditída vyvolaná *Brucellou* sa vyskytuje približne v 2 % všetkých prípadov brucelózy. Väčšina izolátov sa v moderných hemokultivačných systémoch rozmnoží počas piatich dní (156). Pomáhajú sérologické testy (aglutinačný test).

**Huby.** Kým endokarditída vyvolaná kvasinkami je často diagnostikovaná (> 80 %) v hemokultúrach vytvorených pre baktérie, hemokultúry pri endokarditíde vyvolanej plesňami (napríklad *Aspergillus*) sú zriedkavo pozitívne (157). V tomto prípade, ako aj pre *Histoplasma*, sa Isolator zdá byť najlepším systémom s kultiváciou na vhodnom médiu počas štyroch týždňov. Sérologické testy pomáhajú iba pri *H. capsulatum* a možno aj pri *C. neoformans*.

Endokarditída vyvolaná *Legionellou* sa uvádzala zriedkavo. V suspektných prípadoch sa uprednostňuje Isolator alebo periodické slepé subkultivovanie fľaštičiek hemokultúr na médiách pre *Legionellu* (158). Možno vykonať taktiež sérologické testy.

**Mykobakteriálna** endokarditída je zriedkavá. Iné, než rýchlo rastúce mykobaktérie sa všeobecne diagnostikovali iba na resekovaných chlopniach alebo pri pitve (159). Rýchlo rastúce, napríklad *M. fortuitum*, sú častejšie a v moderných hemokultivačných systémoch rastú v priebehu jedného týždňa (160).

**Nocardia spp.** sa takisto zriedkavo uvádzala ako vyvolávaateľ endokarditídy. V tradičných hemokultivačných systémoch po inokulácii rástli dva až štrnásť dní (161), avšak takéto systémy môžu zostať negatívne (162); neexistujú žiadne údaje pre nové systémy. *Nocardia* sa takisto môže rozmnožiť na médiách pre huby.

### Organizmy vyžadujúce sérologické testy

Niektoré sme už spomenuli. Závažnosť sérologických testov pre skupinu HACEK (163) a pre streptokokovú/enterokokovú endokarditídu (imunoblotting alebo imunoelektroforéza) (164, 165), sa ešte presvedčivo nedokázala, avšak dokázala sa pri endokarditíde vyvolanej *Bartonellou* alebo *Legionellou* (pozri vyššie).

**Chlamýdiová** endokarditída je zriedkavá. Diagnostikovala sa sérologicky (imunofluorescencia) alebo mikroimunofluorescenčným farbením chlopní (166).

Endokarditída vyvolaná *Coxiellou burnetii* sa vyskytuje približne v 10 % všetkých prípadov infekcií *C. burnetii*. Kým

mikroorganizmy možno nájsť Giemsovým farbením chlopni (167), endokarditída sa najlepšie diagnostikuje zvýšením IgG a IgA titrov do fázy I antigénu (CF) alebo širokospektrálnou PCR (168).

**Vyšetrenie chlopni.** Chlopne možno kultivovať v bujóne; predchádzajúce rozdrvenie pomáha rozmnoženiu mikroorganizmov (169). Farbenie s imunofluorescenčnými farbivami sa spomínalo vyššie. Gramove farbivá môžu odhaliť mikroorganizmy, ktoré sa po antibiotickej liečbe mohli stať neživými. Kultiváciu chlopne sa dokázala iba endokarditída vyvolaná *Mycoplasma hominis* (170). Širokospektrálna PCR by sa mala vykonať na všetkých resekovaných chlopniach (pozri sekciu Dôkaz bakteriálnej DNA pomocou PCR).

**Kultivácia septických embolov.** V zriedkavých prípadoch s negatívnymi hemokultúrami, napríklad pri endokarditíde vyvolanej *Aspergillom* alebo *Nocardiou*, sa môžu kultiváciou septických embolov rozmnožiť vyvolávajúce mikroorganizmy (162, 171).

**Dôkaz bakteriálnej DNA pomocou PCR.** Použitie širokospektrálnej polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) poskytuje signifikantné zlepšenie diagnostického armamentária pre CNE v prípade, ak sa nespomína žiadny špecifický mikroorganizmus. Táto metóda je založená na amplifikácii génov bakteriálnej 16 S rRNA, čo sú mozaikové molekuly skladajúce sa zo stálych oblastí (ktoré sú takmer identické u všetkých bakteriálnych kmeňov) a z variabilných častí (ktoré poskytujú unikátne sekvencie), čo možno využiť pri identifikácii. Determinovaná sekvencia sa potom porovnáva s korešpondujúcimi sekvenciami niekoľkých tisícov bakteriálnych kmeňov dostupných vo verejných databázach. Medzi výhody tohto postupu (napríklad endokarditída v dôsledku Whippleho choroby) patrí schopnosť rozpoznať ťažko kultivovateľné mikroorganizmy (172, 173) a aj mŕtve baktérie.

Napriek veľmi úspešnému používaniu tohto postupu je dôležité si uvedomiť hlavné nedostatky: a) limitovaný je na vzorky z obvykle sterilných miest tela a na monobakteriálne infekcie, b) náchylný je na kontamináciu DNA prítomnou v reagensoch (174), c) jeho senzitivita je nižšia než pri druhovo špecifickej PCR (175).

Šance na spoľahlivý výsledok rastú s počtom mikroorganizmov prítomných v konkrétnej vzorke. Širokospektrálna PCR je signifikantne senzitivnejšia než kultivácia z excízie srdcovej chlopne, preto by sa prinajmenšom mala aplikovať u všetkých pacientov s IE a negatívnymi hemokultúrami, ktorí podstupujú chirurgický zákrok (173).

## Liečba a manažment

Začiatková liečba by mala byť založená na klinických nálezhoch a mikrobiologických testoch. V nekomplikovaných prípadoch ju možno oddialiť až do 48 hodín, napríklad do obdržania

predbežných výsledkov hemokultúr a takisto, ak sa pacient liečil antibiotikami v priebehu posledných ôsmich dní (obrázok 2).

V prípadoch komplikovaných sepsou, ťažkou chlopňovou dysfunkciou, poruchami vedenia alebo embolickými príhodami, by sa po odbere troch hemokultúr mala začať empirická antimikrobiálna terapia (pozri sekciu Štandardné techniky hemokultivácie).

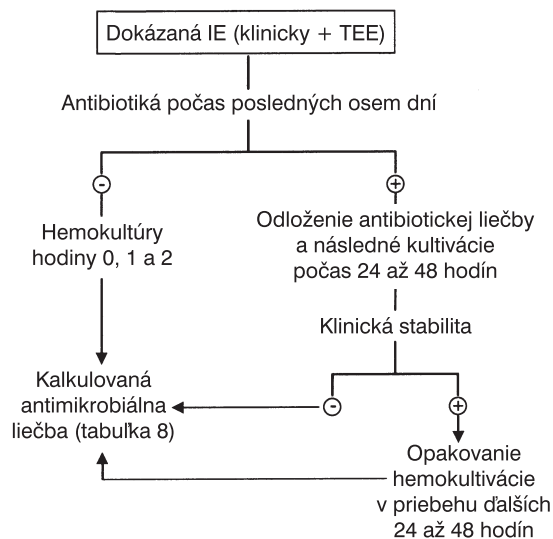
Podmienky pre optimálne diagnostické postupy a bezpečnú liečbu sú:

- Sedemdnňové mikrobiologické vyšetrenia, vrátane identifikácie a testovania citlivosti mikroorganizmov a možnosť priameho kontaktu počas dňa
- Nepretržité kardiologické a chirurgické vyšetrenia s nepretržitou dostupnosťou zobrazovacích techník, najmä transezofageálnej echokardiografie a kardiochirurgie počas celého dňa

Ak nie sú splnené tieto požiadavky, vyžaduje sa okamžitý prevoz pacienta do centra s možným kardiologickým, mikrobiologickým a kardiochirurgickým odborným posúdením.

U ťažko chorých pacientov sa antimikrobiálna liečba obvykle začína pred identifikáciou a testovaním citlivosti vyvolávajúcich mikroorganizmov. Takto bude iniciálna liečba empirická a neskôr upravená podľa výsledkov mikrobiologických vyšetrení. Pri multirezistentných mikroorganizmoch je klinická odpoveď na štandardnú liečbu často nižšia a relapsy sú častejšie. Rýchla, klinicky relevantná (druh, alebo aspoň rod) identifikácia a testovanie citlivosti je nevyhnutné na upravenie začiatkovej schémy empirickej antibiotickej terapie.

Stafylokoky so zníženou citlivosťou ku vankomycínu (MIC 4–8 mg/l) (176) sa stávajú problémovými mikroorganizmami, podobne ako multirezistentné enterokoky (177, 178). Rezistencia k vankomycínu sa opisovala takmer výhradne u *E. faec-*



**Obrázok 2** Empirická antibiotická liečba pred identifikáciou vyvolávajúceho mikroorganizmu (mikroorganizmov)

cium, ktorý je pri IE zriedkavý. Pre enterokoky všeobecne predstavuje nízka rezistencia k vankomycínu (MIC 8–32 mg/l) značnú terapeutickú výzvu (178). Pre rezistentné stafylokoky a enterokoky môže byť voľbou liečba oxazolidinóm, ktorá by sa mala začať iba po odporúčaní z referenčného centra.

### Antibiotická terapia streptokokovej endokarditídy

Antibiotická terapia streptokokovej endokarditídy závisí od druhu, keďže existujú významné rozdiely v rezistencii na antibiotiká, tolerancii a synergetickej aktivite medzi rozličnými skupinami streptokokov. Väčšina prípadov IE, spôsobenej viridujúcimi streptokokmi, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, Lancefieldovou skupinou B, C a G streptokokov, *S. bovis* a *Abiotrophia* spp., sa môže úspešne liečiť antibiotikami. Mortalita by mala byť nižšia než 10 %.

**Výber a dávkovanie antibiotík.** *Penicilín, ceftriaxón, vankomycín a teikoplanín.* Optimálny interval medzi nasledujúcimi podaniami antibiotika nie je u pacientov s IE dobre definovaný. Terapeutickým cieľom je dosiahnuť baktericídne hladiny liekov v mieste infekcie na čo najdlhší časový úsek. In vitro citlivosť na antibiotiká „planktónových“ baktérií izolovaných z hemokultúr sa môže významne odlišovať od citlivosti in vivo v mieste infekcie (40, 41).

Pacienti s IE spôsobenou streptokokmi citlivými na penicilín G by mali byť liečení 12–20 miliónmi jednotiek penicilínu G za 24 hodín i. v. rozdelených na štyri až šesť dávok (179–182).

Časté dávkovanie je potrebné, keďže začiatkové vysoké vrcholové koncentrácie rýchlo klesajú kvôli glomerulárnej filtrácii, tubulárnej exkrécii v obličkách, inaktivácii penicilínu (polčas 20–30 minút) v cirkulujúcej krvi. Kvôli eliminácii vedľajších účinkov sa neodporúčajú jednotlivé dávky vyššie ako päť miliónov jednotiek. Kontinuálne i. v. podanie by sa malo vyhradiť pre špeciálne okolnosti a pre ťažko terapeuticky zvládateľné mikroorganizmy.

Ceftriaxón má vynikajúci farmakokinetický profil pri liečbe streptokokovej IE (183, 184). Všeobecne sa akceptuje používanie jednotlivej dennej dávky 2 g ceftriaxónu i. v. (182, 184). Dávku 2 g možno podať v rýchlej intravenóznei infúzii. U pacientov s IE by sa v rámci možnosti nemali injekcie podávať intramuskulárne. Ak sa nemožno vyhnúť intramuskulárnym injekciám, odporúča sa podať nie viac ako 1 g na jedno miesto (185) (**tabuľka 4**).

Pri liečbe IE sa takisto akceptuje vankomycín 30 mg/kg/deň i. v., rozdelený do dvoch dávok s reziduálnou hladinou medzi 10–15 mg/l na zabezpečenie optimálnej účinnosti (131, 180) (**tabuľka 4**). V záujme vyhnúť sa vedľajším účinkom by infúzia nemala trvať kratšie ako 45 minút.

Teikoplanín je alternatívnym liekom, ktorý možno pri liečbe streptokokovej IE podať raz denne. Liečba sa pri neadekvátnom dávkovaní spájala so významným zlyhaním, keďže

stále sérové koncentrácie možno dosiahnuť až po týždni podávania teikoplanínu (186). Na prekonanie týchto nedostatkov sa odporúča podať 10 mg/kg i. v. dvakrát denne pre prvých deväť dávok a následne 10 mg/kg/deň i. v. v jednej dennej dávke (185).

*Aminoglykozidy.* Infikované vegetácie predstavujú veľmi osobitú skupinu, to znamená vysoká hustota baktérií so zníženou metabolickou aktivitou. Autorádiografické štúdie ukázali homogénnu distribúciu aminoglykozidov do vegetácií (187). Výskumy s integrovanými počítačovými modelmi na králikoch ukázali, že supra-MBC koncentrácie amikacínu sa vo vegetáciách dosiahli iba s dávkami dva až štyrikrát vyššími než sa obvykle odporúčajú (188). Tieto nálezy podporujú jedno podanie s vysokou dávkou aminoglykozidov. Na druhej strane výskumy na králikoch so simulovanými ľudskými plazmatickými hladinami pri podávaní amikacínu raz oproti trikrát denne ukázali, že oba režimy sú rovnako efektívne (189). Podľa dizajnu týchto štúdií sú výsledky validné iba pre terapiu samotnými aminoglykozidmi, ktorá pri IE nie je bežná. Existujú iba dve prospektívne komparatívne klinické štúdie (190, 191) o dávkovaní aminoglykozidov raz denne. Komparatívne štúdie s modelmi enterokokovej endokarditídy králikov s rozdelenými dávkami trikrát denne oproti tej istej celkovej dávke podanej raz denne ukázali výhodnosť režimu troch dávok (192). Modely experimentálnej endokarditídy, spôsobenej *Abiotrophia adiacens* (192) a *Streptococcus sanguis* neukázali rozdiely medzi dávkovaním raz a trikrát denne (193). Experimentálny model simulujúci ľudské plazmatické hladiny ceftriaxónu a netilmicínu (194) odporúča režim jednej dávky aminoglykozidu. Všeobecne však experimentálne modely na králikoch alebo potkanoch sťažujú porovnanie rozličných dávkovacích režimov pre veľmi krátky polčas týchto zložiek u malých zvierat (195). Pracovná skupina na prípravu odporúčaní preto nemôže poskytnúť nijaké klinické či experimentálne dôkazy na odporúčanie režimu jednej alebo rozdelených dávok (182). Špekulatívne je odporúčanie Britskej spoločnosti pre antimikrobiálnu chemoterapiu pre dávkovanie aminoglykozidov dvakrát denne (180). Určité vlastnosti mikrobiálneho prostredia vegetácie bez fagocytov (fokálna agranulocytóza) a vysoká hustota baktérií so zníženou metabolickou aktivitou môžu vysvetliť chýbanie postantibiotického účinku opísaného in vivo (196, 197). Toto pozorovanie podporuje režim rozdelených dávok aminoglykozidov.

**Režimy antibiotickej liečby.** Penicilín, ceftriaxón, vankomycín alebo teikoplanín sa môžu použiť pri monoterapii streptokokovej IE (190, 198), avšak tieto lieky sa tradične používali v kombinácii s aminoglykozidmi. Synergizmus penicilínu a aminoglykozidov je dobre dokumentovaný in vitro a vivo (199), s gentamycínom sa ukázal najväčší synergický potenciál (200). Tento synergický vysoký a rýchly cídny efekt umožňuje dvojtýždňovú liečbu penicilínom alebo ceftriaxónom v kombinácii s gentamycínom (**tabuľka 5**). Účinnosť a bezpečnosť tejto liečby sa ukázala v klinických štúdiách (190, 199, 201). Tolerancia,

**Tabuľka 4** Pravidlá pre rozhodovanie o antibiotickej terapii pri endokarditíde natívnej (NVE) a protetickej chlopne (PVE) spôsobenej streptokokmi (zahrňujúc *Abiotrophia* spp) (a)

| <b>Režim A pri NVE; úplná citlivosť na penicilín (MIC ≤ 0,1 mg/l)</b>  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienti ≤ 65 rokov s normálnou kreatinínemiou</li> <li>• Rovnaké podmienky ako sú uvedené pri nekomplikovanom priebehu s rýchlou klinickou odpoveďou na liečbu</li> <li>• Pacienti ≥ 65 rokov a/alebo zvýšená kreatinínemia alebo alergia na penicilín</li> <li>• Pacienti alergickí na penicilín a cefalosporíny</li> </ul> | <p>Penicilín G 12 – 20 miliónov jednotiek/24 h i. v., rozdelený do 4 – 6 dávok počas štyroch týždňov plus gentamycín 3 mg/kg/24 h i. v. (maximum 240 mg/d), rozdelený do 2 – 3 dávok počas dvoch týždňov</p> <p>Penicilín G 12 – 20 miliónov jednotiek/24 h i. v., rozdelený do 4 – 6 dávok počas dvoch alebo štyroch týždňov s ambulantnou liečbou po siedmich dňoch trvajúcej liečby v nemocnici (<b>tabuľka 5</b>)</p> <p>Penicilín G vzhľadom na renálnu funkciu počas štyroch týždňov alebo ceftriaxón 2 g/24 h i. v. (b) ako jediná dávka počas štyroch týždňov</p> <p>Vankomycín 30 mg/kg/24 h i. v., rozdelený do dvoch dávok počas štyroch týždňov</p> |
| <b>Režim B citlivosť na penicilín (MIC 0,1 – 0,5 mg/l) alebo PVE</b>   |   |
|  | <p>Penicilín G 12 – 20 miliónov jednotiek/24 h i. v., rozdelený do 4 – 6 dávok alebo (b) ceftriaxón 2 g/24 h i. v. alebo i. m. (c) ako jedna dávka počas štyroch týždňov plus gentamycín 3 mg/kg/24 h i. v., rozdelený do 2 – 3 dávok počas dvoch týždňov (d) a následne ceftriaxón 2 g/24 h i. v. pre ďalšie dva týždne. Vankomycín sám počas štyroch týždňov (dávkovanie pozri vyššie)</p>  |
| <b>Režim C rezistencia na penicilín; MIC &gt; 0,5mg/l (e)</b>  |   |
|  | Liečba ako pri IE spôsobenej enterokokmi  |

(a) predtým klasifikovaná ako „nutrične odlišné streptokoky“ (NVS)

(b) najmä pre pacientov alergických na penicilín

(c) malo by sa vyhýbať podávaniu intramuskulárnych injekcií počas aktívnej IE; pri nemožnosti vyhnúť sa možno u selektovaných pacientov s problémami prístupu rozdeliť na dve dávky a injikovať do veľkého svalu

(d) netilmicín 2 – 3 mg/kg raz denne môže byť alternatívou (vrcholové sérové hladiny < 16 mg/l)

(e) vysoká rezistencia proti penicilínu alebo ceftriaxónu (MIC > 8 mg/l) a vysoká rezistencia proti gentamycínu (MIC > 500 mg/l) alebo rezistencia k vakomycínu alebo teikoplanínu (MIC ≥ 4 mg/l) sú pri kmeňoch streptokokov zriedkavé. V takých situáciách je nevyhnutné rozšírené testovanie citlivosti a úzka spolupráca s klinickým mikrobiológom

fenomén, pri ktorom minimálna baktericídna koncentrácia lieku zväčšuje jeho minimálnu inhibičnú koncentráciu (MIC) päťkrát a viac, nepreukázal žiadnu klinickú relevanciu (180), takže rutinné stanovenie minimálnej baktericídnej koncentrácie sa už viac neodporúča (131).

**Tabuľka 4** uvádza zoznam rozličných schém liečby streptokokovej IE. Dôležité je si uvedomiť, že nedávna multicentrická štúdia ukázala, že 56% streptokokových izolátov je relatívne rezistentných proti penicilínu (MIC > 0,12 mg/l) a ešte v „mieste nízkej rezistencie“ Európy je 44% *S. mitis* relatívne rezistentných proti penicilínu (202). Väčšina týchto kmeňov má MIC medzi 0,1 a 0,5 mg/l (182) a možno ich úspešne liečiť podobnou schémou ako pri IE spôsobenej kmeňmi vysoko citlivými na penicilín (203). Liečbu penicilínom v priebehu štyroch týždňov v kombinácii s gentamycínom počas prvých dvoch týždňov možno považovať za bezpečnú (198). Odporúčania pre liečbu streptokokovej IE sa zakladajú na konzistentných výsledkoch veľkého počtu štúdií, preto sú v triede I s úrovňou dôkazu B.

**Domáca a ambulantná liečba.** „Ambulantná liečba“ zodpovedá zariadeniu zdravotnej starostlivosti, ktoré pacient navštevuje, injekčne sa mu podávajú antibiotiká (ambulantná liečba) a potom sa vracia domov. Termín „mimo nemocničný pacient“ zodpovedá pacientovi, ktorému sa podávajú injekcie doma, napríklad sestrou na návšteve, v ambulancii praktického lekára alebo si ich pacient podáva sám (204). Termín „ambulantná a domáca parenterálna antibiotická terapia (OHPAT)“ sa navrhol za účelom pokrytia všetkých týchto spomínaných

možností (205). Použitie parenterálnej antibiotickej terapie mimo nemocnice sa pred 20 rokmi stanovilo v USA, avšak v Európe je to relatívna novinka (206). Neexistuje žiadna prospektívna štúdia, ktorá porovnáva nemocničnú liečbu k čiasťtočnej alebo úplnej OHPAT infekčnej endokarditídy, avšak niekoľko štúdií ukázalo, že vybraných pacientov možno bezpečne liečiť doma (206).

Pracovná skupina na prípravu odporúčaní odporúča, aby všetci pacienti s IE boli kvôli zhodnoteniu multidisciplinárnym tímom odborníkov prijatí do nemocnice a mali by byť liečení v nemocnici najmenej jeden až dva týždne spolu pri sledovaní kardiálnych a nekardiálnych komplikácií, najmä embolických príhod. Incidencia embolických komplikácií rýchlo klesá počas prvého týždňa antimikrobiálnej liečby. Manifestácia prvých embolizácií nie je po dvoch týždňoch optimálnej liečby obvyklá (44, 207).

Signifikantný podiel pacientov s IE by mohol prezentovať kandidátov na OHPAT, avšak tento prístup si vyžaduje starostlivé zhodnotenie príslušnými klinickými štúdiami. Podmienky pre OHPAT by mali byť navrhnuté pre každý systém zdravotnej starostlivosti (205).

### Antibiotická terapia stafylokokovej endokarditídy

Stafylokoková IE je osobitne ťažkou, životohrožujúcou infekciou, ktorá je zodpovedná za približne jednu tretinu všetkých prípadov IE (208). Skorý začiatok adekvátnej antibiotickej liečby je podmienkou pre zlepšenie celkovej prognózy. 90% prípadov



**Tabuľka 5** Pri všetkých nasledujúcich podmienkach treba zvážiť schému dvojtýždňovej liečby, alebo jedno- až dvojtýždňovej hospitalizačnej liečby nasledovanej ambulantnou liečbou

- Streptokokové (nie enterokokové) izoláty plne citlivé na penicilín (MIC  $\leq$  0,1 mg/l) (a) s infekciou natívnych chlopní, rýchla ( $< 7$  dní) odpoveď na antibiotickú liečbu
- Vegetácie  $< 10$  mm pri TEE
- Žiadne kardiovaskulárne komplikácie (ako je väčšia než ľahká chlopniová regurgitácia, srdcové zlyhanie, abnormality vedenia, sepsa alebo embolické príhody)
- Pacientova domáca situácia je vhodná na ambulantnú terapiu

(a) Pacientov spĺňajúcich uvedené kritériá, avšak s prítomnými streptokokovými izolátmi so zníženou senzitivitou (0,1 mg/l – 0,5 mg/l) na penicilín G alebo ceftriaxón možno považovať za kandidátov na domácu liečbu. V tejto situácii možno po dvojtýždňovej nemocničnej terapii penicilínu s gentamycínom podávať ďalšie dva týždne doma ceftriaxón 2 g denne i. v. (**tabuľka 4**)

spôsobuje *S. aureus*, zvyšných 10 % koaguláza-negatívnymi stafylokokovými druhmi (CONS), z ktorých *S. lugdunensis* spôsobuje osobitne ťažké klinické priebehy (209 – 213). IE spôsobená *S. aureus* u nenarkomanov postihuje chlopne najmä ľavostranných srdcových oddielov. Viac ako 75 % skorých prípadov PVE zapríčínajú druhy CONS, najmä kmene *S. epidermidis* rezistentné voči meticilínu (214). PVE po viac ako 12 mesiacoch od náhrady chlopne (neskorá PVE) v 25 % prípadov spôsobuje *S. aureus* a v 25 % prípadoch CONS. Väčšina týchto mikroorganizmov sú získané v komunite a obvykle citlivé na meticilín.

### Stafylokoková endokarditída bez spojitosti s materiálom protézy

V súčasnosti je menej ako 10 % kmeňov *S. aureus* spôsobujúcich IE citlivých na penicilín. *S. aureus*, spôsobujúci IE získanú v komunite, je obvykle rezistentný proti penicilínu, ale citlivý na meticilín (MSSA). Liekom voľby je penicilín rezistentný proti penicilináze (oxacilín a jemu príbuzné látky) v dávke 2 g i. v. ako bolus každých šesť hodín najmenej počas štyroch týždňov (215, 216) (**tabuľka 6**).

U pacientov s prekurzormi okamžitej hypersenzitívnej reakcie na penicilín (IgE typ) by sa nemalo podávať akéhokoľvek betalaktámové antibiotikum. V týchto prípadoch je antibiotikom voľby vankomycín (**tabuľka 6**). In vitro a klinické štúdie ukázali, že baktericídna aktivita vankomycínu voči *S. aureus* je nižšia než pri penicilínoch rezistentných proti penicilináze. Preto by sa používanie vankomycínu malo obmedziť na IE spôsobenú MSSA s IgE typom alergie (180, 217 – 219). U obéznych pacientov by sa malo dávkovanie vankomycínu prispôbiť ideálnej telesnej hmotnosti. Pri vankomycíne sa na úpravu dávky vyžaduje monitoring plazmatických hladín (pozri sekciu Monitorovanie plazmatických hladín).

V klinických štúdiách sa ukázalo, že kombinácie s gentamycínom sú spojené s rýchlejšim znížením bakteriémie, čo môže redukovat' poškodenie chlopne a zamedziť tvorbe abs-

cesu (220). Existuje konsenzus kombinovať oxacilín (alebo vankomycín, ak je vhodný) s gentamycínom počas prvých troch až piatich dní liečby (180, 219).

Gentamycín v dávke 3 mg/kg každých osem hodín (maximum 240 mg/deň) by sa mal podávať v i. v. injekcii až po podaní oxacilínu (alebo vankomycínu).

IE spôsobená *S. aureus* rezistentným proti meticilínu (MRSA) je terapeutickou výzvou, keďže množstvo účinných antibiotík je malé. Väčšina MRSA kmeňov je tiež rezistentných proti väčšine aminoglykozidov, pridanie gentamycínu pravdepodobne nezmení priebeh alebo prognózu infekcie. Rifampicín sa pri nekomplikovanej NVE neindikuje (221). Ak sa klinický priebeh komplikuje (napríklad intrakardiálnymi abscesmi alebo nekontrolovanou miestnou infekciou), liečba by mala byť rovnaká ako pri PVE (pozri sekciu Stafylokoková endokarditída u pacientov s intrakardiálnou protézou).

Liečba NVE spôsobenej koaguláza negatívnymi stafylokokovými druhmi (CONS) je založená na citlivosti infikujúcich mikroorganizmov k betalaktámovým antibiotikám. Pri infekciách získaných v komunite je väčšina kmeňov citlivých na meticilín, kým kmene získané v nemocnici sú často rezistentné proti meticilínu a všetkým betalaktámovým antibiotikám vo viac ako 50 % prípadov (222, 223). V každom prípade je veľmi dôležité zistiť heterorezistenciu CONS kmeňov proti betalaktámovým antibiotikám. NVE spôsobenú CONS možno liečiť podľa toho istého terapeutického algoritmu ako pri infekcii *S. aureus* (**tabuľku 6**).

Napriek nedostatku randomizovaných štúdií, a tak aj dôkazu typu A, je dostupný vedecký materiál presvedčivý a umožňuje odporúčanie triedy I pre antibiotickú liečbu stafylokovvej IE.

**Stafylokoková endokarditída u pacientov s intrakardiálnou protézou.** Protézová endokarditída (PVE) a infekcie iných protetických materiálov spôsobených *S. aureus* majú vysokú mortalitu (214). Hoci neexistujú presvedčivé in vitro alebo klinické štúdie, pri liečbe týchto infekcií sa podáva šesť až osem týždňov penicilín rezistentný proti penicilináze v kombinácii s rifampicínom počas celej liečby a s gentamycínom počas prvých dvoch týždňov (180, 224). Vzhľadom na slabú prognózu aj pri kombinovanej antimikrobiálnej terapii by sa skoro malo zvažovať chirurgické riešenie (pozri sekciu Chirurgické riešenie aktívnej PVE). Pacientov s PVE spôsobenou MRSA treba počas šiestich až ôsmich týždňov liečiť kombináciou vankomycínu, rifampicínu a gentamycínu, pokiaľ sa ukáže citlivosť in vitro (**tabuľka 6**). Toto je odporúčanie triedy IIa a úroveň dôkazu B.

CONS druhy spôsobujúce PVE v priebehu prvého roka po náhrade chlopne sú obvykle rezistentné proti meticilínu. Až 30 % takýchto kmeňov môže byť takisto rezistentných proti aminoglykozidom, kým všetky kmene boli doposiaľ citlivé na vanko-

**Tabuľka 6** Pravidlá pre rozhodovanie o antibiotickej terapii IE spôsobenej stafylokokmi

| <b>Režim A endokarditída natívnej chlopne</b>                             |   |
|---|---|
| MSSA(a) bez alergie na penicilín  | Oxacilín (b) 8 – 12 g/24 h i. v. rozdelený do štyroch dávok počas minimálne štyroch týždňov (c) plus gentamycín 3 mg/kg/24 h i. v. (maximum 240 mg/d) rozdelený do troch dávok počas prvých 3 – 5 dní liečby  |
| MSSA „alergia“ na penicilín(d)  | Vankomycín 30 mg/kg/24 h i. v. rozdelený do dvoch dávok (e) počas 4 – 6 týždňov (f), plus gentamycín 3 mg/kg/24 h i. v. (maximum 240 mg/d) rozdelený do troch dávok počas prvých 3 – 5 dní liečby   |
| MRSA (g)  | Vankomycín 30 mg/kg/24 h i. v. rozdelený do dvoch dávok (e) počas šiestich týždňov  |
| <b>Režim B endokarditída na protetickom materiáli/protetickej chlopni</b> |   |
| MSSA (a)  | Oxacilín (b) 8 – 12 g/24 h i. v. rozdelený do štyroch dávok plus rifampicín 900 mg/kg/24 h i. v. rozdelený do troch dávok oba počas 6 – 8 týždňov, plus gentamycín 3 mg/kg/24 h i. v. (maximum 240 mg/d) rozdelený do troch dávok počas prvých dvoch týždňov liečby |
| MRSA (g), CONS (h)  | Vankomycín 30 mg/kg/24 h i. v. rozdelený do dvoch dávok (e) počas šiestich týždňov, plus rifampicín 900 mg/kg/24 h i. v. rozdelený do troch dávok plus gentamycín (i) 3 mg/kg/24 h i. v. rozdelený do troch dávok (maximum 240 mg/d), všetko počas 6 – 8 týždňov    |

(a) Meticilín rezistentný proti *Staphylococcus aureus*

(b) alebo jemu príbuzné látky

(c) Okrem narkomanov, u ktorých dvojtýždňový režim môže byť dostačujúci (pozri sekciu d) Liečba a manažment IE pri zneužívaní intravenózných drog

(d) Pre okamžitý (IgE) typ aj hypersenzitívnu reakciu počas liečby

(e) Infúzia počas najmenej 60 minút

(f) Celkové trvanie liečby u pacientov najprv liečených oxacilínom by malo byť minimálne štyri týždne. U týchto pacientov nie je potrebný druhý cyklus gentamycínovej terapie

(g) Meticilín rezistentný proti *S. aureus*

(h) Koaguláza negatívne stafylokoky. Pri CONS citlivých na oxacilín by mal byť vankomycín zamenený za oxacilín

(i) Ak sa citlivosť na gentamycín dokázala in vitro, gentamycín sa pridáva pri MRSA k celému cyklu, avšak pre CONS iba počas prvých dvoch týždňov liečby. Ak je mikroorganizmus rezistentný voči všetkým aminoglykozidom, gentamycín možno nahradiť fluorochinolónom

mycín (225). Optimálna liečba PVE, založená na výsledkoch experimentálnych modelov a klinických štúdií, je kombinácia vankomycínu a rifampicínu najmenej počas šiestich týždňov s pridaním gentamycínu v prvých dvoch týždňoch (225). Ak je vyvolávajúci mikroorganizmus rezistentný proti všetkým aminoglykozidom, možno ich zameniť za fluorochinolóny (226). Skorá PVE, spôsobená CONS, sa obvykle spája s perivalvulárnymi a myokardiálnymi abscesmi a často s dehiscenciou chlopňového prstenca, takže reoperácia chlopne je obvykle nevyhnutná počas prvých týždňov (225, 227, 228). V prípadoch, keď infekciu spôsobujú kmene CONS citlivé na meticilín, namiesto vankomycínu sa odporúča užívanie oxacilínu alebo jednej z jeho príbuzných látok.

### Antibiotická liečba IE vyvolanej enterokokmi a streptokokmi rezistentnými proti penicilínu

V rámci rodu *Enterococcus* existuje najmenej 20 druhov. *E. faecalis* je najčastejším druhom spôsobujúcim IE (približne 90 %) a následne *E. faecium*. Na rozdiel od streptokokov sú enterokoky všeobecne rezistentné proti širokej skupine antimikrobiálnych liekov (väčšine cefalosporínov, antistafylokokovým penicilínom, klindamycínu a makrolidom). Klinická účinnosť trimetoprim-sulfametoxazolu a novších chinolónov je kontroverzná.

Enterokoky sú tiež relatívne rezistentné proti aminoglykozidom (MIC pre gentamycín 4–64 mg/l), v prípade kombinácie s betalaktámovými antibiotikami existuje synergický účinok (229). Klasické kombinácie penicilínu a streptomycínu,

neskôr penicilínu a gentamycínu sa úspešne používali pri liečbe enterokokovej IE spôsobenej kmeňmi citlivými na tieto antibiotiká. Kmene rezistentné proti penicilínu alebo ampicilínu, alebo vysoko rezistentné proti aminoglykozidom (gentamycín MIC  $\geq$  500 mg/l, streptomycín MIC  $\geq$  2 000 mg/l), nie sú viac vnímavé k týmto synergickým kombináciám (229).

Hoci proti *E. faecalis* je baktericídna aktivita ampicilínu dvakrát väčšia ako pri penicilíne, penicilín sa odporúča ako súčasť liečby, pretože vyššie sérové koncentrácie penicilínu kompenzujú tento rozdiel a je dôležité zabrániť vzniku vyrážok spôsobených ampicilínom počas dlhotrvajúcej liečby.

Enterokoky s vysokou rezistenciou proti gentamycínu (MIC pre gentamycín  $>$  500 mg/l) sú tiež rezistentné aj proti všetkým iným aminoglykozidom, možno okrem streptomycínu, s ktorým by sa malo zrealizovať nezávislé testovanie. Na druhej strane reakcia na gentamycín nezaľháva citlivosť na iné aminoglykozidy.

Glykopeptidové antibiotiká nie sú obvykle baktericídne proti enterokokom, preto je nevyhnutná kombinácia s aminoglykozidmi. Rezistencia proti vankomycínu sa zvyšuje.

Kmene vysoko rezistentné proti vankomycínu (van A typ rezistencie) sú tiež rezistentné proti teikoplanínu. Oba sú potom pri liečbe nepoužiteľné. V týchto prípadoch je nevyhnutná pomoc odborníka v klinickej mikrobiológii (**tabuľka 7**).

Kombinovaná liečba by mala trvať najmenej štyri týždne a najmenej šesť týždňov v komplikovaných prípadoch, u pacientov so symptómami počas viac ako troch mesiacov a pri PVE (182).

Tieto odporúčania sú v triede IIa, úroveň dôkazu B.

**Tabuľka 7** Pravidlá pre rozhodovanie o antibiotickej terapii IE spôsobenej enterokokmi a streptokokmi rezistentnými proti penicilínu

|  |   |
|--|---|
| Penicilín MIC $\leq$ 8 mg/l a gentamycín MIC < 500 mg/l  | Penicilín G 16 – 20 miliónov jednotiek v 4 – 6 rozdelených dávkach plus gentamycín 3 mg/kg i. v., rozdelený v dvoch dávkach počas štyroch týždňov |
| Pacienti alergickí na penicilín a enterokokálne izoláty citlivé na penicilín/gentamycín                          | Vankomycín 30 mg/kg/deň i. v. v dvoch dávkach plus gentamycín (dávkovanie ako vyššie) počas šiestich týždňov                                      |
| Kmene rezistentné proti penicilínu (MIC > 8 mg/l) (a)  | Vankomycín plus gentamycín (dávkovanie ako vyššie) počas šiestich týždňov   |
| Kmene rezistentné alebo menej citlivé na vankomycín (MIC 4 – 16 mg/l) alebo vysoko rezistentné proti gentamycínu | Nevyhnutná pomoc skúseného mikrobiológa. Ak zlyhá antimikrobiálna terapia, mala by sa skoro zvažovať náhrada chlopne                              |

(a) Liečbou voľby u rezistentných enterokokov môže byť oxazolidinón, avšak má sa s ňou začať až po odporúčaní z referenčného centra

## Antibiotická liečba IE vyvolanej inými mikroorganizmami

**IE spôsobená gramnegatívnymi mikroorganizmami.** Približne 10 % prípadov NVE a až 15 % prípadov PVE, najmä tých, ktoré sa vyskytnú počas jedného roka po operácii chlopne, spôsobujú gramnegatívne mikroorganizmy. S IE sa bežnejšie z týchto druhov spájajú enterobacteriaceae, druhy *Pseudomonas* a mikroorganizmy HACEK skupiny (druhy *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* a *Kingella*) (230). Enterobacteriaceae najčastejšie spojené s IE sú: *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. a *Serratia* spp. Keďže citlivosť týchto mikroorganizmov je nepredvídateľná, liečba musí byť založená na testovaní citlivosti. Začiatková liečba je obvykle kombináciou betalaktámových antibiotík vo vysokých dávkach s gentamycínom 3 mg/kg/deň v dvoch až troch dávkach počas štyroch až šiestich týždňov.

Liečba IE spôsobenej *P. aeruginosa* je založená na výsledkoch in vitro štúdií citlivosti. Kombinácia vysokých dávok betalaktámových antibiotík s antipseudomonádovou aktivitou a tobramycínu (3 mg/kg/deň rozdelené do dvoch až troch dávok) počas šiestich týždňov sa považuje za najadekvátnejšiu začiatkovú antibiotickú liečbu. Ukázalo sa, že najlepší terapeutický účinok sa získa pri vrcholových sérových koncentráciách tobramycínu 12 mg/l alebo vyšších (231, 232).

Pri zvažovaní empirickej liečby by sa mala HACEK skupina spôsobujúca IE považovať za rezistentnú proti ampicilínu a liečbou voľby by mali byť cefalosporíny 3. generácie, ako je ceftriaxón 2 g denne i. v. v jednej dávke, podávanej tri až štyri týždne pri NVE a šesť týždňov pri PVE. Ceftriaxón má vynikajúci farmakokinetický profil s dlhým polčasom, preto je jedna dávka denne opodstatnená. Ak sa ukázala citlivosť na ampicilín, možno ho podávať (do 12 g denne v troch až štyroch dávkach) v kombinácii s gentamycínom (3 mg/kg/deň v dvoch až troch dávkach) (224, 233). Aminopenicilíny a semisyntetické penicilíny majú všeobecne dlhší polčas v krvi než penicilín a možno ich preto bezpečne podávať tri až štyrikrát denne.

Iné gramnegatívne baktérie, identifikované ako vyvolávajúce mikroorganizmy IE (pre mikrobiologickú diagnostiku pozri sekciu Kultivačne negatívna endokarditída), treba liečiť v tesnej kooperácii so skúseným mikrobiológom.

Pre IE vyvolanú *Coxiella burnetii*, spôsobujúcou Q-horúčku, je liekom voľby doxycyklín 100 mg i. v. každých 12 hodín v kombinácii s rifampicínom. V klinických štúdiách sa dokázala účinnosť kombinácie tetracyklínov a fluorochinolónov (234). U väčšiny pacientov sa na prevenciu relapsov vyžaduje náhrada chlopne. Keďže *Coxiella* je intracelulárny mikroorganizmus, pooperačne by antimikrobiálna terapia mala trvať najmenej jeden rok alebo aj počas celého života.

Tieto odporúčania sú v triede IIa, úroveň dôkazu B.

**Mykotická IE.** Počet fungálnych IE, spôsobených v 75 % *Candida* spp., v ostatných rokoch narástol aj pre väčší počet imunitne kompromitovaných pacientov, vysokú prevalenciu návyku na parenterálne narkotiká, zvýšenú mieru kardiocirurgických zákrokov a častého používania široko spektrálnych antibiotík a parenterálnej výživy u hospitalizovaných pacientov (235). Pre vysokú mortalitu pri liečbe antimykotikami samotnými a klesajúcu perioperačnú mortalitu pri aktívnej IE je chirurgické riešenie primárnou voľbou.

Amfotericín B alebo menej toxický prípravok ambisom sú liekmi voľby pri liečbe fungálnej IE s dennou dávkou 1 mg/kg. Nepretržitá infúzia môže pomôcť pri prevencii vedľajších účinkov, napríklad horúčky spojenej s terapiou. Kombinácia s 5-fluorocytozínom má in vitro synergický efekt, hoci sa neukázalo, že kombinácia je účinnejšia in vivo než amfotericín sám (236). Takmer vo všetkých prípadoch je potrebná chirurgická kontrola infekcie (236, 237).

Tieto odporúčania sú v triede IIa, úroveň dôkazu B.

## Monitorovanie hladiny liečiv

Začiatkový výber antibiotík je obvykle empirický, kým definitívna liečba by mala byť založená na testovaní minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC).

Rutinný monitoring sérových hladín betalaktámových antibiotík nie je potrebný, pretože pri štandardných dávkovacích režimoch možno dosiahnuť vysoké vrcholové koncentrácie týchto liekov. Všeobecne ich baktericídny efekt nebude narastať s rastúcimi vrcholovými koncentraciami, ale bude priamo korelovať s časovým obdobím než s MIC. Penicilín G

by sa mal podávať v najmenej štyroch dávkach, keďže počiatočné vysoké vrcholové koncentrácie prudko klesajú (počas penicilínu je 20–30 minút). U pacientov s ťažkým obličkovým poškodením môže byť počas penicilínu značne predĺžený. Preto sa vyžaduje úprava dávkovania podľa klírensu kreatinínu. Vyššie dávky penicilínu G by sa mali podávať u mladších pacientov s vyššou glomerulárnou filtráciou a pri IE spôsobenej enterokokmi (tabuľka 7), pretože tieto baktérie tolerujú cídny efekt penicilínu a MIC je jeden až päťdesiatkrát vyššia než u viridujúcich streptokokov.

Monitorovanie hladiny liečiv sa odporúča počas terapie aminoglykozidmi. Na zabránenie renálnym a ototoxickým účinkom by mali byť reziduálne hladiny gentamycínu nižšie než 0,1 mg/l.

Optimálny účinok vankomycínu sa dosiahne, ak sa sérové koncentrácie kontinuálne udržiavajú najmenej dva až štyrikrát vyššie než MIC vyvolávajúceho mikroorganizmu. Hladiny na dolnej hranici účinnosti (reziduálne hladiny) by mali byť najmenej 10–15 mg/l. U pacientov s normálnou renálnou funkciou by sa hladina lieku mala kontrolovať raz, ale v prípade kombinácie s aminoglykozidmi dva až trikrát týždenne. U pacientov s poškodenou funkciou obličiek je potrebné monitorovanie dva až trikrát týždenne, alebo aj denne.

Teikoplanín je alternatívnym glykopeptidom, ktorý možno podávať raz denne. Na dosiahnutie optimálneho cídneho efektu sa ukázalo, že je potrebné začiatkové dávkovanie dvakrát denne počas štyroch až piatich dní (deväť dávok) (pozri sekciu Penicilín, ceftriaxón, vankomycín a teikoplanín) (182).

Pri rifampicíne nie je pri štandardných dávkovacích režimoch monitorovanie hladiny liečiv nevyhnutné, keďže liek sa vylučuje hlavne hepatálne. Redukcia dávky alebo ukončenie liečby by sa malo zvažovať v prípade zhoršenia hepatálnych funkcií.

## Liečba za špeciálnych podmienok

**Endokarditída s negatívnou hemokultúrou (CNE).** Pred začatím liečby v prípade CNE treba načrtnúť diagnostickú stratégiu (pozri sekciu Diagnostický prístup pri podozrení na IE bez jej dôkazu) a takisto zistiť anamnézu pacienta (napríklad abúzus intravenózných drog, predchádzajúca implantácia chlopne, miesto s vysokou prevalenciou MRSA) v rámci zamerania sa na pravdepodobnejšie mikroorganizmy zodpovedné za určitý typ IE (pozri sekcie Liečba a manažment IE pri zneužívaní intravenózných drog a Tehotenstvo). Dôležité je zamerať sa na predchádzajúcu pacientovu antimikrobiálnu liečbu.

Iba v prípade suspekcie IE, vyvolanej *Bartonellou* spp., *Chlamydiou* spp., *Coxiellou* spp., *Legionellou* spp., *Nocardiou* spp. alebo hubami, sa ako najužitočnejšia javí schéma založená na klinických skúsenostiach (tabuľka 8) (trieda odporúčaní IIa).

**Tabuľka 8** Empirická antimikrobiálna terapia pri CNE natívnej (NVE) alebo protetickej srdcovej chlopne (PVE)

| NVE          |  |             |
|--------------|--|-------------|
| Vankomycín   | 15 mg/kg i. v. každých 12 hodín (a, b) | 4–6 týždňov |
| + gentamycín | 1 mg/kg i. v. každých 8 hodín          | 2 týždne    |
| PVE          |  |             |
| Vankomycín   | 15 mg/kg i. v. každých 12 hodín        | 4–6 týždňov |
| + rifampicín | 300–450 p. o. každých 8 hodín          | 4–6 týždňov |
| + gentamycín | 1 mg/kg i. v. každých 8 hodín          | 2 týždne    |

(a) maximum 2 g/d, pri kontrole hladiny lieku

(b) možno pridať aminopenicilín

i. v. – i. v. infúzia

**Endokarditída po intrakardiálnej implantácii cudzorodého materiálu.** Infekcie intrakardiálneho cudzorodého materiálu sa môžu objaviť skoro alebo neskoro po implantácii, ktorá umožňuje etiológiu, klinické prejavy, liečbu a prognózu.

**Protézová endokarditída (PVE).** Koaguláza negatívne stafylokoky (CONS) sú najčastejšími infikujúcimi mikroorganizmami pri skorej PVE, následne *S. aureus* a enterokoky (238). Mikrobiologický aspekt neskorkej PVE sa veľmi neodlišuje od natívnej endokarditídy (5, 239). Rutinná antimikrobiálna perioperačná profylaxia sa v ostatných rokoch signifikantne pričinila o zníženie výskytu skorej PVE (5, 214, 240), kým nedávne úsilie o ďalšiu redukciu incidencie PVE impregnovaním striebra do našitého ringu mechanických srdcových chlopní zlyhalo (241).

Skoré rozpoznanie PVE je základom, keďže vhodná medikamentózna a chirurgická liečba signifikantne zlepšuje klinický výsledok (242). Princípy antimikrobiálnej terapie PVE sú v základe tie isté ako pri NVE. Terapiu treba predĺžiť až do šiestich týždňov. Špeciálne postupy pri liečbe PVE sú načrtnuté v sekciách Antibiotická terapia streptokokovej endokarditídy a Antibiotická liečba IE vyvolanej inými mikroorganizmami.

Po dvoch týždňoch začiatkovej hospitalizačnej terapie možno v špeciálnych prípadoch zvažovať domácu liečbu (pozri sekciu Domáca a ambulantná liečba). Liečba PVE môže byť značne ťažká (40, 41, 243). CONS kmene môžu vytvárať extracelulárny hlien, ktorý inhibuje obranné mechanizmy hostiteľa a ochraňuje baktérie pred zničením (40).

**Infekcia iného intrakardiálneho cudzorodého materiálu.** Základnými znakmi infekcií trvalých kardiostimulátorov a kardioverterov-defibrilátorov (PPMI) sú horúčka a kontinuálna bakteriémia. Tieto infekcie možno lokalizovať tak subkutánne, ako aj intravaskulárne (244). Endovaskulitída s bakteriálnymi vegetáciami možno nájsť na murálnom endokarde, na špičke elektródy, v pravostranných srdcových oddieloch, na trikuspidálnej chlopni alebo kdekoľvek medzi subklaviálnou vénou a hornou dutou žilou. TEE často pomáha pri identifikovaní vegetácií na elektróde. *S. aureus* je prevažujúcim mik-

roorganizmom (50 %), CONS tvoria 25 % (245, 246). Inými mikroorganizmami sú: gramnegatívne baktérie, huby, enterokoky (245, 247). *S. aureus* sa predominantne vyskytuje pri PPMI v prvých 12 mesiacoch po implantácii. Vo veľkých súboroch PPMI bolo obvykle menej ako 10 % izolátov *S. epidermidis* rezistentných proti meticilínu. PPMI pravdepodobne vzniká počas samotného procesu implantácie s dlhým latentným obdobím pred zjavnou klinickou manifestáciou (245, 248).

Antimikrobiálna terapia PPMI by mala byť individualizovaná a podľa možnosti založená na kultivačných výsledkoch a výsledkoch citlivosti. Liečba by vo väčšine prípadov mala trvať štyri až šesť týždňov. Manažment pacientov s PPMI zostáva kontroverzný pre nedostatok prospektívnych štúdií, ktoré porovnávajú užívanie antibiotík samotných alebo v kombinácii a odstránenie elektród a agregátov (249). Všeobecne sa odporúča odstránenie celého systému, hoci sa zdôrazňovalo, že potreba odstránenia elektród môže súvisieť s involvovanými mikroorganizmami, konzervatívna liečba je pravdepodobnejšie úspešná v prípadoch s CONS (249, 250).

Tieto odporúčania sú v triede IIb, úroveň dôkazu C.

Po odstránení infikovaného systému môže nasledovať obdobie dočasnej kardiostimulácie pred implantáciou nového kardiostimulátora (dva stupne) alebo reimplantáciu možno vykonať v tom istom sedení (jeden stupeň) (250, 251). V prípade jednostupňového postupu sa implantuje nový transvenózný systém na kontralaterálnu stranu. Pri ťažkých infekciách a u pacientov, ktorí urgentne potrebujú kardiostimulátor, možno zvažovať epikardiálny pacing.

O optimálnom manažmente infekcií komorových podporných systémov (VAD) je dostupných málo informácií (252–254). Tak ako ultrazvuk, aj CT zobrazenie sa použili na vyšetrenie okolia zariadenia, avšak špecifická a senzitivita nálezov nebola dobre definovaná. Následná transplantácia srdca bola úspešná v ojedinelých prípadoch (242, 255).

Bakteriémie spojené s komorovými podpornými systémami predstavujú infekciu s najväčšou výzvou, keďže odstránenie komorových podporných systémov nie je obvykle uskutočniteľnou alternatívou, pokiaľ sa neuskutoční súčasne aj transplantácia. Tak ako aj pri PVE sa navrhuje minimálne šesť týždňov trvajúce podávanie bakteriálnych dávok antimikrobiálnej terapie. Transplantáciu srdca pred ukončením liečby možno vykonať v prípade, ak hemokultivácie ostanú sterilné a je dostupný darca srdca (256).

**Liečba a manažment IE pri zneužívaní intravenózných drog.** Parenterálne zneužívanie drog, vrátane i. v. heroínu, postihuje približne 750 000 ľudí v Európe. IE je jednou z najťažších komplikácií pri IVDA a parenterálne zneužívanie drog jednou z najdôležitejších príčin (často rekurentnej) IE v niektorých mestských medicínskych centrách (257, 258).

*S. aureus* citlivý na meticilín (MSSA) je vyvolávajúcim mikroorganizmom približne v 60–70 % prípadov (259). Iné mik-

roorganizmy, streptokoky a enterokoky (15–20 %), *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, iné gramnegatívne paličky (< 10 %) a *Candida* spp. (< 2 %). Polymikrobiálna IE (približne 5 %) a CNE sú zdokumentované v približne 5–10 % prípadov (257–259). Najčastejšie je postihnutá trikuspidálna chlopňa (viac ako 70 %) a následne chlopne ľavostranných srdcových oddielov, kým infekcia pulmonálnej chlopne je veľmi zriedkavá (< 1 %) (257, 258).

Chlopne pravostranných a ľavostranných srdcových oddielov môžu byť postihnuté naraz v 5–10 % prípadov. Väčšina týchto pacientov nemá žiadne predisponujúce kardiálne ochorenie.

Charakteristické postihnutie pri IVDA je IE trikuspidálnej chlopne spôsobená *S. aureus*. V tomto prípade je: a) množstvo baktérií vo vegetáciách trikuspidálnej chlopne oveľa menšie než pri vegetáciách spojených s mitrálnou či aortálnou chlopňou (260, 27) a b) prognóza pravostrannej IE je priaznivejšia (chirurgické riešenie je nevyhnutné v menej ako 2 % prípadov, mortalita je nižšia než 5 %) (257, 258).

**Empirická antimikrobiálna terapia.** Pri prijatí rozhodovanie o empirickej antimikrobiálnej terapii závisí od supponovaných mikroorganizmov, type drogy a rozpúšťadla užívaného narkomanom a takisto od postihnutia tej-ktorej strany srdca (257, 258). Pokrytý musí byť vždy najbežnejší mikroorganizmus (*S. aureus*). Liečba bude obsahovať buď penicilíny rezistentné voči penicilináze alebo vankomycín v závislosti od miestnej prevalencie MRSA (261, 262). V prípade, že pacient je závislý od pentazocínu, malo by sa do liečby pridať antipseudomonádové antibiotikum (263). Pri narkomanoch užívajúcich hnedý heroín rozpustený v citrónovom džúze je nevyhnutné zvažovať prítomnosť *Candidy* spp. (nie *C. albicans*), a preto by sa mala pridať antifungálna liečba (264).

Na druhej strane u závislých s postihnutím chlopní a/alebo ľavostranných srdcových oddielov je nevyhnutné pridať antibiotiká proti streptokokom a enterokokom (257, 258). V prípade izolácie vyvolávajúcích mikroorganizmov možno terapiu upraviť.

**Špecifická antimikrobiálna liečba.** Štandardná terapia IE spôsobenej MSSA sa takisto používa aj u narkomanov, avšak existujú údaje o dostatočnosti dvojtýždňovej liečby (265). Štandardná štyri až šesťtýždňová liečba by sa mala použiť v nasledujúcich prípadoch: a) pomalá klinická alebo mikrobiálna odpoveď (> 96 hodín) na antibiotickú liečbu (266, 267), b) IE pravostranných srdcových oddielov, komplikovaná pravostranným srdcovým zlyhaním, vegetáciami väčšími než 20 mm, akútnym respiračným zlyhaním, septickými metastatickými fokusmi mimo pľúc (empyém) alebo extrakardiálnymi komplikáciami, ako napríklad akútne obličkové zlyhanie (266–268), c) terapia inými antibiotikami než penicilínmi rezistentnými proti penicilináze (218, 265, 267, 269); d) IVDA s ťažkou imunosupresiou (< 200 buniek CD4/ $\mu$ l) s alebo bez AIDS (270, 271).

IE pravostranných srdcových oddielov spôsobenú *S. aureus* (pri IVDA) možno úspešne liečiť kombináciou ciprofloxacínu s rifampicínom podávanými perorálne (272), pri starostlivom monitoringu spolupráce pacienta. Pri iných miroorganizmoch než MSSA sa terapia pri IVDA neodlišuje od terapie nenarkomanov (180, 266, 182).

*Chirurgická terapia.* Indikácia k chirurgickému zákroku a perioperačný prístup je ten istý ako u netoxikomanov, avšak by mal byť konzervatívnejší, pretože u narkomanov je vyššia incidencia rekurencie (2, 259), najpravdepodobnejšie pre pokračovanie v i. v. podávaní drog. Vzhľadom na uvedené by sa chirurgická indikácia a typ operácie mali zvažovať tak, aby sa zabránilo vývoju PVE v prípade pokračovania v abúze drog.

Existujú dve hlavné indikácie na chirurgické riešenie (odporúčania triedy IIa):

- a) IE spôsobená mikroorganizmami ťažko eradikovateľnými (napríklad perzistencia húb), alebo bakteriémie počas najmenej siedmich dní (napríklad *S. aureus*, *P. aeruginosa*) napriek adekvátnej antimikrobiálnej liečbe (2)
- b) Vegetácie na trikuspidálnej chlopni väčšie ako 20 mm perzistujúce po rekurentnej pľúcnej embolizácii s alebo bez konkomitantného pravostranného srdcového zlyhania (268).

*Vplyv HIV-1 infekcie na liečbu IE pri zneužívaní intravenózných drog.* Súčasná prevalencia HIV-1 infekcie sa medzi narkomanmi s IE, ktorí si aplikujú drogy i. v., pohybuje medzi 40 – 90 % (270 – 274). Hoci plné následky HIV infekcie pri medikamentóznej a chirurgickej liečbe IE u narkomanov (IVDA) nie sú ešte úplne známe, závery z publikovaných údajov sú: a) dvojtzáďňová liečba nie je vhodná, b) chirurgický zákrok u narkomanov (IVDA) s IE, infikovaných HIV infekciou, nezhoršuje prognózu IE ani HIV (275, 276).

**Tehotenstvo.** Počas tehotenstva narastá srdcový výdaj a afterload ľavej komory a koloidný osmotický tlak klesá (277). Benigne systolické šelesty a/alebo rázštep druhej srdcovej ozvy sú často následkom hyperdynamického cirkulácie (278). Korigované kongenitálne srdcové choroby alebo nezistené postihnutia sa môžu stať opäť symptomatickými, alebo sa môžu manifestovať po prvýkrát.

Vďaka fyziologickému zníženiu afterloadu a/alebo zvýšenej srdcovej frekvencii je akútna ľavostranná chlopňová regurgitácia obvykle lepšie tolerovaná počas gravidity, kým pokles sérového koloidne-osmotického tlaku môže zhoršiť pľúcnu kongesciu a predisponovať k pľúcnemu edému (278). Pravostranná chlopňová regurgitácia sa na druhej strane zhoršuje pri zvýšenom krvnom objeme. Diuretiká možno použiť na zníženie krvného objemu a venózneho hypertenzie. V prípade potreby (pozri sekciu Prevencia embolických komplikácií) je terapia nefrakcionovanými alebo nízkomolekulovými heparínmi počas tehotenstva možná (219, 279), avšak neodporúča sa pri implantovaných chlopňových protézach.

Pri rozhodovaní o antimikrobiálnej liečbe pre tehotnú ženu treba brať do úvahy zmenenú farmakokinetiku. V dôsledku hyperdynamického stavu sa približne o 50 % (280), zvyšuje efektívny renálny plazmatický prietok, glomerulárna filtrácia, klírens kreatinínu a korešpondujúci renálny klírens liekov, kým hepatálny metabolizmus môže zostať nezmenený, môže sa zvýšiť, či znížiť (281).

Väčšina antibiotík prvej voľby pri liečbe IE je u tehotných žien bezpečná a účinná. Penicilín, ampicilín, amoxicilín a flukloxacilín sa široko používali bez komplikácií u matky či plodu (282). Hoci neexistujú žiadne veľké prospektívne štúdie s použitím cefalosporínov počas tehotenstva, neboli doposiaľ hlásené žiadne embryotoxické účinky (283). Makrolidy sa počas tehotenstva predpisovali bez hlásenia teratogenicity alebo vedľajších účinkov na plod. Aminoglykozidy by sa mali používať iba v špeciálnych indikáciách pre ich potenciálne riziko toxického účinku na VIII. hlavový nerv plodu (284). Takisto počas liečby imipenemom alebo rifampicínom sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky (284). Pri vankomycíne je fetálna ototoxicita a nefrotoxicita kontroverzná. Pri štandardných dávkach a monitorovaní lieku sa fetálne riziko nejaví zvýšené (285). Chinolóny sú počas tehotenstva kontraindikované (284).

Najväčšie skúsenosti s antifungálnymi liekmi sa dosiahli pri amfotericíne B. Teratogénne účinky sa tomuto lieku neprpisujú (286), kým pri flukonazole sa opisuje od dávky závislý teratogénny účinok (značne dysmorfické deti); zdá sa, že podanie menej než 150 mg denne je bezpečné (286, 287). Pri IE počas tehotenstva sa pred začatím antimikrobiálnej liečby odporúča konzultovať odborníka alebo referenčné centrum. Kardiochirurgický zákrok počas tehotenstva je možný, avšak zostáva zložitou a komplexnou záležitosťou. Napriek technike kardiopulmonálneho by-passu, ktorý poskytuje vyššiu teplotu perfúzie a vysokú mieru prietoku, existuje reziduálne riziko ohrozenia plodu, retardácie rastu a smrti. V hraničných indikáciách možno chirurgickú intervenciu oddialiť, pokiaľ nebude plod životaschopný, a tak možno kardiochirurgický zákrok, ako aj cisársky rez vykonať súčasne (219). V prípadoch jednoznačne indikovaných k chirurgickému zákroku, by sa intervencia mala vykonať v centrách s najväčšími skúsenosťami, do ktorých možno ženu bezpečne transportovať.

Neexistuje absolútna indikácia na ukončenie tehotenstva pri aktívnej IE. V prípadoch srdcového zlyhania pre akútnu chlopňovú nedostatočnosť nemožno zlepšenie hemodynamiky očakávať len od samotného ukončenia gravidity. S výnimkou liečby ACE inhibítormi (288), žiadna farmakologická alebo chirurgická možnosť dostupná pri terapii srdcového zlyhania nemusí byť zamietnutá kvôli tehotenstvu, aj keď niektoré sú spojené so zvýšeným rizikom pre plod. V kritických prípadoch treba rozhodovanie hodnotiť a konzultovať individuálne u každého pacienta.

## Klinický monitoring choroby a hodnotenie terapeutickú účinnosti

Po stanovení diagnózy IE a identifikácii vyvolávajúceho mikroorganizmu sa začne s vhodnou antibiotickou terapiou. V tejto fáze ochorenia je na zhodnotenie vývoja a účinnosti antibiotickej liečby potrebná starostlivá observácia pacienta s klinickými a laboratórnymi kontrolami. Sledovanie pozostáva z denného vyšetrenia pacienta na lôžku, merania telesnej teploty a pravidelných krvných testov na monitorovanie príznakov infekcie a funkcie obličiek. V prípade suspektných infekčných komplikácií sú potrebné nové hemokultivácie, (Holter) EKG a echokardiografické vyšetrenie.

Opakované klinické vyšetrenia sa vykonávajú s cieľom odhalí zmeny kardiálnych šelestov, krvného tlaku, prejavy srdcového zlyhávania alebo embolizácie do CNS, pľúc, sleziny a kože. Môžu vzniknúť sekundárne metastatické infekcie kĺbov a chrčtice. Dôležité je si zapamätať, že kardiálne a systémové komplikácie často vznikajú počas prvých dní po začatí adekvátnej antibiotickej terapie. Na splenické abscesy by sa malo myslieť u pacientov s pleurálnym trením alebo výpotkom, alebo bolesťou v boku. U osobitne rizikových pacientov by sa malo pravidelne vykonávať ultrazvukové vyšetrenie brucha, prípadne CT a MRT vyšetrenie. Pri IE spôsobenej stafylokokmi alebo hubami by sa mali vykonávať očné vyšetrenia za účelom detekcie Rothových škvŕn.

Horúčka je veľmi užitočným a dôležitým kritériom v sledovaní vývoja IE. U pacientov s nekomplikovaným klinickým priebehom by sa horúčka mala znormálnizovať v priebehu piatich až desiatich dní (250, 289). Všeobecne infekcie spôsobené viridujúcimi streptokokmi odpovedajú na antibiotiká rýchlejšie než tie, ktoré spôsobujú *S. aureus* alebo enterokoky. Pretrvávajúca horúčka po prvom týždni často poukazuje na vývoj komplikácií, ako je progresívna deštrukcia chlopne, rozšírenie infekcie do chlopňového prstenca alebo vznik paravalvulárneho abscesu (tabuľka 9). Septické emboly s lokalizovanou infekciou môžu byť takisto príčinou pretrvávania horúčky (290). Rekurujúca horúčka sa po afebrilnom období u pacientov so stabilným klinickým a hemodynamickým stavom najčastejšie pozoruje počas tretieho a štvrtého týždňa liečby. Rekurujúcu horúčku často spôsobujú nepriaznivé reakcie na betalaktámové antibiotiká s alebo bez sprievodných kožných vyrážok (289). V neskoršom štádiu sa niekedy môžu objaviť kardiálne komplikácie, artritída a systémová septická embolizácia.

Medzi laboratórnymi parametrami je C-reaktívny proteín (CRP) najlepším kritériom na posúdenie terapeutickú odpovede. Hodnoty CRP obvykle rýchlo klesajú počas prvého alebo druhého týždňa, avšak zostávajú mierne zvýšené až do štvrtého až šiesteho týždňa, prípadne dlhšie (97, 289, 291). Pretrvávajúce vysoké CRP možno interpretovať aj ako neadekvátne kontrolovanú infekciu s kardiálnymi alebo inými septickými komplikáciami. Oproti CRP nie je sedimentácia erytrocytov vhodná na hodnotenie ochorenia, keďže vysoké hodnoty môžu pretrvávajúť aj po niekoľkých týždňoch napriek dobrej terapeutickú odpovedi.

Tabuľka 9 Možné príčiny pretrvávajúcej horúčky (a) u pacientov s IE

- Kardiálne komplikácie  
Neadekvátna antimikrobiálna terapia, paravalvulárne a/alebo myokardiálne abscesy, veľké vegetácie, perikarditída/myokarditída (často spôsobené embolizáciou do koronárnych artérií)
- Renálne komplikácie  
Glomerulonefritída, bakteriúria
- Neurologické komplikácie  
Embolizácia do mozgu, mykotické aneurizmy, meningitída
- Pľúcne komplikácie  
Pľúcna embolizácia, exudatívna pleuritída
- Iné embolické komplikácie sleziny, kĺbov, stavcov
- Infikované linky

(a) rozlíšenie od „liekovej horúčky“, ktorá je rekurujúca, môže byť obťažné

Počas prvého alebo druhého týždňa možno očakávať normalizáciu zvýšeného počtu leukocytov. Pretrvávajúci zvýšený počet leukocytov poukazuje na aktívnu infekciu. Dôležité je uvedomiť si, že prolongovaná terapia vysokými dávkami betalaktámových antibiotík môže inhibovať granulopoézu a vyústiť do neutropénie (292). Pravidelne by sa takisto mal sledovať počet trombocytov a erytrocytov.

Monitorovanie renálnych funkcií opakovanými vyšetreniami kreatinémie je dôležité pre včasnú diagnostiku obličkovej dysfunkcie, čo je častá komplikácia IE (293), alebo nežiaducich účinkov antibiotickej terapie najmä aminoglykozidmi a vankomycínom.

Echokardiografia je najrelevantnejšie vyšetrenie v prípade suspekcie kardiálnych komplikácií (pozri sekciu Echokardiografia). Napriek používaniu účinných antibiotík zostáva incidencia valvulárnej deštrukcie a/alebo paravalvulárnych abscesov vysoká.

Echokardiografia je tiež potrebná na zistenie miesta a rozsahu valvulárneho poškodenia po ukončení antibiotickej terapie. Konečný echokardiogram je neoceniteľný pre porovnanie počas dlhodobého sledovania a uľahčuje rozpoznanie neskorého relapsu alebo reinfekcie.

## Manažment komplikácií

**Embolické príhody.** Embolizácia môže byť dôsledkom presunu fragmentov vegetácií, infikovaného tkaniva alebo sterilných/infikovaných intrakardiálnych trombov. Hoci pravá incidencia nie je známa, embolizácia je najbežnejšou a prognosticky relevantnou komplikáciou aktívnej IE v 22–43 % prípadov (44, 100, 127, 294, 295), s vysokou prevalenciou cerebrálnych než periférnych/viscerálnych príznakov (100, 294–296).

Pitevné štúdie ukázali ešte vyššiu incidenciu veľkých orgánových postihnutí, ako je postihnutie obličiek (60 %), sleziny (44 %), mozgu (40 %) a koronárnych artérií (30 %) (65, 297–299). Splenické abscesy po embolizácii infikovaného materiálu sú rizikové vzhľadom na ruptúru, a preto sa na monitorovanie postihnutia sleziny indikuje CT vyšetrenie brucha (300).

*Pacienti s rizikom embolizácie.* Charakteristiky pacientov, ktorí môžu mať zvýšené riziko embolických komplikácií, úroveň dôkazu B:

- a) Vyvolávajúce mikroorganizmy. Hoci neexistuje ucelený konsenzus, najpublikovanejšie súbory uvádzajú dva až trikrát vyššiu frekvenciu embolických komplikácií pri IE spôsobenej enterokokmi, stafylokokmi, *Abiotrophiou* spp., gramnegatívnymi baktériami (HACEK) a hubami v porovnaní so streptokokmi (44, 127, 294).
- b) Morfológické znaky. Riziko embolických príhod tesne koreluje s vegetáciami dostatočne veľkými na detekciu pomocou echokardiografie (301, 302). Exaktná úloha morfológických znakov, napríklad veľkosti vegetácie ako prediktora embolických komplikácií je kontroverzná. Okrem veľkosti vegetácie k týmto znakom patrí mobilita, konzistencia a rýchly rast vegetácie (105). Veľkosť vegetácie  $\geq 10$  mm najmä na natívnej mitrálnej chlopni, mobilita a nízka denzita vegetácie pri začiatocnom echokardiografickom vyšetrení majú prognostický význam (100, 303–306). Nedávnejšie správy nepotvrdili úlohu, či už TTE alebo TEE vyšetrenia v predikcii výskytu embolických príhod (307), aj keď veľkosť  $\geq 15$  mm v akejkoľvek lokalizácii identifikovaná pri TEE má definitívnu prediktívnu úlohu pri embolizácii (299). Vysoká miera pulmonálnej embolizácie pri endokarditíde v pravostranných srdcových oddieloch môže súvisieť s väčšou veľkosťou vegetácií v pravom než v ľavom srdci. Morfológické zmeny počas úspešnej liečby nie sú prediktormi neskorých príhod, ako napríklad embolizácie (105).
- c) Trvanie od začiatku infekcie. Riziko embolických príhod vrcholí na začiatku IE, často pred prijatím do nemocnice (207) a pred alebo počas prvých dvoch týždňov antimikrobiálnej liečby (44, 207, 308). 50 % všetkých embolických komplikácií sa vyskytuje počas 20 dní a 80 % počas 32 dní po manifestácii začiatocných symptómov IE (207).
- d) Miesto infekcie. Vyššia incidencia embolických komplikácií sa pozorovala pri IE natívnej mitrálnej chlopne v porovnaní s IE aortálnej chlopne (207, 306, 309).

*Prevenia embolických komplikácií.* Rýchla a účinná antimikrobiálna terapia môže pomôcť pri prevencii embolických komplikácií. Existuje dôkaz, že trombocyty zohrávajú dôležitú úlohu v rozvoji vegetácií (310). Pri experimentálnej IE vyvolanej *S. aureus* kyselina acetylsalicylová redukovala veľkosť vegetácie, zlepšila antimikrobiálnu sterilizáciu (311) a redukovala frekvenciu embolických príhod (312, 313). IE nie je indikáciou na začatie antitrombotickej terapie heparínom, pokiaľ neexistuje iná indikácia (prolongovaný pokoj na lôžku, intenzívna starostlivosť, diseminovaná intravaskulárna koagulácia alebo sepsa). Ak je pacient na dlhodobej perorálnej antikoagulačnej liečbe (napríklad pri mechanických chlopňových náhradách), mala by sa kumarínová terapia prerušiť a nahradiť štandardným heparínom

ihneď po zdiagnovaní IE (212). Po prvej manifestácii embolizácie je vysoké riziko opakovania, najmä v prípade, že vegetácie sú stále zobraziteľné pri echokardiografickom vyšetrení a infekcia je stále aktívna (207). Vo viac ako 50 % prípadov sa rekurencia prejavujú v priebehu 30 dní po zaznamenaní epizóde (314).

*Chirurgický prístup po mozgovej embolizačnej príhode.* Po manifestovaní cerebrálnej embolizácie nie je kardiochirurgická operácia na prevenciu recidívy kontraindikovaná, pokiaľ sa vykoná skoro (najlepšie počas 72 hodín) (207, 300, 315, 316) a predoperačne sa vylúči mozgová hemorágia pomocou CT vyšetrenia mozgu. Hoci sú chirurgické výsledky najlepšie počas prvých 72 hodín cievnej príhody, keď ešte nie je poškodená hematoencefalická bariéra (207), chirurgické riešenie by sa nemalo odkladať u pacientov s fokálnym deficitom, ak je indikované pre ťažké srdcové zlyhanie, pokračujúcu sepsu alebo infekciu rezistentnú na antibiotiká, pokiaľ CT vyšetrenie mozgu vylúči hemorágiu (316).

Trieda odporúčaní IIa, úroveň dôkazu B.

*„Kissing“ vegetácie mitrálnej chlopne (MKV).* Sekundárne vegetácie aparátu mitrálnej chlopne pri primárnej endokarditíde aortálnej chlopne najčastejšie spôsobujú veľké vegetácie na aortálnej chlopni prolabujúce v diastole do výtokového traktu ľavej komory a naliehajúce na ventrikulárnu stranu predného mitrálneho cípu (117). Včasné rozpoznanie MKV sériovými TEE vyšetreniami je dôležitým aspektom k indikácii kardiochirurgického riešenia, keďže načasovaná operácia môže priaznivo ovplyvniť morfológickú a funkčnú integritu mitrálnej chlopne, a tak aj dlhodobú prognózu (117).

**Manažment pľúcnych komplikácií endokarditídy v pravostranných srdcových oddieloch.** Klinická suspekcia na pravostrannú IE môže vzrastať u narkomanov a u nenarkomanov v prítomnosti recidivujúcej pľúcnej embolizácie alebo mnohopočetných pľúcnych infiltrátov, anémie a mikrohematúrie neznámeho pôvodu. Pravostranná IE je vysoko suspektná v prípadoch intravenózneho podávania liekov, alebo u pacientov s intrakardiálnymi zariadeniami alebo nozokomiálnou bakteriémiou s pľúcnyimi infiltrátmi. Potrebný je dôkladný prehľad záznamov o dlhodobých intravenózných linkách alebo zavedených zariadeniach. Vyžadujú sa opakované hemokultivácie a echokardiografické vyšetrenia (317, 318).

Prognóza IE v pravostranných srdcových oddieloch s pľúcnou embolizáciou je mimoriadne dobrá (319). Vegetácie  $< 10$  mm dobre odpovedajú na antibiotickú liečbu (320). Jeden veľký rozdiel v manažmente embolizácie pri IE ľavostranných srdcových oddielov v porovnaní s pravostrannými je, že pri posledne menovanej antikoagulačná liečba nie je nevyhnutná (95). Recidivujúce pľúcne infiltráty nie sú indikáciou na kardiochirurgické riešenie (321). Ak napriek adekvátnej antimikrobiálnej liečbe horúčka pretrváva viac ako tri týždne, odporúča sa prehodnotiť možné príčiny (napríklad pľúcny absces) (321).



**Zlyhanie srdca.** Akútna chlopňová regurgitácia. Chirurgická intervencia sa má vykonať pri ťažkej akútnej mitrálnej regurgitácii (322, 323). V prípade, ak akútna mitrálna regurgitácia bola prítomná dlhé časové obdobie a kardiálny index klesol na menej než 1,5 l/min/m<sup>2</sup> a ejekčná frakcia na menej než 35 %, urgentná chirurgická intervencia obvykle prognózu nezlepší (322, 324). Ak akútny chirurgický zákrok nie je možný, môže medikamentózna terapia zlepšiť symptómy kongestívneho srdcového zlyhania. Po opatrnom úvodnom podaní nitroprusidu sodného 0,5 µg/kg/min alebo nitrátov intravenózne, by sa ďalšia dávka mala postupne zvyšovať, pokiaľ systolický krvný tlak neklesne na približne 90–95 mmHg. V prípadoch s kritickým poklesom arteriálneho tlaku krvi alebo kardiálneho indexu pod 1,8 l/min/m<sup>2</sup>, by sa mal pridať dobu-tamín sám alebo v kombinácii s dopamínom. V prípade, že sa medikamentózne nedarí priaznivo ovplyvniť hemodynamickú situáciu a rýchly chirurgický zákrok nemožno vykonať, intraaortálna balóniková kontrapulzácia môže signifikantne zlepšiť odpor ľavej komory a koronárnu perfúziu (322).

U pacientov s ťažkou akútnou aortálnou regurgitáciou sa indikuje urgentný chirurgický zákrok v prípade pľúcneho edému, ktorý nemožno rýchlo riešiť konzervatívnou cestou (325). V menej ťažkých prípadoch možno začať s medikamentóznou terapiou pri stálom sledovaní pacientovho kardiálneho stavu. Srdcová frekvencia do 120/min je predpokladom na minimalizáciu aortálnej regurgitačnej frakcie. U pacientov s bradykardiami, najmä AV blokádou, by sa mala zväziť liečba dočasnou kardiostimuláciou (325). Na rozdiel od akútnej mitrálnej alebo aortálnej regurgitácie sa chirurgické riešenie pri akútnej trikuspidálnej regurgitácii neindikuje.

**Myokarditída.** Okrem hemodynamického preťaženia pri dysfunkcii chlopne sa srdcové zlyhanie môže zhoršiť pri myokarditíde, ktorá je častým pitevným nálezom, niekedy i v spojitosti s myokardiálnymi abscesmi. Navyše môžu vzniknúť malé zóny myokardiálnej nekrózy a miestne infarkty pri embolizácii do koronárnych artérií. Toto môže byť mechanizmus ruptúry papilárneho svalu pri IE. Rozsiahle poškodenie myokardu pri aktívnej IE by malo urýchliť chirurgické riešenie.

**Akútne obličkové zlyhanie.** Poškodenie obličiek a výskyt akútneho obličkového zlyhania znamená slabú prognózu najmä u pacientov s nestafylokokovou IE natívnej a protetickej chlopne. Nestafylokoková IE (napríklad viridujúce streptokoky) má inak lepšiu prognózu než stafylokoková IE. Frekvencia novozisteného renálneho poškodenia (kreatinín > 2 mg/dl) je vysoká (293, 327). Rýchlo progredujúca glomerulonefritída môže byť prvou manifestáciou dovtedy nezistenej IE (328). Určité mikroorganizmy zodpovedné za IE sa častejšie spájajú s výskytom akútneho obličkového zlyhania (329).

Rozličné typy a príčiny akútneho obličkového zlyhania:

- a) Imunokomplexová glomerulonefritída: pravdepodobne najčastejšia forma renálneho poškodenia, obvykle okrem zvýšenej kreatininémie sú prítomné aj proteinúria a hematúria

- b) Renálne poškodenie pri hemodynamickej instabilite septických stavov sa objavuje samostatne alebo ako súčasť multiorgánového zlyhávania
- c) Toxický účinok antibiotík, najmä pri vysokých dávkach a prolongovanom podávaní aminoglykozidov; kontrolou hladín liekov sa zaoberá sekcia Monitorovanie hladiny liečiv. Vankomycín a ešte aj penicilíny (hypersenzitivita) sú ďalšími možnými faktormi obličkového zlyhania
- d) Pooperačné obličkové zlyhanie: obvykle multifaktoriálne vyžadujúce špeciálnu pozornosť u pacientov s chirurgicky riešenou akútnou IE
- e) Renálne infarkty a systémová embolizácia: často rozpoznateľné až pri pitve
- f) Aplikácia kontrastnej látky na röntgenologické (rádiodiagnostické) účely: ďalšia možná príčina obličkového zlyhania

Liečba pacientov s akútnym obličkovým zlyhaním závisí od celkovej klinickej situácie a štádia ochorenia. U septických pacientov a/alebo pacientov po operácii je na preklenutie kritického obdobia obvykle nevyhnutná hemofiltrácia (330). Našťastie, obličkové zlyhanie je reverzibilné u väčšiny pacientov prežívajúcich akútnu infekciu.

Prevencii renálneho poškodenia by sa malo pomôcť skorou diagnózou a vhodnou voľbou antibiotickej liečby. Aminoglykozidy možno použiť iba na kontrolu bakteriálnej infekcie alebo pred obdržaním výsledkov hemokultívácií. Dávkovanie liekov by sa malo opatrne prispôbovať a monitorovať, najmä pri nevyhnutnosti dlhodobého podávania. V prípade možnosti sa treba vyhnúť podaniu kontrastných látok pri rádiologických vyšetreniach.

**Arytmie a poruchy vedenia.** Arytmie sú obvykle následkom septickej diseminácie (napríklad pri súčasnej myokarditíde) alebo ischemického poškodenia myokardu následkom embolizácie do koronárnych artérií. Poruchy vedenia sú výsledkom poškodenia systému vedenia priamou infiltráciou [napríklad Hisovho zväzku (331) alebo embolizáciou do nodálnych artérií] (332, 333). Poškodenie špecifického systému vedenia je častejšie pri PVE a IE natívnej aortálnej chlopne než pri NVE a IE natívnej mitrálnej chlopne (334, 335).

Vznik porúch vedenia môže signalizovať rozšírenie infekcie perivalvulárne a indikovať horšiu prognózu (336). Indikuje sa monitorovanie EKG a (opakované) TEE vyšetrenia na detekciu a sledovanie perivalvulárneho šírenia (337). Hoci sú poruchy vedenia pri samotnej medikamentóznej terapii v niektorých prípadoch reverzibilné, je potrebné zvažovať vo všetkých prípadoch progresie porúch vedenia, pri PVE a perivalvulárnom rozšírení infekcie aj chirurgickú intervenciu (127).

Komorové arytmie môžu poukazovať na postihnutie myokardu a majú horšiu prognózu (333, 338). Medikamentózna terapia arytmií sa neodlišuje od všeobecne akceptovaných

klinických princípov, ibaže chirurgické riešenie by sa malo zvažovať kedykoľvek pri postihnutí myokardu alebo pri tvorbe abscesu.

**Relaps endokarditídy.** Termín „relaps“ znamená, že po začiatnom zlepšení sa objaví klinické zhoršenie a v hemokultúrach sa potvrdí ten istý mikroorganizmus, normálne v priebehu týždňov, avšak niekedy až po roku (aj neskoršie pri IE spôsobenej Brucelou pri Q horúčke). Na umožnenie zdokumentovania väčšiny typov relapsujúcej IE je povinné uskladnenie izolátov z endokarditídy v období najmenej jedného roka. Dôkaz identických izolátov by mal byť založený na metóde genotypizácie. Pri IE spôsobenej raritnými mikroorganizmami by na dôkaz relapsu mali postačovať nové pozitívne hemokultúry, PCR, sérologické testy alebo iné metódy poukazujúce na perzistenciu infekcie. Faktory spojené so zvýšenou mierou relapsov sú uvedené v **tabulke 10**. Relapsy sú najčastejšie spôsobené nedostatočnou dĺžkou liečby alebo suboptimálnou voľbou začiatocne použitých antibiotík, napríklad po suboptimálnej charakteristike infikujúceho kmeňa. Relaps IE pri nedostatočnej dĺžke liečby by mal byť znova liečený počas štyroch až šiestich týždňov tým istým antibiotikom, ak medzicasom nevznikla rezistencia. Ak bola začiatocná voľba antibiotika suboptimálna, treba ju korigovať podľa vyvolávajúceho mikroorganizmu a jeho citlivosti (339–342).

V prípadoch „ťažko liečiteľných mikroorganizmov“ a u pacientov s intrakardiálnymi zariadeniami/cudzími telesami treba zvažovať chirurgickú liečbu (**tabulka 10**). U pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na chirurgickú intervenciu, môže byť nevyhnutná celoživotná antimikrobiálna liečba (343).

## Chirurgické riešenie aktívnej infekčnej endokarditídy

### Sumár indikácií na chirurgické riešenie

Chirurgické riešenie je nevyhnutné v najmenej 30 % prípadov aktívnej IE v ďalších 20–40 % po vyliečení (41, 102, 315, 344–346).

Prognóza je lepšia, ak sa chirurgický zákrok vykoná pred vývojom patologických zmien na srdci a pred ťažkým zhoršením pacientovho celkového stavu (19, 315, 345–348) bez zre-

teľa na trvanie predchádzajúcej antibiotickej liečby (349). Samotný vek nie je kontraindikáciou k chirurgickému výkonu.

Indikácie k chirurgickému výkonu by sa mali zakladať na správnom, starostlivom zhodnotení klinického stavu, výsledkoch mikrobiologických testov a echokardiografickom (opakovanom) vyšetrení (102, 110, 119, 330, 350).

**Chirurgické riešenie aktívnej endokarditídy natívnej chlopne.** Do úvahy treba brať:

a) Súčasný hemodynamický stav, nedávne zhoršenie akútnej chlopňovej regurgitácie a závažnosť následného kongestívneho srdcového zlyhania, b) pretrvávanie infekcie/sepsy, c) miestne alebo celkovo nekontrolované infekčné procesy, d) prítomné mikroorganizmy, e) morfológiu vegetácií a embolické príhody, f) neurologické komplikácie (**tabulka 11**).

a) Kongestívne srdcové zlyhanie je najbežnejšou indikáciou k chirurgickému zákroku (9, 342, 351–353). Mortalita na kongestívne srdcové zlyhanie spôsobené akútnou aortálnou regurgitáciou sa pri chirurgickom riešení prudko znížila. Neexistuje iná možnosť liečby (pozri sekciu Akútna chlopňová regurgitácia).

Pri akútnej mitrálnej regurgitácii je indikácia k chirurgickému riešeniu komplexnejšia, keďže sú dostupné účinné farmakologické možnosti ovplyvniť odpor ľavej komory a tak redukovat' transmitrálny regurgitačný objem (podrobnejšie pozri sekciu Akútna chlopňová regurgitácia).

b) Pretrvávanie horúčky a bakteriémie viac ako 7–10 dní napriek adekvátnej antimikrobiálnej liečbe poukazuje na zlyhanie konzervatívneho postupu (351) a spájajú sa so zvýšenou mortalitou (2, 9, 351, 354, 355). Pri relapsoch spojených s multirezistentnými alebo „ťažko liečiteľnými“ mikroorganizmami sa takisto indikuje chirurgická intervencia. Hoci predoperačné trvanie antibiotickej terapie nemá vplyv na operačnú mortalitu, dôležité je adekvátne antibiotické krytie počas a po operácii. Ani adekvátna antibiotická terapia by nemala oddialiť operáciu. Chirurgické riešenie počas aktívnej IE sa spája so zvýšeným rizikom včasnej PVE a sterilných leakov (341).

**Tabulka 11** Komplikácie, pri ktorých by sa počas aktívnej NVE mala zvažovať chirurgická intervencia

- Akútna aortálna alebo mitrálna regurgitácia a kongestívne srdcové zlyhanie
- Dôkaz perivalvulárneho rozšírenia (lokálne nekontrolovaná infekcia)
- Pretrvávanie infekcie po 7–10 dňoch adekvátnej antibiotickej terapie
- Infekcia spôsobená mikroorganizmami so slabou odpoveďou na antibiotickú liečbu (huby, *Brucella* spp., *Coxiella* spp., *Staphylococcus lugdunensis*, *Enterococcus* spp. s vysokou rezistenciou na gentamycín, gramnegatívne mikroorganizmy)
- Mobilné vegetácie > 10 mm pred alebo počas prvého týždňa antibiotickej liečby
- Rekurentné embolizácie napriek vhodnej antibiotickej liečbe
- Obštruktívne vegetácie

#### Tabulka 10 Faktory spojené so zvýšenou mierou relapsov

- „Ťažko liečiteľné mikroorganizmy“, napríklad *Brucella* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Mycobacterium* spp., *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii*, huby
- „Ťažko liečiteľné mikroorganizmy“ plus intrakardiálne cudzie telesá
- Polymikrobiálna endokarditída pri abúze intravenózných drog
- Empirická antimikrobiálna terapia pri mikrobiologicky negatívnej endokarditíde (a)

(a) relaps typických symptómov, IE potvrdená relevantnými klinickými kritériami, mikroorganizmy nedokázané

- c) V prípadoch, kedy je infekcia ohraničená na štruktúry chlopne s alebo bez deštrukcie jednej alebo viacerých chlopní, IE sa považuje za miestne ohraničenú/kontrolovanú. V prípade postihnúť peri- alebo paravalvulárnych štruktúr (354) a prítomnosti abscesov, celulitídy, pseudoaneurizmy, fistuly alebo ruptúry jednej či viacerých chlopní, poruchy vedenia, myokarditídy alebo sú prítomné iné nálezy naznačujúce miestne rozšírenie, infekcia sa považuje za miestne nekontrolovanú.

Lokálne nekontrolované infekcie vyžadujú urgentné chirurgické riešenie (347–359). Typ chirurgického riešenia (náhrada chlopne versus rekonštrukcia chlopne) neovplyvní operačnú mortalitu (358, 359).

Brušné abscesy (najčastejšie v slezine) by sa mali operatívne riešiť podľa možnosti pred kardiochirurgickým výkonom (360). Na detekciu týchto komplikácií treba rutinne realizovať sonografické vyšetrenie a v prípade abnormálneho nálezu CT vyšetrenie.

- d) Okrem stanovených indikácií možno zvažovať chirurgický zákrok, ak sú prítomné mikroorganizmy, ktoré nie sú často liečiteľné antimikrobiálnou terapiou, napríklad huby, *Brucella* spp. a *Coxiella* spp., ktoré vo väčšine nemožno odstrániť bez chirurgického riešenia, alebo také, ktoré sú schopné rýchlej deštrukcie kardiálnych štruktúr, napríklad *Staphylococcus lugdunensis*.
- e) Recidivujúce embolizácie po adekvátnej antibiotickej liečbe môžu predstavovať indikáciu pre chirurgické riešenie (pozri sekciu Embolické príhody). V prípade mobilných vegetácií na mitrálnej chlopni, ktoré sú väčšie než 10–15 mm a zväčšujú sa napriek antibiotickej liečbe alebo sa prezentujú ako mitrálne „kissing“ vegetácie (pozri sekciu „Kissing“ vegetácie mitrálnej chlopne), je nevyhnutné zvažovať včasnú chirurgickú intervenciu (105, 361, 362).
- f) Závažná obštrukcia natívnej chlopne je veľmi zriedkavá, ale takisto je indikáciou na urgentné chirurgické riešenie.
- g) Neurologické komplikácie sa pozorujú až u 40 % pacientov s aktívnou IE (podrobnejšie pozri sekciu Chirurgický prístup po mozgovej embolizačnej príhode).

Materiál publikovaný o profitovaní z chirurgického riešenia počas aktívnej IE je konzistentný a presvedčivý (trieda odporúčaní I/IIa).

**Chirurgické riešenie aktívnej endokarditídy chlopňovej protézy.** Napriek vyššej perioperačnej mortalite pri chirurgickom riešení PVE alebo NVE sa ukázal všeobecne prospešný efekt chirurgického riešenia v porovnaní s medikamentóznou liečbou (346). V prípadoch včasnej PVE by sa všeobecne malo zvažovať chirurgické riešenie (54), ktoré sa takisto indikuje u neskoršej PVE komplikovanej dysfunkciou protetickej chlopne (signifikantné perivalvulárne trhliny, pretrvávajúce pozitívne hemokultúry, tvorba abscesu, poruchy vedenia alebo veľké vegetácie (5, 238, 239, 363), najmä pri postihnúť chlopní ľavostran-

**Tabuľka 12** Komplikácie, pri ktorých by sa počas aktívnej PVE mala zvažovať chirurgická intervencia

- Včasná PVE
- Hemodynamicky významná malfunkcia protetickej chlopne
- Dôkaz perivalvulárneho rozšírenia
- Pretrvávajúca infekcia po 7–10 dňoch adekvátnej antibiotickej liečby
- Rekurujúce embolizácie napriek adekvátnej antibiotickej liečbe
- Infekcie spôsobené mikroorganizmami so slabou odpoveďou na antibiotickú liečbu
- Obštruktívne vegetácie

ných srdcových oddielov a v prítomnosti stafylokokov ako príčiny infekcie). Mechanická obštrukcia protetických chlopní je urgentnou indikáciou na operáciu (**tabuľka 12**).

Odporúčania triedy I/IIa, úroveň dôkazu B a C.

## Perioperačný manažment

**Predoperačné okolnosti.** Predoperačná katetrizácia sa historicky vykonávala na identifikáciu miesta infekcie a stupňa regurgitácie. Teraz nie je potrebná pre možnosť neinvazívnych zobrazovacích techník, najmä viacrovinného TEE, ktoré sú oveľa viac senzitívnejšie a špecifickejšie (110, 133). O koronárnej angiografii by sa malo uvažovať u pacientov so suspekciou na embolizáciu do koronárnych artérií, pri symptómoch poukazujúcich na ischemickú chorobu srdca alebo pri značnom rizikovom profile vzhľadom na aterosklerózu (321, 364). Koronárna angiografia pri IE aortálnej chlopne sa môže komplikovať presunom vegetácií. Tomuto sa možno vyhnúť predchádzajúcim TEE vyšetrením, ktoré umožňuje detekciu vegetácií, ktoré sú veľké alebo lokalizované blízko koronárnych ústí. V prípade možnosti sa na vylúčenie stenóz proximálnych koronárnych artérií použijú CT alebo MRT zobrazovacie techniky.

**Prevenia recidív.** Ak sa identifikuje primárny fokus pravdepodobne zodpovedný za IE, mal by sa odstrániť pred elektívnou kardiochirurgickou intervenciou.

**Antitrombotická terapia.** V antitrombotickej terapii by sa mal použiť heparín. Perorálna antikoagulácia nesie zvýšené riziko krvácania, najmä intrakraniálnej hemorágie po mozgovej embolizácii a nemala by sa podávať (212, 365, 366).

**Intraoperačná echokardiografia.** IE sa môže rozšíriť z jednej chlopne na druhú (napríklad mitrálne „kissing“ vegetácie pri primárnej endokarditíde aortálnej chlopne) (117). Iným mechanizmom môže byť prietok cez léziu predného mitrálneho cípu (367). Infekcia sa takisto môže rozšíriť do perivalvulárneho tkaniva, čo môže spôsobiť abscesy a fistuly. TEE vykonané predoperačne alebo intraoperačne je dôležité na zistenie presnej lokalizácie a rozsahu infekcie na umožnenie kompletnej extirpácie infikovaného tkaniva, ako aj na plánovanie operácie a skorého perioperačného manažmentu.

V menej komplikovaných prípadoch možno ako alternatívu ku náhrade chlopne vykonať plastiku chlopne (2, 321)

alebo odstránenie vegetácie, avšak tieto techniky sú komplexné a neštandardizované, takže TEE je najužitočnejšie pri plánovaní a kontrole výsledkov (368).

**Intraoperačné mikrobiologické vyšetrenie.** Bez zreteľa na to, či v čase operácie ide o kultivačne negatívnu alebo pozitívnu IE, treba excidovanú chlopňu alebo chlopňovú náhradu uložiť do fyziologického roztoku (nie formalínu!) a poslať do mikrobiologického laboratória.

**Pooperačný manažment.** Pooperačná antibiotická liečba má za cieľ eradikovať nielen kardiálnu infekciu, ale aj potenciálne metastatické a primárne infekčné fokusy. Po operácii aktívnej NVE alebo akejkoľvek PVE a pozitívnej kultivácie z chlopne je nevyhnutný ďalší cyklus antimikrobiálnej liečby (pozri sekcia Liečba a manažment) bez zreteľa na trvanie predoperačnej liečby. Vo všetkých prípadoch sa musí ukončiť plný liečebný cyklus, avšak liečba by mala pokračovať najmenej 7–15 dní po operácii. Pacienti liečení pre IE nepotrebujú štandardnú perioperačnú antimikrobiálnu profylaxiu, ktorá sa obvykle podáva pacientom podstupujúcim operáciu na otvorenom srdci.

### Intraoperačný prístup

Predoperačné zhodnotenie (opakovanými) TEE vyšetreniami je základom pre načasovanie operácie a plánovanie perioperačnej stratégie (pozri sekciu Echokardiografia). Úplné zhodnotenie kardiálnej patológie je často predoperačne nemožné a rozhodovanie by sa malo realizovať intraoperačne spolu s konečnou voľbou rekonštrukčného postupu.

Dva primárne chirurgické ciele sú: kontrola infekcie odstránením infikovaného nekrotického tkaniva a rekonštrukcia kardiálnej morfológie s plastikou alebo náhradou poškodennej chlopne (chlopni).

**Excízia a vyčistenie.** Excízia a vyčistenie by mali byť radikálne. Ak sa infekcia šíri mimo chlopňových cípov, vyžaduje sa rozsiahla rekonštrukcia. Poškodenie prstenca, ako aj tkaniva môže ohroziť bezpečné umiestnenie protézy (369, 370).

**Metódy rekonštrukcie a náhrady chlopne.** U pacientov s nekomplikovanou IE (keď sú patologické zmeny obmedzené na mitrálne cípy) možno použiť akúkoľvek metódu na plastiku, či náhradu chlopne. Najmä pri trikuspidálnej alebo mitrálnej chlopni možno kedykoľvek uprednostniť plastiku chlopne.

Perforáciu/defekt chlopňového cípu možno odstrániť perikardiálnou záplatou. Sekundárna („kissing“) lézia predného cípu mitrálnej chlopne pri primárnej IE aortálnej chlopne je často vhodná na excíziu a autológnu plastiku perikardiálnou záplatou, najmä pri skoršej detekcii (117). Posudzovanie, či zvyšková chlopňová insuficiencia je prijateľná alebo nie, by sa malo riadiť kritériami akceptovanými na hodnotenie pooperačnej chlopňovej kompetencie pri intraoperačnom TEE.

V prípadoch miestne nekontrolovanej IE je po excízii všetkých infikovaných a devitalizovaných tkanív nevyhnutná korekcia všetkých pridružených defektov na zabezpečenie fixácie chlopne.

Subanulárne, anulárne alebo supraanulárne tkanivové defekty sa prednostne korigujú pomocou vlastného perikardu. Cudzorodý materiál by sa mal používať čo najmenej. Dutiny by mali byť v prípade možnosti drénované do perikardu alebo príležitostne do cirkulácie.

Použitie homograftov (konzervovaných hlbokým zmrazením alebo antibioticky sterilizovaných) sa obhajovalo bez zreteľa na závažnosť patologických zmien, v prípade nevyhnutnosti spolu s perikardom na rekonštrukciu výtokového traktu ľavej komory (369, 371, 372), pretože riziko pretrvávajúcej alebo rekurujúcej IE je nízke (342, 371, 373). Po implantácii mechanických protéz je incidencia skoršej a neskoršej reinfekcie dobre porovnateľná s výsledkami a životnosťou homograftov a tkanivových chlopni (374).

Preto Pracovná skupina pre tvorbu odporúčaní všeobecne neuprednostňuje špecifickú náhradu za chlopňu odstránenú počas aktívnej IE a odporúča individuálny prístup.

Malé abscesy možno uzatvoriť priamo záplatou alebo vlastným perikardom. Uzáver abscesovej dutiny bez drenáže bude úspešný iba v prípade sterilnej dutiny. V niektorých prípadoch s rozsiahlymi podkovovitými alebo cirkumferenčnými abscesmi možno vsadiť chlopňovú protézu do anatomickej pozície bez rekonštrukcie prstenca. Voľba techniky závisí od vertikálneho rozsahu lézie/tkanivového defektu (369, 370, 375–377). Takisto sa odporúča vyplniť abnormálne dutiny glejom (376).

V extrémnych prípadoch po viacnásobných reoperáciách pre perzistujúcu alebo rekurujúcu PVE navrhovali niektorí autori uzáver poškodeného výtokového traktu ľavej komory a vsadenie valvulárneho konduitu medzi hrot ľavej komory a torakoabdominálnu aortu s vyradením ascendentnej aorty.

V prípadoch pokročilej IE mitrálnej chlopne je plastika väčšinou nemožná. Po excízii všetkého infikovaného tkaniva sa rekonštruje prstenec záplatou z vlastného alebo bovinneho perikardu (378) a protetická chlopňa je upevnená na rekonštruovanom/zosilnenom mitrálnom prstenci.

**Endokarditída pravostranných srdcových oddielov.** Prístup by mal byť konzervatívny (379, 380). Chirurgická liečba sa indikuje iba pri pretrvávajúcej horúčke viac ako tri týždne pri adekvátnej antibiotickej terapii (381). Rekurujúce pľúcne infiltráty nie sú indikáciou na chirurgické riešenie (321). Súčasné chirurgické možnosti liečby pravostrannej endokarditídy zahŕňajú excíziu a vyčistenie infikovaného miesta alebo odstránenie vegetácií buď so zachovaním chlopne, alebo rekonštrukciou chlopne, alebo excíziu trikuspidálnej chlopne s jej náhradou, alebo valvektómiu bez náhrady chlopne (2, 380, 382–384). Výmena pulmonálnej chlopne sa neodporúča, v prípade nevyhnutnosti možno použiť pulmonálny homograft.

Morbidita po náhrade chlopne protézou je vysoká, najmä u toxikomanov, a zahŕňa reinfekciu alebo perivalvulárne trhliny. Excízia chlopne sa môže spájať s ťažkým pooperačným pravostranným srdcovým zlyhaním, najmä u tých s pľúcnou hypertenziou, napríklad po viacnásobnej pľúcnej embolizácii. Uprednostňovanými chirurgickými technikami sú plastika chlopne a odstránenie vegetácie (374, 380, 384). V prípade normálneho pľúcneho tlaku a cievnej rezistencie môže pravá komora pracovať s jednou kompetentnou chlopňou.

**Endokarditída chlopňovej protézy (PVE).** Väčšina prípadov PVE sa opisuje ako nekontrolovaná IE a podľa toho sa lieči. Radikálna excízia a vyčistenie znamená v týchto prípadoch odstránenie všetkého cudzorodého materiálu. Aortálna PVE je dôvodom na výber homograftu alebo autograftu (371). Napriek tomu sa opisuje miera rekurencie 9 – 20 % (356, 385, 386). Prítomnosť abscesu prstenca pri prvej operácii je dôležitým rizikovým faktorom.

**Endokarditída u detí s kongenitálnym ochorením srdca.** U detí s kongenitálnym ochorením srdca sa môže IE vyvinúť pred alebo po operácii srdca, či už korektívnej alebo paliatívnej. Tá istá liečba ako u dospelých pacientov sa ukázala ako vhodná (13).

**Endokarditída v spojitosti s trvalými kardiostimulátormi a defibrilátormi.** Endokarditída transvenózných alebo intrakardiálnych elektród vyžaduje ten istý chirurgický prístup ako pri IE pravostranných srdcových oddielov. Aby bolo možné odstrániť všetky cudzorodé materiály, je nevyhnutný mimotelový obeh (387). Základom je excízia všetkých infikovaných lézií na úrovni trikuspidálnej chlopne, pravej predsene a voľnej steny pravej komory (388). Infekcia sa musí eradikovať pred implantáciou nového trvalého systému.

**Endokarditída pri abúze intravenózných drog (IVDA).** Možnosti liečby pozri v sekcii Liečba a manažment IE pri zneužívaní intravenózných drog.

## Výsledky a dlhodobá prognóza

Pri NVE morbiditu a mortalitu ovplyvňuje typ infikujúceho mikroorganizmu a čas stanovenia diagnózy (389). IE spôsobenú streptokokmi možno v prípadečasnej diagnózy ľahko liečiť antibiotikami, to znamená pred vznikom hemodynamických a embolických komplikácií. Ak sa stanovenie diagnózy oneskoruje, alebo je IE spôsobená inými mikroorganizmami než streptokokmi (najmä stafylokokmi), potreba chirurgickej terapie je vyššia a celková prognóza je horšia, pretože tieto mikroorganizmy sú virulentnejšie, intrakardiálna deštrukcia je závažnejšia a pravdepodobnejšie môžu vzniknúť embolické komplikácie.

V nedávnom období sa IE vo zvýšenej miere diagnostikovala u starších ľudí, veľa z nich nemalo žiadne predisponujú-

ce kardiálne ochorenie, častejšie sa vyskytovali enterokoky a stafylokoky. Takisto sa zvyšuje miera nozokomiálnych IE v populácii s inými závažnými ochoreniami (napríklad chronické obličkové zlyhanie). Celková prognóza pre pacientov prežívajúcich po hospitalizácii je veľmi dobrá (81 % po 10 rokoch) (355), hoci významná časť týchto pacientov, ktorí boli počiatočne liečení medikamentózne, bude potrebovať chirurgický zákrok neskôr. Pacienti s predchádzajúcou IE sú v riziku druhej infekcie, preto by mali byť profylaktické opatrenia veľmi prísne (344, 355)

Závažné periprotetické poškodenie, tvorba abscesu, dysfunkcia chlopňovej protézy a epizódy embolizácie sú pri PVE časté. Mortalita je pri tomto type IE vysoká (asi 50 %). Včasný rozpoznanie ochorenia, diagnostické potvrdenie pomocou TEE a rýchla chirurgická liečba môžu významne zlepšiť prognózu (12, 344).

Pri neskorej PVE je celkový výsledok a komplikácie spojené s infikujúcim mikroorganizmom. Mortalita pri neskorej PVE spôsobenej viridujúcimi streptokokmi je menej ako 10 %. V prípade, že sa ochorenie skoro zdiagnotikuje a medikamentózne lieči, iba malý počet pacientov s týmto typom infekcie má abscesy a/alebo dysfunkciu protetickej chlopne. Pri iných typoch infekcie spôsobených enterokokmi a najmä *S. aureus* je prognóza veľmi slabá. V týchto prípadoch je bežné závažné periprotetické poškodenie, tvorba abscesu a epizódy embolizácie a je pravdepodobné, že včasný lekársko-chirurgický prístup zlepší hospitalizačnú mortalitu (390).

Dlhodobé prežívanie je horšie u pacientov s PVE než u pacientov s NVE (344). Táto skutočnosť pravdepodobne predstavuje celkový výsledok u populácie pacientov, ktorí podstúpili niekoľko chirurgických zákrokov.

## Dodatok

### Zoznam skratiek

|       |   |
|-------|---|
| AIDS  | syndróm získanej imunodeficiencie   |
| CNE   | kultivačne negatívna endokarditída  |
| CONS  | koaguláza negatívne stafylokoky   |
| CT    | počítačová tomografia   |
| HACEK | skupina baktérií pozostávajúcej z:<br>Haemophilus spp.,<br>Actinobacillus actinomycetemcomitans,<br>Cardiobacterium hominis,<br>Eikenella corrodens,<br>Kingella kingae |
| HIV   | vírus ľudskej imunodeficiencie  |
| ICD   | implantovateľný kardioverter defibrilátor   |
| IE    | infekčná endokarditída  |
| IVDA  | závislí od intravenózných drog  |
| MBC   | minimálna baktericídna koncentrácia   |

|       |   |
|-------|---|
| MRSA  | Staphylococcus aureus rezistentný proti meticilínu      |
| MRSE  | Staphylococcus epidermidis rezistentný proti meticilínu |
| MSSA  | Staphylococcus aureus senzitívny na meticilín           |
| MSSE  | Staphylococcus epidermidis senzitívny na meticilín      |
| MRT   | magnetická rezonančná tomografia                        |
| NVE   | endokarditída natívnej chlopne                          |
| OHPAT | ambulantná a domáca parenterálna antibiotická liečba    |
| PCR   | polymerázová reťazová reakcia                           |
| PFO   | perzistujúce foramen ovale                              |
| PPMI  | infekcia elektród trvalého kardiostimulátora            |
| PVE   | endokarditída protetickej chlopne                       |
| Spp   | plurál pre „species“                                    |
| TEE   | transezofageálna echokardiografia                       |
| TTE   | transtorakálna echokardiografia                         |
| VAD   | komorové podporné zariadenia                            |

## Literatúra

- Árvay A, Lengyel M. Early operation for infective endocarditis and the activity of infection. *Z Kardiol* 1986;75(Suppl. 2):186–190.
- Petersson G, Carbon C. The Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl. 3):S34–S46.
- Renzulli A, Carozza A, Romano G, et al. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *Ann Thorac Surg* 2001;72:39–43.
- Karchmer AW, Gibbons GW. Infections of prosthetic heart valves and vascular grafts. In: Bisno AL, Waldvogel FA, editors. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. 2<sup>nd</sup> edn Washington, DC: American Society for Microbiology 1994:213–249.
- Horstkotte D, Piper C, Niehues R, et al. Late prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl. B):39–47.
- Ivert TS, Dismukes WE, Cobbs CG, et al. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1984;69:223–232.
- Árvay A, Lengyel M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988;2:340–346.
- Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, et al. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985;72:31–37.
- Agnihotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ, et al. The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1708–1724.
- Selton-Suty CH, Hoen B, Grentzinger A, et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 1997;77:260–263.
- Durack DT, Towns ML. Diagnosis and management of infective endocarditis. In: Yusuf S, Camm AJ, Cairns JA, et al. *Evidence Based Cardiology*: BMJ Books 1998:884–904.
- Karchmer AW. Infective endocarditis. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease*. 5<sup>th</sup> edn. Philadelphia: WB Saunders Co 1997:1077–1104.
- Baltimore RS. Infective endocarditis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:907–912.
- Normand J, Bozio A, Etienne J, et al. Changing patterns and prognosis of infective endocarditis in childhood. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl B):28–31.
- Lamas CC, Eykyn SJ. Hospital acquired native valve endocarditis: analysis of 22 cases presenting over 11 years. *Heart* 1998;79:442–447.
- Van Der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992;152:1863–1868.
- Young SE. Aetiology and epidemiology of infective endocarditis in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 1987;20(Suppl. A):7–14.
- Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, et al. Incidence, caractéristiques démographiques, cliniques, microbiologiques et évolutives de l'endocardite infectieuse en France en 1990 – 1991. *Méd Mal Infect* 1993;22:S975–S986.
- Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley 1988 – 1990. *Am J Cardiol* 1995;76:933–936.
- Lewis T, Grant RT. Observations relating to subacute infective endocarditis. *Heart* 1923;10:21–99.
- Taran LM. Rheumatic fever in its relation to dental disease. *NY J Dent* 1944;14:107–113.
- Everett ED, Hirschmann JV. Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis. A review. *Medicine* 1977;56:61–77.
- McGowan JE, Bratton L, Klein JO, et al. Bacteremia in febrile children seen in a 'walk-in' pediatric clinic. *N Engl J Med* 1973;288:1309–1312.
- van der Meer JT, van Wijk W, Thompson J, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native valve endocarditis. *Lancet* 1992;339:135–139.
- Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. *Ann Intern Med* 1998;129:761–769.
- Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995;332:38–44.
- Garrison PK, Freedman LR. Experimental endocarditis I. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart. *ESC Guidelines* 29. *Yale J Biol Med* 1970;42:394–410.
- Durack DT, Beeson PB, Petersdorf RG. Experimental bacterial endocarditis. III: Production and progress of the disease in rabbits. *Br J Exp Pathol* 1973;54:142–151.
- Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P, et al. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence of two mechanisms of protection. *J Infect Dis* 1983;147:568–575.
- Malinverni R, Overholser CD, Bille J, et al. Antibiotic prophylaxis of experimental endocarditis after dental extraction. *Circulation* 1988;77:182–187.
- Horstkotte D, Rosin H, Friedrichs W, et al. Contribution for choosing the optimal prophylaxis of bacterial endocarditis. *Eur Heart J* 1987;8(Suppl. J):379–381.
- Durack DT, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. I: Comparison of commonly recommended prophylactic regimens. *J Clin Invest* 1973;52:592–598.
- Durack DT, Starkebaum MS, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. VI. Prevention of enterococcal endocarditis. *J Lab Clin Med* 1977;90:171–179.
- American Heart Association. Committee report on prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation* 1955;11:317–320.
- American Heart Association. Prevention of bacterial endocarditis. *J Am Dent Assoc* 1972;85:1377–1379.
- Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;277:1794–1801.
- Glaser RJ, Dankner A, Mathes SB, et al. Effect of penicillin on the bacteremia following dental extraction. *Am J Med* 1948;4:55.
- Bender IB, Pressman RS, Tashman SG. Comparative effects of local and systematic antibiotic therapy in the prevention of postextraction bacteremia. *J Am Dent Ass* 1958;57:54.
- Takeda S, Pier GB, Kojima Y, et al. Protection against endocarditis due to *Staphylococcus epidermidis* by immunization with capsular polysaccharide/adhesion. *Circulation* 1991;84:2539–2546.
- Hyde JA, Darouiche RO, Costerton JW. Strategies for prophylaxis against prosthetic valve endocarditis: a review article. *J Heart Valve Dis* 1998;7:316–326.
- Horstkotte D, Weist K, Rüden H. Better understanding of the pathogenesis of prosthetic valve endocarditis—recent perspectives for prevention strategies. *J Heart Valve Dis* 1998;7:313–315.
- Rodbard S. Blood velocity and endocarditis. *Circulation* 1963;27:18–28.

43. Becker RC, Di Bello PM, Lucas FV. Bacterial tissue tropism: an in vitro model for infective endocarditis. *Cardiovasc Res* 1987;21:813–820.
44. Steckelberg JM, Murphy JG, Bailard D, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635–640.
45. Bortolotti U, Thiene G, Milano A, et al. Pathological study of infective endocarditis on Hancock porcine bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:934–942.
46. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:9–19.
47. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl. B):2–6.
48. Johnson DH, Rosenthal A, Nadas AS. A forty-year review of bacterial endocarditis in infancy and childhood. *Circulation* 1975;51:581–588.
49. Corone P, Levy A, Hallali P, et al. A propos de 54 cas d'endocardites infectieuses observés en 32 ans sur une population de 2038 cardiopathies congénitales. *Arch Mal Coeur* 1989;82:779–784.
50. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J* 1998;19:166–173.
51. Carabello BA. Mitral valve disease. *Curr Probl Cardiol* 1993;18:423–478.
52. Piper C, Horstkotte D, Schulte HD, et al. Mitral valve prolapse and infective endocarditis: a prospective study for risk calculation. *Eur Heart J* 1996;17(Suppl.):A210.
53. Bonow RO, Carabello B, deLeon AC, et al. ACC/AHA 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. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486–1588.
54. Lepout C. The Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl. 3):S56–S61.
55. Bayes de Luna A. International co-operation in world cardiology. *Eur Heart J* 1999;20:562–566.
56. Bayliss R, Clarke C, Oakley CM, et al. The microbiology and pathogenesis of infective endocarditis. *Br Heart J* 1983;50:513–519.
57. McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med* 1987;82:681–688.
58. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, et al. Echocardiographically documented mitral valve prolapse: long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985;313:1305–1309.
59. Horstkotte D, Paselk C, Bircks W, et al. Clinical long-term results after corrective surgery of tetralogy of Fallot. *Z Kardiol* 1993;82:552–562.
60. Lepout C, Vildé JL, Bricaire F et al. Fifty cases of late prosthetic valve endocarditis: improvement in prognosis over a 15 year period. *Br Heart J* 1987;58:66–71.
61. Horstkotte D. Abnormal cardiac anatomy and physiology. In: Butchart EG, Bodnar E, editors. *Thrombosis, embolism and bleeding*; ICR Publishers 1992:31–69.
62. Coutinho G, Pinho B, Barmo JA, et al. Unusual form of presentation of acute monocytic leukemia. Report of a clinical case that developed endocarditis. *Acta Med Port* 1991;4:31–34.
63. Rosen P, Armstrong D. Infective endocarditis in patients treated for malignant neoplastic diseases. A postmortem study. *Am J Clin Pathol* 1973;59:241–250.
64. Kreuzpaintner G, Horstkotte D, Heyll A, et al. Increased risk of bacterial endocarditis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 1992;92:391–395.
65. Francioli PB, Freedman LR. Streptococcal infection of endocardial and other intravascular vegetations in rabbits: natural history and effect of dexamethasone. *Infect Immun* 1979;24:483–491.
66. Meddens MJ, Thompson J, Eulderink F, et al. Role of granulocytes in experimental *Streptococcus sanguis* endocarditis. *Infect Immun* 1982;36:325–332.
67. Reisberg BE. Infective endocarditis in the narcotic addict. *Prog Cardiovasc Dis* 1979;22:193–204.
68. Roldan EO, Moskowitz L, Hensley GT. Pathology of the heart in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:943–946.
69. Snyder N, Atterbury CE, Pinto Correia J, et al. Increased occurrence of cirrhosis and bacterial endocarditis. A clinical and postmortem study. *Gastroenterology* 1977;73:1107–1113.
70. Buchbinder NA, Roberts WC. Alcoholism: an important but unemphasized factor predisposing to infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1973;132:689–692.
71. Grieve DA, Chen SC, Chapuis PH, et al. *Streptococcus bovis* bacteraemia: its significance for the colorectal surgeon. *Aust NZ J Surg* 1990;60:550–552.
72. Dobkin JF, Miller MH, Steigbigel NH. Septicemia in patients on chronic haemodialysis. *Ann Intern Med* 1987;88:28–33.
73. Cross AS, Steigbigel RT. Infective endocarditis and access site infections in patients on hemodialysis. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:453–466.
74. Rechmann P, Seewald M, Thomas L, et al. Untersuchungen zur Bakteriämie bei zahnärztlichen Eingriffen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1986;41:996–999.
75. Leonard A, Raij L, Shapiro FL. Bacterial endocarditis in regularly dialyzed patients. *Kidney Int* 1973;4:407–422.
76. Niebel J, Held E. Endokarditis bei Drogenabhängigen. *Fortschr antimikr antineopl Chemotherapie* 1987;76:789–794.
77. Klein RS, Catalano MT, Edberg SC, et al. *Streptococcus bovis* septicemia and carcinoma of the colon. *Ann Intern Med* 1979;91:560–562.
78. Lillehei CW, Bobb JRR, Visscher MB. Occurrence of endocarditis with valvular deformities in dogs with arteriovenous fistulae. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950;75:1959.
79. Grinberg M. How iatrogenic and preventable is infective endocarditis? *Eur Heart J* 1995;16:1756–1757.
80. Lacassin F, Hoen B, Lepout C, et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995;16:1968–1974.
81. Steckelberg JM, Khandheria BK, Anhalt JP, et al. Prospective evaluation of the risk of bacteremia associated with transesophageal echocardiography. *Circulation* 1991;84:177–180.
82. Simmons NA, Cawson RA, Clarke CA, et al. Prophylaxis of infective endocarditis. 30 ESC Guidelines. *Lancet* 1986;1:1267.
83. Botoman VA, Surawicz CM. Bacteremia with gastrointestinal endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 1986;32:342–346.
84. Brenman HS, Randall E. Local degerming with providone-iodine. II. Prior to gingivectomy. *J Periodontol* 1974;45:870–872.
85. Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J Cardiol* 1984;54:797–801.
86. Delaye J, Etienne J, Feruglio GA, et al. Prophylaxis of infective endocarditis for dental procedures. Report of a Working Party of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1985;6:826–828.
87. Yin TP, Ellis R, Dellipiana AW. The incidence of bacteremia after outpatient Hurst bougienage in the management of benign esophageal stricture. *Endoscopy* 1983;15:289–290.
88. Ho H, Zuckerman MJ, Wasseem C. A prospective controlled study of the risk of bacteremia in emergency sclerotherapy of esophageal varices. *Gastroenterology* 1991;101:1642–1648.
89. Sullivan NM, Sutter VL, Mims MM, et al. Clinical aspects of bacteremia after manipulation of the genitourinary tract. *J Infect Dis* 1973;127:49–55.
90. Dajani AS, Bawdon RE, Berry MC. Oral amoxicillin as prophylaxis for endocarditis: what is the optimal dose? *Clin Infect Dis* 1994;18:157–160.
91. Rouse MS, Steckelberg JM, Brandt CM, et al. Efficacy of azithromycin or clarithromycin for the prophylaxis of viridans group streptococcus experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1673–1676.
92. Bayer AS, Nelson RJ, Slama TG. Current concepts in prevention of prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1990;97:1203–1207.
93. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. In: Kaye D, editor. *Infective Endocarditis*. 2nd edn New York: Raven Press 1992:225–249.
94. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA With the National Collaborative Endocarditis Study Group. *Staphylococcus aureus* endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:170–177.
95. Robbins MJ, Soeiro R, Frishman WH, et al. Right-sided valvular endocarditis. Etiology, diagnosis and an approach to therapy. *Am Heart J* 1986;111:128–135.

96. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 1997;95:1686–1744.
97. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936–2948.
98. Sochowksi RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:216–221.
99. Erbel R, Rohmann S, Drexler M, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J* 1988;9:43–53.
100. Mügge A, Daniel WG, Frank G, et al. 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.
101. Birmingham GD, Rahko PS, Ballantyne F. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1992;123:774–781.
102. Shapiro SM, Young E, De Guzman S, et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. *Chest* 1994;105:377–382.
103. Job FP, Franke S, Lethen H, et al. Incremental value of biplane and multiplane transesophageal echocardiography for the assessment of active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1995;75:1033–1037.
104. Lowry RW, Zoghbi WA, Baker WB, et al. Clinical impact of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1994;73:1089–1091.
105. Vuille C, Nidorf M, Weyman AE, et al. Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. *Am Heart J* 1994;128:1200–1209.
106. DeCastro S, d'Amati G, Cartoni D, et al. Valvular perforation in left-sided infective endocarditis: a prospective echocardiographic evaluation and clinical outcome. *Am Heart J* 1997;134:656–664.
107. Cziner DG, Rosenzweig BP, Katz ES, et al. Transesophageal versus transthoracic echocardiography for diagnosing mitral valve perforation. *Am J Cardiol* 1992;69:1495–1497.
108. Alam M, Sun I. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting ruptured mitral chordae tendineae. *Am Heart J* 1991;121:1819–1821.
109. Erbel R, Liu F, Ge J, et al. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J* 1995;16:588–602.
110. Daniel WG, Mügge A, Martin RP, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991;324:795–800.
111. Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP, et al. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. *Br Heart J* 1994;72:175–181.
112. Fernicola DJ, Roberts WC. Frequency of ring abscess and cuspal infection in active infective endocarditis involving bioprosthetic valves. *Am J Cardiol* 1993;72:314–323.
113. Choussat R, Thomas D, Isnard R, et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis. Clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. *Eur Heart J* 1999;20:232–241.
114. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, et al. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. *Circulation* 1992;86:353–362.
115. Afridi I, Apostolidou MA, Saad RM, et al. Pseudoaneurysms of the mitral-aortic intervalvular fibrosa: dynamic characterization using transesophageal echocardiographic and Doppler techniques. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:137–145.
116. Fisher EA, Estioko MR, Stern EH, et al. Left ventricular to left atrial communication secondary to a paraaortic abscess: color flow Doppler documentation. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:222–224.
117. Piper C, Hetzer R, Körfer F, et al. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis: the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J* 2002;23:79–86.
118. Gueret P, Vignon P, Fournier P, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of nonobstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. *Circulation* 1995;91:103–110.
119. Lengyel M. The impact of transesophageal echocardiography on management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 1997;6:204–211.
120. Freedberg RS, Goodkin GM, Perez JL, et al. Valve strands are strongly associated with systemic embolization: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1709–1712.
121. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano IL, et al. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1226–1230.
122. Winslow T, Foster E, Adams JR, et al. Pulmonary valve endocarditis: improved diagnosis with biplane transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:206–210.
123. Herrera CJ, Mehlman DJ, Hartz RS, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography for diagnosis of right-sided cardiac lesions. *Am J Cardiol* 1992;70:964–966.
124. Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA, et al. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994;89:2684–2687.
125. Victor F, De Place C, Camus C, et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart* 1999;81:82–87.
126. Kroll J. Arterial blood cultures. *Danish Medical Bull* 1965;9:131–133.
127. Horstkotte D. Mikrobiell verursachte Endokarditis. Darmstadt: Steinkopff 1995.
128. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:444–465.
129. Dunne WM, Nolte FS, Wilson ML. CUMITECH 1B: Blood Cultures III. Hindler JA, ed. Washington, DC: American Society for Microbiology 1997.
130. Pazin GJ, Saul S, Thompson E. Blood culture positivity. Suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. *Arch Int Med* 1982;142:263–268.
131. Gutschik E. The Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Microbiological recommendations for ESC Guidelines 31 the diagnosis and follow-up of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl. 3):S10–S16.
132. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, et al. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981;94:505–518.
133. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. The Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994;96:200–209.
134. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, et al. Assessing diagnostic criteria for active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1994;73:887–891.
135. Bayer AS, Ward JI, Ginzton LE, et al. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994;96:211–219.
136. Thalme A, Nygren AT, Julander I, et al. Classification of infective endocarditis by Duke's criteria and transesophageal echocardiography: a 1-year retrospective analysis. *Scand J Infect Dis* 1996;28:407–410.
137. Dodds GA, Sexton DJ, Durack DT, et al. The Duke Endocarditis Service. Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1996;77:403–407.
138. Heiro M, Nikoskelainen J, Hartiala JJ, et al. Diagnosis of infective endocarditis: sensitivity of the Duke vs. von Reyn criteria. *Arch Intern Med* 1998;158:18–24.
139. Stockheim JA, Chadwick EG, Kessler S, et al. Are the Duke criteria superior to the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis in children? *Clin Infect Dis* 1998;27:1451–1456.
140. Del Pont JM, De Cicco LT, Vartalitis C, et al. Infective endocarditis in children: clinical analysis and evaluation of two diagnostic criteria. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:1079–1086.
141. Olaison L, Hogevik H. Comparison of the von Reyn and Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis: a critical analysis of 161 episodes. *Scand J Infect Dis* 1996;28:399–406.
142. Hoen B, Selton-Suty A, Danchin N, et al. Evaluation of the Duke criteria versus the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1995;21:905–909.



143. Hoen B, Béguinot I, Rabaud C, et al. The Duke criteria for diagnosing infective endocarditis are specific: analysis of 100 patients with acute fever or fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1996;23:298–302.
144. Sekeres MA, Abrutyn E, Berlin JA, et al. An assessment of the usefulness of the Duke criteria for diagnosing active infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1185–1190.
145. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, et al. 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.
146. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023–2029.
147. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633–638.
148. 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.
149. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995;20:501–506.
150. Hardy DJ, Hulbert BB, Migneault PC. Time to detection of positive BacT/Alert blood cultures and lack of need for routine subculture of 5- to 7-day negative cultures. *J Clin Microbiol* 1992;30:2743–2745.
151. Doern GV, Davaro R, George M, et al. Lack of requirement for prolonged incubation of Septi-Chek blood culture bottles in patients with bacteremia due to fastidious bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;24:141–143.
152. Wilson ML, Mirrett S, Reller LB, et al. Recovery of clinically important microorganisms from in the BacT/Alert blood culture system does not require testing for seven days. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16:31–34.
153. Clarridge JE 3<sup>rd</sup>, Raich TJ, Pirwani D, et al. Strategy to detect and identify *Bartonella* species in routine clinical laboratory yields *Bartonella henselae* from human immunodeficiency virus-positive patients and unique *Bartonella* strain from his cat. *J Clin Microbiol* 1995;33:2107–2113.
154. Larson AM, Dougherty MJ, Nowowiejski DJ, et al. Detection of *Bartonella* (*Rochalimaea*) *quintana* by routine acridine orange staining of broth blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994;32:1492–1496.
155. Baorto E, Payne RM, Slater LN, et al. Culture-negative endocarditis caused by *Bartonella henselae*. *J Pediatr* 1998;132:1051–1054.
156. Bannatyne RM, Jackson MC, Memish Z. Rapid diagnosis of *Brucella* bacteremia by using the BACTEC 9240 system. *J Clin Microbiol* 1997;35:2673–2674.
157. Vivas C. Endocarditis caused by *Aspergillus niger*: case report. *Clin Infect Dis* 1998;27:1322–1323.
158. Tompkins LS, Roessler BJ, Redd SC, et al. *Legionella* prosthetic-valve endocarditis. *N Engl J Med* 1988;318:530–535.
159. Klingler K, Brändli O, Doerfler M, et al. Valvular endocarditis due to *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:435–437.
160. Spell DW, Szurgot JG, Greer RW, et al. Native valve endocarditis due to *Mycobacterium fortuitum* biovar *fortuitum*: case report and review. *Clin Infect Dis* 2000;30:605–606.
161. Ertl G, Schaal KP, Kochsiek K. Nocardial endocarditis of an aortic valve prosthesis. *Br Heart J* 1987;57:384–386.
162. Niehues R, Schlüter S, Kramer A, et al. Systemische Nocardia asteroides-Infektion mit Endokardbeteiligung unter immunsuppressiver Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 1996;121:1390–1395.
163. Zbinden R, Hany A, Lüthy R, et al. Antibody response in six HACEK endocarditis cases under therapy. *APMIS* 1998;106:547–552.
164. Kjerulf A, Tvede M, Hřiby N. Crossed immunoelectrophoresis used for bacteriological diagnosis in patients with endocarditis. *APMIS* 1993;101:746–752.
165. Burnie JP, Clark I. Immunoblotting in the diagnosis of culture negative endocarditis caused by streptococci and enterococci. *J Clin Pathol* 1995;48:1130–1136.
166. Etienne J, Ory D, Thouvenot D, et al. Chlamydial endocarditis: a report on ten cases. *Eur Heart J* 1992;13:1422–1426.
167. Mühlemann K, Matter L, Meyer B, et al. Isolation of *Coxiella burnetii* from heart valves of patients treated for Q fever endocarditis. *J Clin Microbiol* 1995;33:428–431.
168. Siegman-Igra Y, Kaufman O, Keysary A, et al. Q fever endocarditis in Israel and a worldwide review. *Scand J Infect Dis* 1997;29:41–49.
169. Günthard H, Hany A, Turina M, et al. *Propionibacterium acnes* as a cause of aggressive aortic valve endocarditis and importance of tissue grinding: case report and review. *J Clin Microbiol* 1994;32:3043–3045.
170. Cohen JI, Sloss LJ, Kundsir R, et al. Prosthetic valve endocarditis caused by *Mycoplasma hominis*. *Am J Med* 1989;86:819–821.
171. Woods GL, Wood RP, Shaw BW Jr. *Aspergillus* endocarditis in patients without prior cardiovascular surgery: report of a case in a liver transplant recipient and review. *Rev Infect Dis* 1989;11:263–272.
172. Jalava J, Kotilainen P, Nikkari S, et al. Use of the polymerase chain reaction and DNA sequencing for detection of *Bartonella quintana* in the aortic valve of a patient with culture-negative infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1995;21:891–896.
173. Goldenberger D, Künzli A, Vogt P, et al. Molecular diagnosis of bacterial endocarditis using broad-range PCR amplification and direct sequencing. *J Clin Microbiol* 1997;35:2733–2739.
174. Gubler JG, Kuster M, Dutly F, et al. Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease: report of four cases. *Ann Intern Med* 1999;131:112–116.
175. Goldenberger D, Altwegg M. Eubacterial PCR: contaminating DNA in primer preparations and its elimination by UV light. *J Microbiol Meth* 1995;21:27–32.
176. Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and  $\beta$ -lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1747–1753.
177. Kim WJ, Weinstein RA, Hayden MK. The changing molecular epidemiology and establishment of endemicity of vancomycin resistance in enterococci at one hospital over a 6-year period. *J Infect Dis* 1999;179:163–171.
178. French GL. Enterococci and vancomycin resistance. 32 ESC Guidelines. *Clin Infect Dis* 1998;27(Suppl. 1):S75–S83.
179. Weinstein L, Bruschi YL. Medical management. In: Weinstein L, Bruschi YL, editors. *Infective Endocarditis*. New York/Oxford: Oxford University Press 1996:256–304.
180. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. *Heart* 1998;79:207–210.
181. Shanson DC. New guidelines for the antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:292–296.
182. Wilson WR. The Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy. Antibiotic treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and other streptococci. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl. 3):S17–S26.
183. Pollock AA, Tee PE, Patel IH, et al. Pharmacokinetic characteristics of intravenous ceftriaxone in normal adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:816–823.
184. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, et al. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992;267:264–267.
185. Core Date Sheet. Ceftriaxone. (1.2) Basel: Roche 1997.
186. Hedstrom SA. @Teicoplanin vs. vancomycin in severe gram-positive infection – a multicentre Scandinavian trial. 7<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 30-3-1995. 1995:A760.
187. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989;159:938–944.
188. Bayer AS, Crowell D, Nast CC, et al. Intravegetation antimicrobial distribution in aortic endocarditis analyzed by computer-generated model. Implications for treatment. *Chest* 1990;97:611–617.
189. Bugnon D, Potel G, Xiong YQ, et al. In vivo antibacterial effects of simulated human serum profiles of once-daily versus thrice-daily dosing of amikacin in a *Serratia marcescens* endocarditis experimental model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1164–1169.

190. Francioli P, Ruch W, Stambouliau 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.
191. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillinsusceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998;27:1470–1474.
192. Saleh-Mghir A, Cremieux AC, Vallois JM, et al. Optimal aminoglycoside dosing regimen for penicillin-tobramycin synergism in experimental *Streptococcus adiacens* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2403–2407.
193. Brandt CM, Warner CB, Rouse MS, et al. Effect of gentamicin dosing interval on efficacy of penicillin or ceftriaxone treatment of experimental endocarditis due to penicillin-susceptible, ceftriaxonetolerant viridans group streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2901–2903.
194. Blatter M, Flückiger U, Entenza J, et al. Simulated human serum profiles of one daily dose of ceftriaxone plus netilmicin in treatment of experimental streptococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1971–1976.
195. Fantin B, Carbon C. Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment of *Enterococcus faecalis*-induced experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2387–2391.
196. Hessen MT, Pitsakis PG, Levison ME. Absence of a postantibiotic affect in experimental *Pseudomonas* endocarditis treated with imipenem, with or without gentamicin. *J Infect Dis* 1988;158:542–548.
197. Hessen MT, Pitsakis PG, Levison ME. Postantibiotic effect of penicillin plus gentamicin versus *Enterococcus faecalis* in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:608–611.
198. Karchmer AW. Issues in the treatment of endocarditis caused by viridans streptococci. In: Bisno AL, editor. *Treatment of Infective Endocarditis*. New York: Grune & Stratton 1981:31–59.
199. Wilson WR, Geraci JE. Antimicrobial therapy for penicillin-sensitive streptococcal infective endocarditis: two-week regimens. In: Bisno AL, editor. *Treatment of Infective Endocarditis*. New York: Grune & Stratton 1981:61–73.
200. Moellering RCJ. Antimicrobial susceptibility of enterococci: in vitro studies of the action of antibiotics alone and in combination. In: Bisno AL, editor. *Treatment of Infective Endocarditis*. New York: Grune & Stratton 1981:81–96.
201. Roberts SA, Lang SDR, Ellis-Pegler SB. Short-course treatment of penicillin susceptible viridans streptococcal infective endocarditis with penicillin and gentamicin. *Infect Dis Clin Pract* 1993;2:191–194.
202. Renneberg J, Niemann LL, Gutschik E. Antimicrobial susceptibility of 278 streptococcal blood isolates to seven antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:135–140.
203. Moellering RCJ. Treatment of endocarditis caused by resistant streptococci. In: Horstkotte D, Bodnar E, editors. *Infective Endocarditis*. Aylesbury: ICR Publishers 1991;102–109.
204. South R. Retrospective study of teicoplanin as home continuation of hospital-initiated therapy. *Int J Antimicrob Agents* 1998;9:219–225.
205. Nathwani D, Conlon C. On behalf of the OHPAT UK Workshop. Outpatient and home parenteral antibiotic therapy (OHPAT) in the UK: a consensus statement by a working party. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:537–551.
206. Francioli PB, Stambouliau D. The Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy. Outpatient treatment of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl. 3):S47–S55.
207. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, et al. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001;10:703–711.
208. Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital 1980 – 1990. A review of 210 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:90–102.
209. Siddiqi S, Missri J, Silverman DI. Endocarditis in an urban hospital in the 1990s. *Arch Intern Med* 1996;156:2454–2458.
210. Fowler VG Jr, Sanders LL, Kong LK, et al. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: 59 prospectively identified cases with follow-up. *Clin Infect Dis* 1999;28:106–114.
211. Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, et al. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 10-year experience in Denmark. *Arch Intern Med* 1999;159:462–469.
212. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, et al. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:473–475.
213. Lessing MP, Crook DW, Bowler IC, et al. Native valve endocarditis caused by *Staphylococcus lugdunensis*. *QMJ* 1996;89:855–858.
214. Freeman R. Prevention of prosthetic valve endocarditis. *J Hosp Inf* 1995;30(Suppl):44–53.
215. Rahal JJ. Preventing second-generation complications due to *Staphylococcus aureus*. *Arch Int Med* 1989;149:503–504.
216. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis: laboratory and clinical basis for antibiotic therapy. *Am J Med* 1985;78(Suppl. B):116–127.
217. Bayer AS. Infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1993;17:313–322.
218. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1227–1231.
219. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998;98:1949–1984.
220. Sanabria TJ, Alpert JS, Goldberg R, et al. Increasing frequency of staphylococcal infective endocarditis. Experience at a university hospital, 1981 through 1988. *Arch Intern Med* 1990;150:1305–1309.
221. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991;115:674–680.
222. Etienne J, Eykin SJ. Increase in native valve endocarditis caused by coagulase-negative staphylococci. An Anglo-French clinical and microbiological study. *Br Heart J* 1990;64:381–384.
223. Arber N, Militianu A, Ben-Yehuda A, et al. Native valve *Staphylococcus epidermidis* endocarditis: report of seven cases and review of the literature. *Am J Med* 1991;90:758–762.
224. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. ESC Guidelines 33. *JAMA* 1995;274:1706–1713.
225. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. *Staphylococcus epidermidis* prosthetic valve endocarditis: microbiological and clinical observations as guides to therapy. *Ann Intern Med* 1983;98:447–455.
226. Rouse MS, Wilcox RM, Henry NK, et al. Ciprofloxacin therapy of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:273–276.
227. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, et al. Prosthetic valve endocarditis: analysis of factors affecting the outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:776–783.
228. Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, et al. Prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:155–161.
229. Gutschik E. New developments in the treatment of infective endocarditis and infective cardiovascularitis. *Int J Antimicrobial Agents* 1999;13:79–83.
230. Berbari EJ, Cockerill FR 3<sup>rd</sup>, Steckelberg JM. Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganisms. *Mayo Clin Proc* 1997;72:532–542.
231. Wieland M., Lederman MM, Kline-Kling C, et al. Left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. A report of 10 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:180–189.
232. Komshian SV, Tablan OC, Palutke W, et al. Characteristics of leftsided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa* in the Detroit Medical Center. *Rev Infect Dis* 1990;12:693–702.
233. Francioli PB. Ceftriaxone and outpatient treatment of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:97–115.
234. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:518–553.

235. Hallum JL, Williams TW Jr. Candida endocarditis. In: Bodey GP, editor. *Candidiasis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. New York: Raven Press 1993:57–69.
236. Ellis M. Fungal endocarditis. *J Infect* 1997;35:99–103.
237. Muehrcke DD, Lytle BW, Cosgrove DM. Surgical and long-term antifungal therapy for fungal prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1995;60:538–543.
238. Chastre J, Trouillet JL. Early infective endocarditis on prosthetic valves. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl. B):32–38.
239. Piper C, Körfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;85:590–593.
240. Lutwick LI, Vaghjimal A, Connolly MW. Postcardiac surgery infections. *Crit Care Clin* 1998;14:221–250.
241. Schaff H, Carrel T, Steckelberg JM, et al. Artificial Valve Endocarditis Reduction Trial (AVERT): protocol of a multicenter randomized trial. *J Heart Valve Dis* 1999;8:131–139.
242. Smart FW, Naftel DC, Constanzo MR, et al. Risk factors for early cumulative and fatal infections after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:329–341.
243. Rupp ME, Archer GL. Hemagglutination and adherence to plastic by *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun* 1992;60:4322–4327.
244. Jara FM, Toledo-Pereya L, Lewis JW Jr, et al. The infected pacemaker pocket. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:298–300.
245. Arber N, Pras E, Copperman Y, et al. Pacemaker endocarditis: report of 44 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:229–305.
246. Smith PN, Vidaillet HJ, Hayes JJ, et al. Infections with nonthoracotomy implantable cardioverter defibrillators: can these be prevented? Endotak Lead Clinical Investigators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:42–55.
247. Herman DJ, Gerding DN. Screening and treatment of infections caused by resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:215–219.
248. Heimberger TS, Duma RJ. Infections of prosthetic valves and cardiac pacemakers. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3:221–249.
249. Camus C, Lepout C, Raffi F, et al. Sustained bacteremia in 26 patients with a permanent endocardial pacemaker: assessment of wire removal. *Clin Infect Dis* 1993;17:46–55.
250. Klug D, Lacroix D, Savoye C, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997;95:2098–2107.
251. Mull DH, Wait MA, Page RL, et al. Importance of complete system removal of infected cardioverter-defibrillators. *Ann Thorac Surg* 1995;60:704–706.
252. Fischer SA, Trenholme GW, Costanzo MR, et al. Infectious complications in left ventricular assist device recipients. *Clin Infect Dis* 1997;24:18–23.
253. Holman WL, Murrach CP, Ferguson ER, et al. Infections during extended circulatory support: University of Alabama at Birmingham experience 1989–1994. *Ann Thorac Surg* 1996;61:366–373.
254. Spratt KA, Blumberg EA, Wood CA, et al. Infections of implantable cardioverter defibrillators: approach to management. *Clin Infect Dis* 1993;17:679–685.
255. McCarthy PM, Schmitt SK, Vargo RL, et al. Implantable LVAD infections: implications for permanent use of the device. *Ann Thorac Surg* 1996;61:359–373.
256. Kearney RA, Eisen HJ, Wolf JE. Nonvalvular infections of the cardiovascular system. *Ann Intern Med* 1994;121:219–230.
257. 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.
258. Haverkos HW, Lange WR. Serious infections other than human immunodeficiency virus among intravenous drug abusers. *J Infect Dis* 1990;0:894–902.
259. Levine DP, Sobel JD. Infections in intravenous drug abusers. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone 1995:2696–2709.
260. Bayer AS, Norman DC. Valve-site specific pathogenic differences between right-sided and left-sided bacterial endocarditis. *Chest* 1990;98:200–205.
261. Crane LR, Levine DP, Zervos MJ, et al. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors and empiric therapy. *Rev Infect Dis* 1986;8:364–373.
262. 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.
263. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, et al. Selective survival in pentazocine and tripeleminamine of *Pseudomonas aeruginosa* serotype 011 from drug addicts. *J Infect Dis* 1985;151:209–216.
264. Bisbe J, Miró JM, Latorre X, et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin. Report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;15:910–923.
265. Chambers HF, Miller T, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 1988;109:619–624.
266. Rubinstein E, Carbon C. The Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Staphylococcal endocarditis – recommendations for therapy. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl. 3):S27–S33.
267. 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.
268. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992;117:560–566.
269. Fortún J, Pérez-Molina JA, Anón MT, et al. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:525–528.
270. Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, et al. 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.
271. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, et al. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1996;22:40–45.
272. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996;101:68–76.
273. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, et al. Effectiveness of cloxacillin with or without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:969–974.
274. Ribera E, Miró JM, Cortés E, et al. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. 34 ESC Guidelines. *Arch Intern Med* 1998;158:2043–2050.
275. Lemma M, Vanelli P, Beretta L, et al. Cardiac surgery in HIV-positive intravenous drug addicts: influence of cardiovascular bypass on the progression to AIDS. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992;40:279–282.
276. Aris A, Pomar JL, Saura E. Cardiopulmonary bypass in HIV-positive patients. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1104–1108.
277. Longo LD. Maternal blood volume and cardiac output during pregnancy: a hypothesis of endocrinologic control. *Am J Physiol* 1983;245:R720–R729.
278. Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease*. 5th edn Philadelphia: Saunders 1997:1843–1864.
279. Harenberg J. Antikoagulation bei Patienten mit Herzklappenersatz in der Schwangerschaft. *Z Kardiol* 1998;87(Suppl. 4):63–67.
280. Morgan DJ. Drug exposition in mother and fetus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:869–873.
281. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokin* 1997;33:328–343.
282. Heinonen CP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA: Littleton Publishing Sciences Group 1977.
283. Martens MG. Cephalosporins. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989;16:291–304.
284. Dashe JS, Gilstrap LC. Antibiotic use in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:617–629.
285. Reyes MP, Ostrea EM Jr, Cabinian AE, et al. Vancomycin during pregnancy: does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:977–981.
286. King CT, Rogers PD, Cleary JD, et al. Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1998;27:1151–1160.

287. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1645–1650.
288. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, et al. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med* 1994;96:451–456.
289. Olaison L, Hogevik H, Alestig K. Fever, C-reactive protein, and other acute-phase reactants during treatment in infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1992;157:885–892.
290. Blumberg EA, Robbins N, Adimora A, et al. Persistent fever in association with infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992;15:983–990.
291. McCartney AC, Vorange GV, Pringle SD, et al. Serum C-reactive protein in infective endocarditis. *J Clin Pathol* 1988;41:44–48.
292. Neffel KA, Hauser SP, Muller MR. Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by beta-lactam antibiotics. *J Infect Dis* 1985;152:90–98.
293. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, et al. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998;49:96–101.
294. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, et al. Neurological complications of endocarditis: a 12-year experience. *Neurology* 1989;39:173–178.
295. Hart RG, Foster JW, Luther MF, et al. Stroke in infective endocarditis. *Stroke* 1990;21:695–700.
296. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M, et al. ZNS-Beteiligung bei akuter Endokarditis. In: Prange H, Bitsch A, editors. Bakterielle ZNS-Erkrankungen bei systemischen Infektionen. Darmstadt: Steinkopff 1997:45–63.
297. Weinstein L. Life-threatening complications of infective endocarditis and their management. *Arch Intern Med* 1986;146:953–957.
298. Humphrey PR, Harrison MJ. How often can an embolic stroke be diagnosed clinically? A clinicopathological correlation. *Postgrad Med J* 1985;61:1039–1042.
299. DiSalvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069–1076.
300. Ting W, Silverman N, Levitsky S. Valve replacement in patients with endocarditis and cerebral septic emboli. *Ann Thorac Surg* 1991;51:18–21.
301. Taams MA, Gussenhoven EJ, Bos E, et al. Enhanced morphological diagnosis in infective endocarditis by transoesophageal echocardiography. *Br Heart J* 1990;63:109–113.
302. Buda AJ, Zotz RJ, LeMire MS, et al. Prognostic significance of vegetations detected by two-dimensional echocardiography in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986;112:1291–1296.
303. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1191–1199.
304. 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.
305. Horstkotte D. Endocarditis: epidemiology, diagnosis and treatment. *Z Kardiol* 2000;89(Suppl. 4):IV-2–IV-11.
306. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992;12:446–452.
307. De Castro S, Magni G, Beni S, et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997;80:1030–1034.
308. Espersen F, Frimodt-Moller N. Staphylococcus aureus endocarditis. A review of 119 cases. *Arch Intern Med* 1986;146:1118–1121.
309. Jaffe WM, Morgan DE, Pearlman AS, et al. Infective endocarditis, 1983–1988: echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1227–1233.
310. Ford I, Douglas I. The role of platelets in infective endocarditis. *Platelets* 1997;8:285–294.
311. Nicolau DP, Marangos MN, Nightingale CH, et al. Influence of aspirin on development and treatment of experimental Staphylococcus aureus endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1748–1751.
312. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, et al. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination and frequency of embolic events in experimental Staphylococcus aureus endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation* 1999;99:2791–2797.
313. Levison ME, Carrizosa J, Tanphaichitra D, et al. Effect of aspirin on thrombogenesis and on production of experimental aortic valvular Streptococcus viridans endocarditis in rabbits. *Blood* 1977;49:645–650.
314. Boles JM, Michelet C, Garo B, et al. Neurological complications of infective endocarditis. In: Horstkotte D, Bodnar E, editors. Infective Endocarditis. London: ICR 1991:34–38.
315. Larbalestier RJ, Kinchla NM, Aranki SF, et al. Acute bacterial endocarditis. Optimizing surgical results. *Circulation* 1992;86(Suppl. 2):68–74.
316. Parrino PE, Kron IL, Ross SD, et al. Does a focal neurologic deficit contraindicate operation in a patient with endocarditis? *Ann Thorac Surg* 1999;67:59–64.
317. Nandakumar R, Raju G. Isolated tricuspid valve endocarditis in non-addicted patients: a diagnostic challenge. *Am J Med Sci* 1997;314:207–212.
318. Panidis IP, Kotler MN, Mintz GS, et al. Right heart endocarditis: clinical and echocardiographic features. *Am Heart J* 1984;107:759–764.
319. Chambers HF, Morris DL, Tauber MG, et al. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. *Ann Intern Med* 1987;106:833–836.
320. Robbins MJ, Frater RW, Soeiro R, et al. Influence of vegetation size on clinical outcome of right-sided infective endocarditis. *Am J Med* 1986;80:165–171.
321. Moon MR, Stinson EB, Miller DC. Surgical treatment of endocarditis. *Progr Cardiovasc Dis* 1997;40:239–264.
322. Horstkotte D, Schulte HD, Niehues R, et al. Diagnostic and therapeutic considerations in acute, severe mitral regurgitation: experience in 42 consecutive patients entering the intensive care unit with pulmonary edema. *J Heart Valve Dis* 1993;2:512–522.
323. Cohn LH, Koster JK, VandeVanter S, et al. The in-hospital risk of rereplacement of dysfunctional mitral and aortic valves. *Circulation* 1982;66(Suppl. 1):I-153–I-156.
324. Borow K, Green LH, Mann T, et al. End-systolic volume as a predictor of postoperative left ventricular performance in volume overload from valvular regurgitation. *Am J Med* 1980;68:655–663.
325. Horstkotte D, Strauer BE. Intensivmedizinische Probleme in Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 1992;17:6–17.
326. Arbulu A, Asfaw I. Tricuspid valvectomy without prosthetic replacement. Ten years of clinical experience. *ESC Guidelines* 35. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:684–691.
327. Aranki SF, Adams DH, Rizzo RJ, et al. Determinants of early mortality and late survival in mitral valve endocarditis. *Circulation* 1995;92(Suppl. II):II143–II149.
328. Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A. Glomerulonephritis rapidement progressives d'origine infectieuse. *Ann Med Interne* 1993;144:308–310.
329. Korman TM, Spelman DW, Perry GJ, et al. Acute glomerulonephritis associated with acute Q fever: case report and review of the renal complications of Coxiella burnetii infections. *Clin Infect Dis* 1998;26:359–364.
330. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, et al. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995;108:688–694.
331. Kopelman HA, Graham BS, Forman MB. Myocardial abscess with complete heart block complicating anaerobic infective endocarditis. *Br Heart J* 1986;56:101–104.
332. Weisse AB, Khan MY. The relationship between new cardiac conduction defects and extension of valve infection in native valve endocarditis. *Clin Cardiol* 1990;13:337–345.
333. Fredenrich A, Jourdan J, Gibelin P. Ventricular arrhythmias disclosing myocardial abscess in infectious mitro-aortic endocarditis. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1990;39:531–533.
334. DiNubile MJ. Heart block during bacterial endocarditis: a review of the literature and guidelines for surgical intervention. *Am J Med Sci* 1984;287:30–32.
335. Thery CL, Folliot JP, Gosselin B, et al. Atrioventricular blocks of bacterial endocarditis. 8 cases comprising histological study of the conduction system. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1977;70:15–23.

336. Dunn HM, McComb JM, Adgey AA. Aortic valve endocarditis complicated by complete heart block. *Int J Cardiol* 1984;5:98–101.
337. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, et al. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1986;58:1213–1217.
338. Mansur AJ, Grinberg M, da Luz PL, et al. The complications of infective endocarditis. A reappraisal in the 1980's. *Arch Intern Med* 1992;152:2428–2432.
339. Truninger K, Altenhofer Jost CH, Seifert B, et al. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone. *Heart* 1999;82:714–720.
340. Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT, et al. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J* 2001;141:78–86.
341. Pansini S, di Summa M, Patane F, et al. Risk of recurrence after reoperation for prosthetic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis* 1997;6:84–87.
342. McGiffin DC, Galbraith AJ, McLachlan GJ, et al. Aortic valve infection. Risk factors for death and recurrent endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:511–520.
343. Stein A, Raoult D. Q fever endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl. B):19–23.
344. Delahaye F, Ecochard R, de Gevigney G, et al. The long term prognosis of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl. B):48–53.
345. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, et al. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1737–1741.
346. Horstkotte D, Bircks W, Loogen F. Infective endocarditis of native and prosthetic valves – the case for prompt surgical intervention? A retrospective analysis of factors affecting survival. *Z Kardiol* 1986;75(Suppl 2):168–182.
347. Middlemost S, Wisenbauch T, Meyerowitz NC, et al. A case for early surgery in native left sided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:663–667.
348. Rocchiccioli C, Chastre J, Lecompte Y, et al. Prosthetic valve endocarditis. The case for prompt surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:784–789.
349. Al Jubair K, Al Fagih MR, Ahsmeg A, et al. Cardiac operations during active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:487–490.
350. Verheul H, Van den Brink RB, van Vreeland T, et al. Effects of changes in management of active infective endocarditis on outcome in a 25-year period. *Am J Cardiol* 1993;72:682–687.
351. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:324–339.
352. Gandjbakhch I, Jault F. Chirurgie des endocardites infectieuses. *Rev Prat* 1998;48:523–527.
353. Aranki SF, Santini F, Adams DH, et al. Aortic valve endocarditis. Determinants of early survival and late morbidity. *Circulation* 1994;90(Suppl. II):175–182.
354. Tingleff J., Egeblad H, Gotzsche CO, et al. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995;130:93–100.
355. Tornos MP, Permyer-Miralda G, Olona M, et al. Long term complications of native valve infective endocarditis in non addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992;117:567–572.
356. Steckelberg JM, Melton LJ, Ilstrup DM, et al. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am J Med* 1990;88:582–588.
357. Rohmann S, Seifert T, Erbel R, et al. Identification of abscess formation in native-valve infective endocarditis using transesophageal echocardiography: implications for surgical treatment. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991;39:273–280.
358. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ, et al. Thirty-day mortality and long-term survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:156–164.
359. Vlessis AA, Khaki A, Grunkemeier GL, et al. Risk, diagnosis and management of prosthetic valve endocarditis: a review. *J Heart Valve Dis* 1997;6:443–465.
360. Trouillet JL, Hoen B, Battik R, et al. Splenic involvement in infectious endocarditis. Association for the Study and Prevention of Infectious Endocarditis. *Rev Med Intern* 1999;20:258–263.
361. Heinle S, Wilderman N, Harrison K, et al. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active native endocarditis. Duke Endocarditis Service. *Am J Cardiol* 1994;74:799–801.
362. Mügge A. Echocardiography detection of cardiac valve vegetations and prognosis implications. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:877–898.
363. Grover FL, Cohen DJ, Oprian C, et al. Determinants of the occurrence of and of survival from prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:207–214.
364. Ramsdale DR, Bray CL, Bennett DH, et al. Routine coronary angiography is unnecessary in all patients with valvular heart disease. *Z Kardiol* 1986;75(Suppl. 2):61–67.
365. Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol* 1990;30:87–89.
366. Salem DN, Daudelin HD, Levine HJ, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 2001;119:207S–219S.
367. Gonzalez-Lavin L, Lise M, Ross D. The importance of the 'jet lesion' in bacterial endocarditis involving the left heart. Surgical considerations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;59:185–192.
368. Stewart WJ. Intraoperative echocardiography. In: Topol EJ, editor. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998:1497–1525.
369. Jault F, Gandjbakhch I, Chastre JC, et al. Prosthetic valve endocarditis with ring abscesses. Surgical management and long term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:1106–1113.
370. David TE. Surgical management of aortic root abscess. *J Card Surg* 1997;12:262–269.
371. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, et al. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1177–1182.
372. Prat A, Fabre OH, Vincentelli A, et al. Ross operation and mitral homograft for aortic and tricuspid valve endocarditis. 36 ESC Guidelines. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1450–1452.
373. Haydock D, Barratt Boyes B, Macedo T, et al. Aortic valve replacement for active infective endocarditis in 108 patients. A comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:130–139.
374. Guerra JM, Tornos MP, Parmanyer-Miralda G, et al. Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart* 2001;86:63–68.
375. Danielson GK, Titus JL, Dusshane JW. Successful treatment of aortic valve endocarditis and aortic root abscess by insertion of prosthetic valve in ascending aorta and placement of bypass grafts to coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;67:443–449.
376. Nataf P, Jault F, Dorent R, et al. Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl. B):99–102.
377. Cabrol C, Gandjbakhch I, Pavie A. Surgical treatment of ascending aortic pathology. *J Card Surg* 1988;3:167–180.
378. David TE, Feindel CM. Reconstruction of the mitral annulus. *Circulation* 1987;76(Suppl III):102–107.
379. Yee ES, Khonsari S. Rightsided infective endocarditis: valvuloplasty, valvectomy or replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1989;30:744–748.
380. Sons H, Dausch W, Kuh JH. Tricuspid valve repair in right-sided endocarditis. *J Heart Valve Dis* 1997;6:636–641.
381. Wilson WR, Nichols DR, Thompson RL, et al. Infective endocarditis: therapeutic considerations. *Am Heart J* 1980;100:689–693.
382. Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I. Surgical treatment of intractable right-sided endocarditis in drug addicts: 25 years' experience. *J Heart Valve Dis* 1993;2:129–137.
383. Pomar JL, Mestres CO, Paré JC, et al. Management of persistent endocarditis with transplantation of cryopreserved mitral homografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1460–1463.

- 
384. Allen MD, Slachman F, Eddy AC, et al. Tricuspid valve repair for tricuspid valve endocarditis: tricuspid valve 'recycling'. *Ann Thorac Surg* 1991;51:593–598.
385. Carrel T, Nguyen T, Kipfer B, et al. Definitive cure of recurrent prosthetic endocarditis using silver-coated St. Jude Medical heart valves: a preliminary case report. *J Heart Valve Dis* 1998;7:531–533.
386. Kuyvenhoven JP, Van Rijk Zwikker GL, et al. Prosthetic valve endocarditis: analysis of risk factors for mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:420–424.
387. Klug D, Lacroix D, Savoye C, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997;95:2098–2107.
388. Leprince P, Nataf P, Cacoub P, et al. Septicemia and endocarditis related to transvenous pacing leads of pacemakers: surgical indications and results. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995;88:241–246.
389. Nihoyannopoulos P, Oakley CM, Exadactylos N, et al. Duration of symptoms and the effect of a more aggressive surgical policy: two factors affecting prognosis of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1985;6:380–390.
390. Tornos P, Almirante B, Olona M, et al. Clinical outcome and long term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *ESC Guidelines* 37. *Clin Infect Dis* 1997;24:381–386.