

Infekční endokarditida v současnosti

Michal Pazderník

Klinika kardiologie, IKEM, Praha

Podle nově dostupných dat se zdá, že incidence infekční endokarditidy (IE) stále mírně roste, a to až k 15 případům na 100 000 obyvatel. Pro stále extrémně vysokou četnost komplikací a úmrtnost vyžaduje diagnostika a léčba infekční endokarditidy (IE) komplexní multidisciplinární přístup, proto je úloha „Endocarditis týmu“ stěžejní. Nezastupitelnou roli má v diagnostice IE výpočetní tomografie (CT), magnetická rezonance (MR) a nukleární zobrazovací metody (18-FDG PET/CT a SPECT). Všechny tyto zobrazovací metody jsou součástí modifikovaných kritérií pro diagnostiku IE. Kultivačně-negativní endokarditida (KNE) je zodpovědná za stále se zvětšující skupinu pacientů léčených s diagnózou IE. V české populaci byla dokumentována až v 25,5 % všech případů. IE srdečních implantabilních systémů je spojena s významnou mortalitou, morbiditou a finanční zátěží. V souvislosti s exponenciálním růstem perkutánních intervenčních výkonů, obzvláště pak transkatérové implantace aortální chlopně (TAVI), jsme také svědky významného nárůstu TAVI-IE, jejíž léčba je náročná a spojená s mortalitou až 36 %. Klinická studie POET změnila pohled na dosavadní paradigma antibiotické (ATB) léčby IE, jelikož prokázala, že po počáteční intravenózní fázi může až 25 % pacientů dokončit léčbu pomocí perorální ATB terapie v domácím prostředí. Význam časného operačního výkonu na přežívání pacientů je nesporný, neprovedení operace u pacientů, kteří splňují indikační kritéria k jejímu provedení, představuje nezávislý prediktor celkové mortality.

Klíčová slova: endokarditida, profylaxe, zobrazovací metody, léčba, mortalita.

Current trends in infective endocarditis

According to recently published data, the incidence of infective endocarditis (IE) has been increasing, up to 15 cases per 100,000 population. Due to the still extremely high rate of complications and mortality, the diagnosis and treatment of IE require a comprehensive multidisciplinary approach, hence the role of the “Endocarditis Team” in the treatment of this disease is essential. The use of computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and nuclear imaging methods (18-FDG PET/CT and SPECT) plays an important role, as these imaging modalities have become part of the diagnostic criteria. Blood culture-negative endocarditis is documented in the Czech population in up to 25.5% of all IE cases and deserves further evaluation. Cardiac device-related infective endocarditis (CDRIE) is associated with significant mortality, morbidity, and financial burden. Due to the exponential growth of percutaneous interventions, we have also witnessed a significant increase in transcatheter aortic valve implantation-related IE (TAVI-IE) which is associated with a mortality rate of up to 36%. The POET trial has changed the view on the paradigm of antibiotic (ATB) treatment for IE, as it showed that, after the initial phase of intravenous treatment, as many as 25% of patients can complete IE treatment with oral ATB therapy at home. The importance of early surgery for patient survival is indisputable; failure to perform surgery in patients who meet the indication criteria for its performance is an independent predictor of overall mortality.

Key words: endocarditis, prophylaxis, imaging modalities, treatment, mortality.

Epidemiologie

Infekční endokarditida (IE) je onemocnění, které ve svém výskytu vykazuje významné mezinárodní rozdíly, současně se také

mění v čase jeho incidence. Roční výskyt IE se na začátku tohoto století odhadoval na přibližně 3–10 případů na 100 000 obyvatel (1–3). Výskyt IE se však v posledních letech

zvýšil a dosahuje až k 15 případům na 100 000 obyvatel (4). Poslední vydaná guidelines Evropské kardiologické společnosti (ESC) k diagnostice a léčbě IE znovu potvrdila vý-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Pazderník, Ph.D., FESC, michal.pazdernik@ikem.cz

Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog. 2022;21(1):27-34

Článek přijat redakcí: 2. 1. 2022

Článek přijat k publikaci: 4. 2. 2022

razné omezení antibiotické profylaxe (AP) u vysoce rizikových pacientů nebo dokonce její úplné vynechání (5). Podle jedné z velkých metaanalýz byl celkový rozsah případů IE před aktualizací těchto doporučení 5,0 až 12,4 případů na 100 000 lidí a 7,0 až 14,3 případů na 100 000 lidí po jejich aktualizaci (6).

Průměrný věk byl v recentně vydaném velkém multicentrickém registru ESC-EORP EURO ENDO, zahrnujícím 3 116 pacientů s IE z celého světa, $59,25 \pm 18,03$ let. Muži v této kohortě pacientů tvořili 68,9 % celé populace (7). V posledních letech dochází k postupnému nárůstu počtu případů IE asociovaných s poskytovanou zdravotní péčí, které dnes tvoří téměř 33 % všech případů IE (7). Mortalita se v posledních letech výrazněji nemění a v závislosti na geografické poloze a typu IE (IE postihující nativní chlopně, chlopní protézy, srdeční implantabilní systémy) se pohybuje mezi 15–25 % (5, 7).

Prevence IE

ESC již v roce 2009 výrazně omezila indikace antibiotické (ATB) profylaxe IE (8). NICE doporučení z Velké Británie antibiotickou profylaxi od roku 2008 dokonce zrušila úplně (9). Od této doby se pokoušelo několik studií analyzovat změnu výskytu IE ve vztahu ke změně těchto doporučení. Následné epidemiologické studie však nepřinesly jednoznačné výsledky a nelze tedy proto jasně říci, jestli rozvolnění ATB profylaxe u rizikových invazivních výkonů vedlo k nárůstu epizod IE (10, 11).

Pacienti s vysokým rizikem rozvoje IE jsou:

1. pacienti s anamnézou IE v minulosti,
2. pacienti s chlopní protézou nebo protetickým či bioprotetickým materiálem použitým při operaci chlopně; pacienti po transkatérové implantaci aortální a pulmonální chlopně, pacienti po transkatetrizačních výkonech na mitrální a trikuspidální chlopni (MitraClip, TriClip atd.),
3. pacienti s neléčenou cyanotickou vrozenou srdeční vadou (VSV), pacienti s VSV s pooperačně přítomnými paliativními zkraty, konduity nebo jinými protézami.

ATB profylaxe by měla být zvážena pouze u těchto pacientů s vysokým rizikem vzniku IE a jen před dentálními výkony, které vyžadují manipulaci s gingivální nebo periapikální

oblastí zubu nebo perforaci sliznice dutiny ústní. Od vydání posledních guidelines ESC v roce 2015 nebyla publikována žádná nová přesvědčivá data, která by ospravedlnila předepisování profylaktické ATB terapie před jinými invazivními výkony než dentálními (gastroenterální, urologické, respirační, kožní atd.) (5). Profylaxe, resp. léčba ATB se doporučuje u těchto non-dentálních invazivních výkonů pouze v přítomnosti jejich aktivní, dosud neléčené infekce.

U pacientů podstupujících implantaci chlopní protézy, jakéhokoli typu protetického materiálu/okluderu nebo srdečního implantabilního systému (CIED – cardiac implantable electronic device) by měla být zvážena peroperační ATB profylaxe z důvodu zvýšeného rizika rozvoje infekce (5). U pacientů indikovaných k transkatérové implantaci aortální chlopně (TAVI) nově Mezinárodní společnost pro kardiovaskulární infekční choroby doporučuje úpravu profylaxe, a to místo intravenózního (i. v.) cefalosporinu na například amoxicilin/klavulanát s cílem pokrytí enterokoků, jelikož tento druh u starších lidí často kolonizuje třísla (12). Samozřejmostí je předoperační screening nosního nosičství *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) či vyloučení možného odontogenního zdroje infekce před elektivním kardiologickým (KCH) výkonem.

Úloha „Endocarditis teamu“ a center pro diagnostiku a léčbu IE

Význam tzv. „Endocarditis teamu“ (ET) na diagnostiku, léčbu a přežívání pacientů s IE je nesporný a byl prokázán v řadě observačních studií. Vytvoření těchto multidisciplinárních týmů vedlo k časnější diagnóze onemocnění a jeho komplikací, uniformní ATB léčbě a optimalizovanému načasování KCH léčby (13–16). Jeho důležitost byla proto také ukořtena v guidelines ESC a American College of Cardiology (ACC) (5, 17).

Centra pro diagnostiku a léčbu IE by měla zahrnovat kardiolog se zaměřením na zobrazovací metody a chlopní vady srdce, radiology se zkušenostmi s multimodálním srdečním zobrazováním (výpočetní tomografie – CT, magnetická rezonance – MR), specialisty na nukleární medicínu, kardiovaskulární chirurgy, kardio anesteziology, mikro-

biology, infektology či nově také specialisty na ambulantní parenterální antibiotickou (ATB) terapii. Další neméně důležitou součástí týmu jsou kardiologové/chirurgové se zkušenostmi v oblasti extrakce implantabilních systémů, intervenční kardiologové, neurologové a neurochirurgové, farmakologové a patologové. Od ET se očekává, že se bude pravidelně scházet a bude postupovat dle platných standardních diagnostických a léčebných postupů.

Pacienti s nekomplikovanými epizodami IE mohou být léčeni v menších nespécializovaných centrech, ale měla by být zavedena pravidelná komunikační linka s ET v referenčních centrech. Nezbytnou součástí této spolupráce je možnost 24/7 digitálního odesílání výsledků laboratorních vyšetření či obrazových materiálů z vybraných vyšetřovacích metod (echokardiografie, CT, atd.) (18). Nedostatečné klinické zlepšení nebo rozvoj komplikací v souvislosti s epizodou IE by mělo vždy vést k okamžitému přesunu pacientů do referenčních center s ET.

Indikace pro přesun pacienta do tohoto centra jsou:

1. IE na mechanické protéze či bioprotéze,
2. IE asociovaná se srdečními implantabilními systémy (cardiac device related IE = CDRIE) (kardiostimulátory, defibrilátor, resynchronizační terapie),
3. hemodynamicky nestabilní pacient,
4. významné chlopní vady vzniklé v souvislosti s IE,
5. pacienti s již rozvinutou lokální komplikací IE (absces, pseudoaneuryzma, píštěl),
6. pacienti s přetrvávající sepsí (pozitivní hemokultury > 7 dní při zavedené ATB léčbě),
7. stav po cévní mozkové příhodě (CMP),
8. opakované embolizace a reziduální objemná vegetace (> 10 mm) a
9. přítomnost agresivních nebo obtížně léčitelných mikroorganismů (např. *S. aureus*, gramnegativní bacily s výjimkou skupiny HACEK, houby) (5, 13–17).

Kromě toho by měl ET zajistit, aby byl pro pacienty při propuštění sestaven správný léčebný plán. To je zvláště důležité u pacientů, kteří byli léčeni konzervativně vzhledem k riziku progresu chlopního postižení.

Tab. 1. Výhody a nevýhody CT, SPECT a 18-FDG PET/CT u pacientů s IE a CDRIE (adaptováno z 41)

Zobrazovací metoda	IE		CDRIE	
	Výhody	Nevýhody	Výhody	Nevýhody
CT srdce	■ Dobrá schopnost detekovat perivalvulární komplikace u NVE i PVE (absces/pseudoaneuryzma) ■ Přijatelná diagnostická schopnost pro detekci vegetací, ztlustění/perforace cípů a fistul ■ Předoperační vyšetření koronárních tepen	■ Omezená schopnost vizualizace malých vegetací ■ Radiační expozice/nefrotoxicita	■ Detekce lézí měkkých tkání a infekce v oblasti generátoru v kapse ■ Posouzení žilního přístupu (relevantní pro reimplantace)	■ Omezené diagnostické schopnosti při CDRIE (malé vegetace a artefakty z elektrod) ■ Radiační expozice/nefrotoxicita
SPECT	■ Vysoká specifita pro diagnostiku infekce ■ Dostupnost/nízká cena	■ Omezená senzitivita (nižší prostorové rozlišení) ■ Záření	■ Dobrá senzitivita a specifita při infekci generátoru/kapsy přístroje a extrakardiální/extravaskulární infekce elektrod	■ Omezená senzitivita při CDRIE ■ Záření
18-FDG PET/CT	■ Vysoká senzitivita u PVE ■ Hypermetabolismus + anatomické léze (vegetace, ztlustění cípů/perforace, fistula) ■ Detekce perivalvulárních/periprotetických komplikací	■ Nízká senzitivita u NVE ■ Omezená schopnost vizualizace malých vegetací ■ Možné falešně pozitivní výsledky u pacientů < 3 měsíce od KCH operace ■ Možné falešně negativní výsledky u pacientů s dlouhodobou ATB léčbou ■ Radiační expozice/nefrotoxicita	■ Velmi vysoká senzitivita a specifita pro infekci generátoru/kapsy přístroje a extrakardiální/extravaskulární infekce elektrod ■ Hodnocení ostatních protézových materiálů (např. koexistující chlopenní protéza) ■ Posouzení žilního přístupu (relevantní pro reimplantace)	■ Nízká senzitivita pro CDRIE (drobný hypermetabolismus a artefakty elektrod) ■ Možnost rozdílné interpretace ■ Radiační expozice/nefrotoxicita

ATB – antibiotika, IE – infekční endokarditida, CDRIE – IE srdečních implantabilních systémů, NVE – IE nativních chlopní, PVE – protézová IE

Součástí plánu by mělo také být poskytnutí správného rozpisu ambulantní parenterální či perorální ATB léčby.

Diagnóza

Klinická diagnostika

Způsob prezentace IE je zpravidla ovlivněn virulencí příčinného mikroorganismu, imunitní odpovědí hostitele či přítomností preexistujícího srdečního onemocnění. Každý lékař by si měl být vědom skutečnosti, že IE se může projevit jako akutní, rychle progredující infekční onemocnění nebo jako subakutní či chronické onemocnění, které může být spojeno s matoucími až zavádějícími vstupními příznaky. U některých pacientů se může IE iniciálně manifestovat příznaky embolických komplikací, jako je cévní mozková příhoda (CMP), ischemie dolních končetin či spondylodiscitida. U jiných pacientů se naopak IE může projevit komplikacemi, které napodobují širokou škálu patologických stavů, jako jsou revmatologická, neurologická a autoimunitní onemocnění nebo dokonce malignita.

V registru EURO-ENDO byly nejčastějšími příznaky horečka (77,7 %), srdeční šelest

(64,5 %) a městnavé srdeční selhání (27,2 %). Embolické komplikace byly při příjmu přítomny u 1/4 všech pacientů (7).

Mikrobiologie

Pozitivní hemokultury (HK) zůstávají základem kamenem diagnostiky IE a poskytují také důležité informace stran citlivosti ATB k danému mikroorganismu. Odebírají se vždy alespoň tři sady HK před zahájením ATB terapie, a to v 30minutových intervalech. Obvykle se nabírá najednou 20 ml krve a touto odebranou krví se naplní jedna aerobní a jedna anaerobní nádoba. Vzorek by se měl odebírat novým vpichem z periferní žíly za použití pečlivých sterilních kautel. Od odběrů z žilních katétrů (periferních či centrálních) by mělo být upuštěno z důvodu kontaminace a zavádějící interpretace. Izolovaná pozitivita jedné HK by měla být vždy interpretována s opatrností. Při pozitivních HK by měly být odběry opakovány po 48–72 hodinách s cílem kontroly účinnosti léčby.

Mikrobiologická identifikace původce IE a citlivosti na ATB obvykle trvá 2 a více dní, proto si ve vybraných případech musíme pomoci nasazením empirické ATB terapie. MALDI-TOF je nová spektrometrická metoda,

díky které je možné zkrátit dobu od odběru vzorku k určení mikroorganismů na pouhých několik hodin a ve většině českých nemocnic je možné jej využívat (19).

V registru EURO-ENDO byly nejčastěji identifikovanými mikroorganismy stafylokoky (44,1 % pacientů), orální streptokoky (12,4 %) a enterokoky (15,8 %). *S. aureus* byl přítomen v 31,4 % všech epizod (7). V české subpopulaci tohoto registru byl *S. aureus* přítomen v 27,4 %, následovaný koagulázou negativními stafylokoky (KNS) (14,9 %). Streptokoky se vyskytovaly v 10 % případů, zatímco enterokoky byly hlášeny v 8,5 % epizod IE (20).

Kultivačně-negativní endokarditida (KNE) tvoří velkou část pacientů léčených s diagnózou IE. EURO-ENDO registr dokumentoval přítomnost KNE v 21 % případů, v českém souboru byla přítomnost KNE dokonce ještě vyšší – 25,5 % (7, 20). KNE jsou zpravidla způsobeny:

1. podáním ATB terapie ještě před odběrem hemokultur,
2. pomalým růstem náročných organismů, jako jsou členové skupiny HACEK,
3. přítomností některých mykotických agens,

4. IE způsobenou nevykultivovatelnými intracelulárními organismy (*Chlamydia a Bartonella*). *Tropheryma whippelii* nebo *Bartonella* jsou pomalu rostoucí gramnegativní bakterie, které mohou vyžadovat pro kultivaci i několik týdnů.

Dle lokálních zkušeností by mělo být ve vybraných případech provedeno sérologické testování na *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp. a *Legionella pneumophila*. Nesmíme také zapomínat, že existují specifické krevní PCR testy, s jejichž pomocí jsme schopni určit celou paletu vybraných mikroorganismů – *S. aureus*, enterokoky, *Escherichia coli*, *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus mitis*, *Tropheryma whippelii*, *Bartonella* spp. a plísňe (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) (21). Nově lze také s použitím diagnostických metod odvozených od PCR (16S a 18S rRNA) vyšetřovat materiál odebraný ze srdečních chlopní u pacientů s KNE s cílem potvrzení infekce růstově náročných organismů (22). Histopatologická analýza resekovaných tkání při KCH operaci může usnadnit diagnostiku neinfekčních příčin endokarditidy, jako jsou neoplastické a autoimunitní stavy.

Zobrazovací metody

Zobrazovací metody mají nezastupitelnou úlohu jak v diagnostice onemocnění, tak ve vedení léčby. Ústřední roli v ní hraje echokardiografie. V poslední době mají v diagnostice stále významnější postavení CT, MR a nukleární zobrazovací metody (tabulka 1).

Echokardiografie

Echokardiografie je klíčová, široce dostupná metoda vhodná k diagnostice IE, prognostickému hodnocení, stratifikaci rizika, hodnocení odpovědi na ATB léčbu a k rozhodování o indikaci k chirurgické léčbě. Je nezastupitelná při detekci přítomnosti, lokalizace a velikosti vegetací, pro vyhodnocení funkčních postižení srdečních chlopní, a to i včetně posouzení anatomie chlopního aparátu. Dále také pomáhá při diagnostice intrakardiálních komplikací IE – pseudoaneuryzma (PSA), částečná dehiscence chlopní náhrady, intrakardiální píštěl, perforace či prolaps cípu.

Transtorakální echokardiografie (TTE) má při diagnostice IE oproti transezofageální echo-

kardiografii (TEE) podobnou specifitu, ale nižší senzitivitu (23). Limitace TTE je patrná obzvláště u perivalvulárních komplikací IE, malých vegetací, protézových endokarditid a CDRIE. TEE je významně výtěžnější než TTE a měla by být, pokud je to možné, provedeno u všech pacientů s klinickým podezřením na IE. TEE by mělo být také provedeno u pacientů se suboptimální kvalitou TTE, jako například u vybrané populace pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), obezitou či u pacientů s deformitami hrudní stěny a intubovaných pacientů.

Echokardiografie by měla být opakována 5 až 7 dní po úvodním normálním nebo neprůkazném vyšetření či pokud přetrvává vysoké klinické podezření na IE (7).

Intrakardiální echokardiografie (ICE) nám ve vybraných klinických případech může pomoci poskytnout detailnější zobrazovací možnosti, obzvláště u pacientů s IE trikuspidální chlopně a CDRIE či u pacientů s protézovou endokarditidou (24).

Multidetektorová výpočetní tomografie (CT)

CT nám může v případě perivalvulárního či periprotézového šíření posloužit k odhalení abscesu či PSA dokonce s vyšší diagnostickou přesností než echokardiografie a přidává jedno hlavní klinické kritérium při diagnostice IE (5, 25, 26). Echokardiografie však zůstává stále lepší v detekci chlopněných lézí (zejména při přítomnosti malých vegetací < 10 mm), perforací cípů či přítomnosti píštělí, pro jejichž detekci je CT méně senzitivní (27).

Případné riziko uvolnění vegetace či rozvoje hemodynamické nestability v průběhu koronární angiografie u pacientů s IE aortální chlopně nabízí využití CT koronarografie jako alternativy vyšetření koronárních tepen před KCH operací (28).

Samozřejmostí je indikace CT vyšetření v případech postižení centrální nervové soustavy či při systémových embolizacích. Detekce septických systémových lézí pomocí CT může v rámci rozhodovacího procesu přidat jedno vedlejší diagnostické kritérium, které může vést k definitivnímu potvrzení IE (5).

Magnetická rezonance (MR)

MR má u pacientů s IE důležitou roli v hodnocení neurologických a spinálních systé-

mových komplikací. MR má vyšší senzitivitu než CT pro diagnostiku neurologických lézí, a proto zvyšuje pravděpodobnost záchytu neurologických komplikací u pacientů s IE. Studie, které se systematicky prováděly při akutní IE MR mozku, uváděly většinou ischemické, častěji menší asymptomatické léze až u 60–80 % pacientů (29, 30). Parenchymální nebo subarachnoideální krvácení, abscesy nebo mykotická aneurysmata se nacházejí u < 10 % pacientů (30–32). MR taktéž přidává jedno malé kritérium u pacientů, kteří mají přítomné mozkové léze bez neurologických symptomů a má tak dopad na správnou a úplnou diagnostiku IE (5). Mozkové mikrohemoragie jsou popisovány až u 50–60 % pacientů (33), ale nepovažují se za malé kritérium ESC diagnostice IE. Spondylodiscitida a vertebrální osteomyelitida jsou poměrně často pozorovanou periferní lézí související s IE. MR je metodou volby v diagnostice těchto periferních stigmat s nejvyšší senzitivitou, specificitou a diagnostickou přesností (34).

Nukleární zobrazovací metody (18-FDG PET/CT a SPECT)

CT vyšetření s metabolickým zobrazením pomocí 18-fluorodeoxyglukózy (18-FDG) a pozitronové emisní tomografie (PET) nebo jednofotonová emisní výpočetní tomografie využívající radiofarmakem značené leukocyty (SPECT) jsou s oblibou využívány k zobrazení oblastí metabolické aktivity nebo zánětu. Proto jsou velmi slibnými zobrazovacími metodami u pacientů, kteří mají podle Duke kritérií „možnou“ IE. Tyto diagnostické postupy se ukázaly být obzvláště užitečné pro detekci infekce v přítomnosti protézových IE (PVE) a CDRIE (35).

V recentní velké metaanalýze pacientů s podezřením na protézovou IE bylo použití 18-FDG PET/CT spojeno s celkovou senzitivitou 86 % a specificitou 84 % (36). Přidáním „abnormálního“ zvýšeného 18-FDG signálu v oblasti chlopní protézy jako dalšího diagnostického kritéria zvýšilo citlivost Duke kritérií ze 70 % na 95 %, čímž se snížil počet pacientů s „možnou IE“ z 56 % na 32 %. Ve španělské kohortě pacientů s podezřením na PVE či CDRIE, 18-FDG PET/CT prokázala celkovou senzitivitu a specificitu 87 % a 90 %, respektive zvýšila citlivost Duke kritérií z 51 % na 91 % (37). Na druhou stranu u pacientů s IE nativních chlopní (NVE) je senzitivita 18-FDG

Tab. 2. Kritéria, která určují vhodnost ambulantní perorální antibiotické terapie IE (POT) (adaptováno z 43)

Fáze léčby	
Kritická fáze (týdny 0–2)	■ V této fázi nastávají komplikace IE ■ Během této fáze se upřednostňuje hospitalizace a i. v. léčba ■ Zvažte POT, pokud: epizoda IE je bez komplikací
Pokračovací fáze	■ Zvažte POT, pokud je pacient stabilní (bez indikace ke KCH terapii), i. v. ATB terapie trvá alespoň 10 dní a agens je: <i>S. aureus</i>, <i>Enterococcus faecalis</i>, streptokoky, KNS ■ Zvažte kontrolní TEE před zahájením POT ■ Nezvažujte POT, pokud: srdeční selhání, znepokojující echokardiografický náález, neurologické komplikace nebo renální selhání

i. v. – intravenózní, KNS – koaguláza negativní stafylokoky, POT – partial oral therapy, ambulantní perorální antibiotická terapie, *S. aureus* – *Staphylococcus aureus*, TEE – transezofageální echokardiografie

Tab. 3. Indikace ke KCH výkonu

Indikace	Popis
Srdeční selhání	Chlopenní dysfunkce (regurgitace, stenóza) nebo intrakardiální píštěl způsobující plicní edém nebo kardiogenní šok
Perzistující infekce	Zvětšující se vegetace nebo přetrvávající bakteriemie navzdory správně zvolené antibiotické léčbě
Komplikace infekce	Lokální nekontrolovaná infekce vedoucí ke vzniku abscesu, rozvoji AV blokády nebo penetrující lézi
Prevence embolizace	Přetrvávající vegetace > 10 mm* po jedné nebo více embolických epizodách navzdory vhodné antibiotické terapii, nebo při významné stenóze nebo regurgitaci chlopně, nebo při izolované velké vegetaci (> 30 mm). *zejména při postižení předního cípu mitrálního chlopně a infekci <i>S. aureus</i>

PET/CT velmi nízká (22 %) (38). Důvodem je častější přítomnost chlopenních vegetací u NVE ve srovnání s paravalvulárním postižením u PVE, což vede k nižšímu zastoupení polymorfonukleárních buněk, resp. k nižší zánětlivé odpovědi a následně nižšímu vychytávání 18-FDG.

V jedné studii u pacientů s podezřením na IE využívající SPECT byla prokázána senzitivita 90 % a specifita 100 % (39). V přímém srovnání v kohortě pacientů s podezřením na PVE a neprůkaznou echokardiografií mělo 18-FDG PET/CT zobrazení vyšší citlivost než zobrazení SPECT/CT, na druhou stranu SPECT prokázal vyšší specifitu (40). Dle autorů této studie lze SPECT v kombinaci se standardními diagnostickými testy využít preferenčně v těchto situacích:

1. pokud je klinické podezření na IE vysoké, ale echokardiografické nálezy jsou neprůkazné,
2. pokud je potřeba diferenciální diagnostiky mezi septickou a sterilní vegetací detekovanou při echokardiografii,
3. pokud jsou echokardiografické, laboratorní a klinické údaje protichůdné a
4. pokud je třeba vyloučit postižení chlopně (zejména protetických) během febrilních epizod, sepse nebo u pooperačních infekcí.

Abnormálně zvýšené signály při vyšetření 18-FDG PET/CT či SPECT v místě a okolí protetických chlopní, které byly implantovány před

více než 3 měsíce, se v současných doporučeních ESC z roku 2015 považuje za hlavní diagnostické kritérium PVE (5).

18-FDG PET/CT či SPECT může také pomoci při diagnostice systémových embolizací či metastatické infekce u pacientů jak s PVE, tak i NVE (41). Tyto zobrazovací metody diagnostikují přítomnost zánětu. Systémové embolizace však nemusí automaticky vyvolat zánět, mohou se manifestovat akutním uzávěrem cévy a ischémii. V tomto případě se tato vyšetření k této diagnostice nehodí.

Diagnostická kritéria

S cílem zlepšení diagnostické výtěžnosti IE přidala ESC v roce 2015 do diagnostických kritérií možnost využití multimodálního zobrazování – CT srdce/celotělové, MR mozku, 18-FDG PET/CT a SPECT/CT (5). Tyto úpravy vedly ke zvýšení diagnostické senzitivity (83,5 %), ale snížení specifity (70,8 %) oproti původním kritériím (42).

Léčba

Léčba infekční endokarditidy zahrnuje rychlou diagnostiku, léčbu antimikrobiální terapií a ve vybraných případech komplikované IE také kardiochirurgický přístup.

Antibiotická léčba

ATB terapie je základem léčby každé epizody IE. Terapie každého pacienta s IE by měla být po celou dobu konzultována

s místním mikrobiologickým centrem. Volba správného ATB režimu závisí na etiologii IE a na citlivosti izolovaného agens k vybraným ATB. Medikamentózní léčba PVE by měla trvat déle (alespoň 6 týdnů) než léčba NVE (2–6 týdnů), ale jinak se neliší, s výjimkou stafylokokové PVE, kde by měl ATB režim zahrnovat rifampicin. U NVE i PVE se délka léčby odvíjí od prvního dne účinné ATB terapie (přítomnost negativní HK v případě iniciální pozitivní HK). Příslušné antibiotické režimy jsou k dispozici v aktuálních guidelines ESC k léčbě IE z roku 2015 (5).

Ambulantní antibiotická léčba IE

Klinická studie POET zpochybnila paradigma ATB léčby IE, jelikož ukázala, že po počáteční fázi i. v. léčby může až 25 % pacientů dokončit léčbu IE pomocí perorální ATB terapie v domácím prostředí (43). Proto můžeme u vybraných pacientů rozdělit ATB léčbu na dvě fáze. Počáteční hospitalizační i. v. ATB terapii, která může trvat až 2 týdny a při které většinou používáme kombinaci baktericidních ATB (eventuálně je provedena KCH operace či jsou extrahovány CIED). Po dvou týdnech, pokud to klinický stav dovoluje, může pacient ATB léčbu dokončit doma v i. v. (ambulantní parenterální ATB terapie = OPAT) nebo perorálním ATB režimu (POT = partial oral ATB therapy) v délce trvání šesti týdnů (5, 43–45).

Ambulantní parenterální nebo perorální ATB léčba se používá ke konsolidaci ATB terapie, jakmile je pacient klinicky stabilní, anebo jsou komplikace související s infekcí pod kontrolou (např. perivalvulární abscesy, akutní srdeční selhání, septická embolizace, CMP) (46, 47). Podmínkou přechodu na OPAT nebo ambulantní perorální ATB terapii je absolvování minimálně 10 dnů i. v. ATB terapie nebo časový odstup minimálně 7 dní od KCH operace (43) (tabulka 2).

Kardiochirurgická léčba

Kardiochirurgická operace pacientů s IE je indikována při srdečním selhání, nekontrolované infekci a jako prevence embolizace (5) (tabulka 3).

Cíle KCH terapie jsou následující: odstranit infikovanou tkáň a cizý materiál; ošetřit paravalvulární šíření a abscesy; obnovit sr-

deční a chlopenní integritu; a zabránit embolizačním epizodám.

Ačkoli je teoretická indikace k provedení operace dokumentovaná až v 70 % případů IE, významná část pacientů je k výkonu kontraindikována z důvodů vysokého peroperačního rizika. V prospektivním souboru 863 pacientů s levostrannou IE a indikací ke KCH léčbě 24 % pacientů nakonec operaci nepodstoupilo, přičemž CMP byla uvedena jako důvod konzervativní léčby téměř ve čtvrtině případů (49). V registru EURO-ENDO byla teoretická indikace k operaci dokumentována u 69,3 % pacientů, samotná operace však byla provedena pouze u 51,2 % pacientů z celé kohorty (7). V České subpopulaci tohoto registru jsme evidovali teoretickou indikaci k operaci až u 77,9 % případů IE, operaci však nakonec podstoupilo pouze 53,8 % pacientů (20).

Rozhodovací proces ET je ovlivněn řadou faktorů, preferenčně pak preexistujícími komorbiditami a aktuální orgánovou dysfunkcí, dále pak pravděpodobností zotavení z infekce či dlouhodobou prognózou pacienta. Bylo vyvinuto a validováno několik rizikových skóre sloužících k předpovědi rizika hospitalizační mortality u pacientů s aktivní IE podstupujících srdeční operaci – STS-IE skóre, PALSUSE skóre či RISK-E skóre (50–52).

Důkazů zaměřujících se na správné načasování chirurgického řešení IE je všeobecně málo. Jediná randomizovaná studie na toto téma z Jižní Koreje zahrnula pacienty s levostrannou IE a velkými vegetacemi na nativních chlopních, kteří byli rozděleni do dvou větví – časná operace (do 48 hodin od randomizace) vs. konvenční terapie (53). U těch pacientů, kteří podstoupili časnou operaci, došlo k významnému snížení kompozitního endpointu (nemocniční úmrtnost nebo embolizace do 6 týdnů od randomizace) (HR, 0,10; 95% CI, 0,01–0,82; P=0,03). Nicméně byla tato studie kritizována za zařazení malého počtu pacientů (< 40 pacientů v každé skupině) a také proto, že většinu případů IE tvořily streptokoky, které mají výrazně nižší morbiditu a mortalitu při srovnání s infekcí *S. aureus*.

Význam operačního výkonu na přežívání pacientů je nesporný, a to dokonce nezávisle na načasování jeho provedení. Studie z roku 2021 zahrnující 605 pacientů, kteří splňovali indikační kritéria k operaci, prokázala, že KCH

výkon byl nezávislým prediktorem přežití jak v multivariantní (OR 0,260, 95% CI 0,162–0,416), tak v propensity score analýze (mortalita 40 % vs. 66 %, p < 0,001). Její největší prognostický přínos byl pozorován u pacientů s nejvyšším rizikem úmrtí (55).

Výsledky registru EURO-ENDO výše zmíněné potvrdily. Prokázaly totiž, že neprovedení operace u pacientů, kteří splnili indikační kritéria k jejímu provedení, představovalo nezávislý prediktor celkové mortality (7). Stejně výsledky jsme pozorovali i v české subpopulaci tohoto registru (20).

KCH operace po prodělané CMP

CMP vzniká během epizody IE může zásadně ovlivnit pooperační průběh. Konsensus celého ET je esenciální pro jeho správné načasování. V největším riziku jsou pacienti s ischemickými lézemi, s vysokým rizikem hemoragické transformace či pacienti s rozvojem mozkové hemoragie v rámci epizody IE. Před operací je třeba zhodnotit rozsah mozkového poškození a symptomů, průchodnost mozkových tepen, přítomnost periinfarktového edému či známek hemoragické infarkce.

Samotná KCH operace je totiž spojena s možnými komplikacemi, které mohou mít na neurologický status pacienta neblahý vliv:

1. intenzivní antikoagulační léčba podávaná během výkonu,
2. indukce koagulopatie a ztráta pulzatilního toku při použití mimotělního oběhu,
3. perioperační hypo/hypertenze,
4. použití neuromodulační medikace a
5. změna cerebrální autoregulace.

U pacientů s tranzitorní ischemickou příhodou (TIA) je riziko obvykle nízké, a pokud je KCH operace indikována, neměla by být odložena. U pacientů, kteří prodělali ischemickou CMP, existuje dostatek údajů, které podporují indikaci urgentního KCH výkonu, pokud neurologický stav pacienta není extrémně špatný (absence komatu či přítomnost rozsáhlého poškození neurologických funkcí vedoucích ke špatné funkční prognóze). Naproti tomu u pacientů s intrakraniálním krvácením by měla být operace preferenčně odložena o jeden měsíc a více (5, 56).

Nově lze také u pacientů s akutní CMP způsobenou ischemickou okluzí septickými emboly zvážit mechanickou trombektomii (MT). Na toto téma neexistují randomizovaná data, nicméně publikovaná série případů MT u pacientů s IE prokázala vysokou míru rekanalizace a dobré neurologické výsledky podobné těm, které jsou popsány ve standardní populaci pacientů s CMP (57).

Speciální populace pacientů s IE

IE srdečních implantabilních přístrojů (CDRIE)

IE spojená se zdravotní péčí představuje pro svou zvyšující se incidenci a závažnou prognózou vážný klinický problém. V registru EURO-ENDO byla popisována až u 32,96 % všech případů IE (nozokomiální epizody z nich tvořily 60,8 %) (7). Nejčastěji se IE asociovaná se zdravotní péčí vyskytuje u těžce nemocných pacientů s centrálními žilními přístupy a u pacientů na hemodialýze. Do této skupiny však také zařazujeme infekce srdečních implantabilních systémů (CIED), které jsou spojeny s významnou morbiditou, mortalitou a finanční zátěží. Dle výsledků dánského registru se tato infekce u pacientů během života vyskytla v 1,19 % u kardiostimulátorů, v 1,91 % u implantabilních kardioverter-defibrilátorů (ICD), v 2,18 % u přístrojů pro resynchronizační terapii (CRT) a v 3,35 % u CRT defibrilátorů (58).

Infekce CIED můžeme dle recentních doporučení rozdělit na:

- a. superficiální kožní infekci v místě incize nezasahující do kapsy přístroje,
- b. infekci zahrnující samotnou kapsu přístroje s generátorem,
- c. systémovou infekci, která může postihoval elektrody přístroje, srdeční chlopně, event. přilehlý endokard = CDRIE (59).

CDRIE tvořilo v registru EURO ENDO 9,9 % epizod všech IE, v českém registru dokonce 27,4 % (7, 20).

Rizikové faktory pro rozvoj infekce implantabilních systémů zahrnují revizi nebo upgrade přístroje, horečku před implantací, hematoma v kapse přístroje a komorbiditu pacientů, jako je diabetes, nádorové onemocnění, srdeční selhání a užívání kortikosteroidů (60). PADIT skóre hodnotící riziko vzniku in-

fekce implantabilních systémů založené na analýze 19 603 pacientů je tvořeno z pěti proměnných – předchozí výkon v kapse přístroje, věk, renální insuficience, imunokompromitace pacienta a typ implantovaného přístroje (61).

S. aureus je nejčastějším původcem infekce a spolu s KNS tvoří asi 50–75 % všech infekcí. Předoperační ATB profylaxe (preferenčně cefazolin 1–2 g i. v. či vancomycin 1–2 g i. v.) je nezbytnou součástí prevence vzniku infekce CIED, následně se profylaxe IE řídí klasickými platnými doporučeními ESC (5). Dle studie WRAP-IT lze u vybraných rizikových pacientů při implantaci použít ATB síťovou obálku (Tyrx RX, Medtronic, MN), která lokálně uvolňuje minocyklin a rifampicin po dobu minimálně 7 dní a plně se vstřebá přibližně za 9 týdnů (62).

Diagnóza CDRIE závisí tak jako u klasické IE na výsledcích HK a echokardiografii, obzvláště pak TEE. Při klinických nejasnostech a vysoké suspekci na IE bychom měli vyšetření opakovat za 5–7 dní. Intrakardiální echokardiografii lze s prospěchem v některých případech použít k vizualizaci možných vegetací na elektrodách či trikuspidální chlopni. Při jakýchkoli nejasnostech okolo stanovení diagnózy je potřeba pomýšlet na využití zobrazovacích metod, mezi které patří CT srdce a nukleární metody – SPECT a 18-FDG PET/CT. Obzvláště

druhé jmenované může být velmi užitečné při diagnostice infekce kapsy přístroje, pro omezenou reprodukovatelnost by se však nemělo používat do 6 týdnů od implantace.

Léčba CDRIE zahrnuje časné a úplné odstranění všech částí systému v kombinaci s ATB terapií v délce trvání alespoň 4 týdnů. Perkutánní (spíše než chirurgická) extrakce je preferovaným přístupem, ale měla by být prováděna v centrech se zkušenostmi s těmito výkony, preferenčně i s chirurgickým zázemím. Indikace k následné reimplantaci by měla být vždy důkladně přehodnocena. Správné načasování je otázné, výkon by měl být odložen na co možná nejdéle od extrakce původního systému, minimálně však, dokud jsou kontrolní HK nejméně 72 hodin od extrakce negativní. Nový přístroj je následně ideálně implantován na kontralaterální stranu. Alternativní možností je implantace systému MICRA, či v případě zajištění prevence náhlé srdeční smrti subkutánní ICD.

IE u pacientů s TAVI

V poslední dekádě jsme byli svědky exponenciálního růstu perkutánních intervenčních výkonů, obzvláště pak u starších vysoce rizikových pacientů s významnou aortální stenózou ve formě transkatérové implantace aortální chlopně (TAVI). S tímto

trendem je asociovaná zvyšující se incidence IE těchto protéz, které jsou spojené s vysokou mortalitou. Míra hospitalizační/30denní úmrtnosti se pohybuje od 16 do 36 % (63, 64). Z dostupných dat, například ze studie PARTNER, je důležité podotknout, že riziko vzniku TAVI-IE je přibližně stejné jako u IE chlopních protéz (5,21 vs. 4,10 událostí na 1 000 osob/roků, $P = 0,44$) (65). Riziko TAVI-IE je nejvyšší během 1. roku po výkonu, zejména pak během prvních 3 měsíců. Nejčastějšími původci jsou *S. aureus*, enterokoky, streptokoky a KNS (63). Diagnostika TAVI-IE je mnohdy svízelná, jelikož se starší rizikové pacienti prezentují atypickými symptomy a echokardiografie nemusí být vždy jasně průkazná. V těchto případech může mít provedení 18 F-FDG PET/CT či CT srdce důležitou přidanou hodnotu. Léčba TAVI-IE je velmi náročná, samozřejmostí je ATB terapie, která se řídí indikacemi pro léčbu protézových IE (5). Mnoho pacientů bylo považováno za vysoce rizikové již před tímto katetrizačním výkonem, proto není překvapivé, že samotný chirurgický výkon nakonec podstoupí pouze přibližně 15 % pacientů (63). Alternativní možnost je valve-in-valve výkon, jehož provedení lze při malfunkci původní protézy zvážit po kompletním přeléčení infekce.

LITERATURA

- Shah ASV, McAllister DA, Gallacher P, et al. Incidence, Microbiology, and Outcomes in Patients Hospitalized With Infective Endocarditis. *Circulation*. 2020;141(25):2067-2077. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044913. Epub 2020 May 15. Erratum in: *Circulation*. 2020;141(25):e960.
- Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, Brusch J, Himmelstein DU. Infective endocarditis in the U.S., 1998-2009: a nationwide study. *PLoS One*. 2013;8(3):e60033.
- Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, et al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015;385(9974):1219-1228.
- Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:2070-2076.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-31286.
- Williams ML, Doyle MP, McNamara N, Tardo D, Mathew M, Robinson B. Epidemiology of infective endocarditis before versus after change of international guidelines: a systematic review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2021;15:175394472110026877.
- Habib G, Erba PA, Lung B, et al.; EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective en-

- docarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222-3232.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369-4139.
- Richey R, Wray D, Stokes T; Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;336(7647):770-771.
- Shah ASV, McAllister DA, Gallacher P, et al. Incidence, Microbiology, and Outcomes in Patients Hospitalized With Infective Endocarditis. *Circulation*. 2020;141(25):2067-2077. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044913. Epub 2020 May 15. Erratum in: *Circulation*. 2020;141(25):e960.
- Thornhill MH, Dayer MJ, Nicholl J, Prendergast BD, Lockhart PB, Baddour LM. An alarming rise in incidence of infective endocarditis in England since 2009: why? *Lancet*. 2020;395(10233):1325-1327.
- Conen A, Stortecky S, Moreillon P, et al. A review of recommendations for infective endocarditis prevention in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2021;16(14):1135-1140.
- Elad B, Perl L, Hamdan A, et al. The clinical value of the endocarditis team: insights from before and after guidelines implementation strategy. *Infection*. 2022;50(1):57-64.
- El-Dalati S, Cronin D, Riddell Jt, et al. The Clinical Impact of Implementation of a Multidisciplinary Endocarditis Team. *Ann Thorac Surg*. 2022;113(1):118-124.
- Mestres CA, Pare JC, Miro JM and Working Group on Infective Endocarditis of the Hospital Clinic de B. Organization and Functioning of a Multidisciplinary Team for the Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis: A 30-year Perspective (1985-2014). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:363-368.
- Gibbons EF, Huang G, Aldea G, et al. A Multidisciplinary Pathway for the Diagnosis and Treatment of Infectious Endocarditis. *Crit Pathw Cardiol*. 2020;19:187-194.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143:e72-e227.
- Diab M, Franz M, Hagel S, et al. Impact of an In-Hospital Endocarditis Team and a State-Wide Endocarditis Network on Perioperative Outcomes. *J Clin Med*. 2021;10(20):4734.
- La Scola B, Raoult D. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One*. 2009;4:e8041.
- Pazdernik M, Holická M, Pelouch R, et al. Characteristics, management, and outcome of infective endocarditis in the

Czech Republic: prospective data from the ESC EORP EURO-ENDO registry. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(2):95-100.

21. Raoult D, Casalta JP, Richet H, et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005;43:5238-5242.

22. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2017;55(9):2599-2608.

23. Bai AD, Steinberg M, Showler A, et al. Diagnostic Accuracy of Transthoracic Echocardiography for Infective Endocarditis Findings Using Transesophageal Echocardiography as the Reference Standard: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(7):639-646.e8.

24. Østergaard L, Vejlsstrup N, Køber L, et al. Diagnostic Potential of Intracardiac Echocardiography in Patients with Suspected Prosthetic Valve Endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Dec;32(12):1558-1564.e3.

25. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol* 2012;22:2407-2414.

26. Sifaoui I, Oliver L, Tacher V, et al. Diagnostic Performance of Transesophageal Echocardiography and Cardiac Computed Tomography in Infective Endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(12):1442-1453.

27. In-Cheol Kim, Suyon Chang, Geu-Ru Hong, et al. Comparison of Cardiac Computed Tomography With Transesophageal Echocardiography for Identifying Vegetation and Intracardiac Complications in Patients With Infective Endocarditis in the Era of 3-Dimensional Images. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(3):e006986.

28. Hekimian G, Kim M, Passefort S, et al. Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. *Heart*. 2010;96:696-700.

29. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis*. 2008;47:23-30.

30. Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, et al. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation*. 2009;120:585-591.

31. Sotero FD, Rosário M, Fonseca AC, Ferro JM. Neurological Complications of Infective Endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(5):23.

32. Chakraborty T, Scharf E, DeSimone D, et al. Variable Significance of Brain MRI Findings in Infective Endocarditis and Its Effect on Surgical Decisions. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(6):1024-1032.

33. Hess A, Klein I, Iung B, et al. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:1579-1584.

34. Kim SJ, Pak K, Kim K, Lee JS. Comparing the Diagnostic Accuracies of F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Spondylodiscitis: A Meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019;44(7):E414-E422.

35. Erba PA, Lancellotti P, Vilacosta I, et al. Recommendations on nuclear and multimodality imaging in IE and CIED infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1795-1815.

36. Wang TKM, Sánchez-Nadales A, Igbinomwanhia E, Cremer P, Griffin B, Xu B. Diagnosis of Infective Endocarditis by Subtype Using 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography:

A Contemporary Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(6):e010600.

37. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation*. 2015;132:1113-1126.

38. de Camargo RA, Sommer Bitencourt M, Meneghetti JC, et al. The Role of 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis of Left-sided Endocarditis: Native vs Prosthetic Valves Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2020;70(4):583-594.

39. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, et al. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med*. 2012;53(8):1235-1243.

40. Rouzet F, Chequer R, Benali K, et al. Respective performance of 18 F-FDG PET and radio-labeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med* 2014;55:1980-1985.

41. Erba PA, Pizzi MN, Roque A, et al. Multimodality Imaging in Infective Endocarditis: An Imaging Team Within the Endocarditis Team. *Circulation*. 2019;140(21):1753-1765.

42. Philip M, Tessonier L, Mancini J, et al. Comparison Between ESC and Duke Criteria for the Diagnosis of Prosthetic Valve Infective Endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(12):2605-2615.

43. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(5):415-424.

44. Pericà S JM, Llopis J, González-Ramallo V, et al.; Spanish Collaboration on Endocarditis-Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES) investigators. Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment for Infective Endocarditis: A Prospective Cohort Study From the GAMES Cohort. *Clin Infect Dis*. 2019;69(10):1690-1700.

45. Rajaratnam D, Rajaratnam R. Outpatient Antimicrobial Therapy for Infective Endocarditis is Safe. *Heart Lung Circ*. 2021;30(2):207-215.

46. Spellberg B, Chambers HF, Musher DM, Walsh TL, Bayer AS. Evaluation of a Paradigm Shift From Intravenous Antibiotics to Oral Step-Down Therapy for the Treatment of Infective Endocarditis: A Narrative Review. *JAMA Intern Med*. 2020;180(5):769-777.

47. Rezar R, Jirak P, Lichtenauer M, et al. Partial oral antibiotic therapy is non-inferior to intravenous therapy in non-critically ill patients with infective endocarditis: Review and meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2020;132(23-24):762-769.

48. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:203-209.

49. Chu VH, Park LP, Athan E, et al; International Collaboration on Endocarditis (ICE) Investigators. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation*. 2015;131(2):131-140.

50. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(1):98-106.e1-2.

51. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, et al.; Spanish Collaboration on Endocarditis — Grupo de Apoyo al Manejo

de la Endocarditis infecciosa en España (GAMES). Valve surgery in active infective endocarditis: a simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):133-137.

52. Olmos C, Vilacosta I, Habib G, et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart*. 2017;103(18):1435-1442.

53. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2466-2473.

54. Delahaye F. Is early surgery beneficial in infective endocarditis? A systematic review. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:35-44.

55. García Granja PE, Lopez J, Vilacosta I, et al. Prognostic impact of cardiac surgery in left-sided infective endocarditis according to risk profile. *Heart*. 2021;107(24):1987-1994.

56. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al; Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127(23):2272-2284.

57. Feil K, Küpper C, Tiedt S, et al. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy in infective endocarditis: A matched case-control analysis from the German Stroke Registry-Endovascular Treatment. *European journal of neurology*. 2021; 28(3):861-867.

58. Olsen T, Jørgensen OD, Nielsen JC, Thøgersen AM, Philbert BT, Johansen JB. Incidence of device-related infection in 97 750 patients: clinical data from the complete Danish device-cohort (1982-2018). *Eur Heart J*. 2019;40(23):1862-1869.

59. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Europace*. 2020;22: 515-549.

60. Mateos Gaitán R, Boix-Palop L, Muñoz García P, et al. Infective endocarditis in patients with cardiac implantable electronic devices: a nationwide study. *Europace*. 2020; 22:1062-1070.

61. Birnie DH, Wang J, Alings M, et al. Risk Factors for Infections Involving Cardiac Implanted Electronic Devices. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2845-2854.

62. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, et al. Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1895-1905.

63. Regueiro A, Linke A, Latib A, et al. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement and Subsequent Infective Endocarditis and In-Hospital Death. *JAMA*. 2016;316(10):1083-1092.

64. Kolte D, Goldsweig A, Kennedy KF, et al. Comparison of Incidence, Predictors, and Outcomes of Early Infective Endocarditis after Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement in the United States. *Am J Cardiol*. 2018;122(12):2112-2119.

65. Summers MR, Leon MB, Smith CR, et al. Prosthetic valve endocarditis after TAVR and SAVR: insights from the PARTNER trials. *Circulation*. 2019;140(24):1984-1994.